

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАЧЕСОВА ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЧЕТАННОЙ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАРОДОНТИТА**

14.01.14 – Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
доктор медицинских наук
Успенская Ольга Александровна

НИЖНИЙ НОВГОРОД – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Этиология и патогенез хронического генерализованного пародонтита	11
1.2. Обследование пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, принципы диагностики.....	20
1.3. Современные методы комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2. 1. Материалы исследования	38
2. 2. Клинические методы исследования	43
2. 3. Рентгенологические методы исследования	48
2. 4. Лабораторные методы исследования крови	50
2. 5. Биохимические методы исследования ротовой жидкости.....	56
2. 6. Статистические методы оценки результатов исследования	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	62
3. 1. Результаты клинического обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом	62
3. 2. Результаты рентгенологического обследования	78
3. 3. Результаты биохимических исследований ротовой жидкости	83
3. 4. Результаты исследования уровня биохимических показателей крови .	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	112
ВЫВОДЫ	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания пародонта являются одной из серьезных проблем современной стоматологии, так как наблюдается неуклонный рост заболеваемости среди населения молодого и среднего возраста: более 50% жителей нашей страны к 25-30 годам имеют разнообразные клинические проявления (Бактимерова О. О., 2016; Блашкова С. Л., 2016; Дурново Е. А., 2013, Мизиева С. М., 2009; Мирсаева Ф. З., 2011). Последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты распространенности заболевания пародонта, имеющие агрессивное, практически непрерывно рецидивирующее течение (Булкина Н. В., 2012; Грудянов А. И., 2017). Особенности развития и несвоевременная диагностика приводят к разрушению зубочелюстной системы человека в молодом возрасте, психологическим проблемам и социальной дезадаптации. (Безрукова И. В., 2008; Гажва С. И., 2013; Гилева О. С., 2013; Жулев Е. Н., 2016; Максимовская Л. Н., 2009) В связи с этим необходимо совершенствование комплексных программ по своевременной диагностике данного заболевания (Аверьянов С. В., 2017; Ахмадова М. А., 2016; Барер Г. М., 2006; Петрова Т. Г., 2018).

Ведущим этиологическим фактором, запускающим механизм развития воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, является микробный (Казарина Л. Н., 2017; Руманова А. И., 2017). Микробиологические исследования состава зубной бляшки у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта выявило большое разнообразие штаммов, высокую частоту облигатных анаэробных бактерий (Круглова Н. В., 2015). При этом особую роль отводят *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, учитывая его способность проникать через эпителиальные мембраны, а также вырабатывать факторы, способные изменять или подавлять защитные механизмы организма хозяина и вызывать резорбцию костной ткани (Баяхметова А. А., 2017; Ламонта Р. Дж., Ланц М. С., 2010).

Установлено, что одним из важных факторов, предрасполагающих к развитию генерализованного пародонтита и оказывающих влияние на его течение, является системный остеопороз (Ашуров Г. Г., 2016; Исмаилова О. А., 2017). Несмотря на высокую степень минерализации, в костной ткани постоянно происходят обновление входящих в ее состав веществ, адаптивные перестройки в связи с изменяющимися условиями функционирования, отражением которых служат уровни циркулирующих во внеклеточной жидкости кальция, фосфора, а также гормонов, регулирующих их обмен (Дмитриева Л. А., 2006; Мокрова Е. А., 2016). Доказана высокая патогенетическая связь воспалительных изменений слизистой оболочки и изменений в костной части пародонта. Вполне вероятно, что изменения протекают одновременно (Щербич В. М., 2009).

Указанные выше позиции определяют необходимость включения в комплексное лечение быстро прогрессирующего пародонтита препараты, устраняющие негативное действие микрофлоры полости рта и последствия нарушения метаболизма в тканях пародонта, а также повышающие сроки ремиссии заболевания.

Степень разработанности темы

В научном пространстве медицины широко обсуждается проблема лечения заболеваний пародонта в связи с почти 100%-ой распространенностью и слабой реакцией на предлагаемое лечение (Грудянов А. И., 2017; Зорина О. А., 2013; Мирсаева Ф. З., 2016; Молоков В. Д., 2008; Цепов Л. М., 2007).

До сих пор дискуссионным остается вопрос об этиологии и патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита. Всесторонне изучены механизмы микробиологического и иммунологического влияния на возникновение заболеваний пародонта, однако остальные факторы до конца не выявлены (Адамчик А. А., 2016; Закиров Т. В., 2015; Иванов С. Ю., 2017; Орехова Л. Ю., 2016; Полушина Л. Г., 2017; Силин А. В., 2014).

В литературе изложены некоторые данные о взаимосвязи пародонтита и остеопороза, однако малоизученным вопросом остается исследование лабораторных показателей метаболизма костной ткани, а также гормонов, регулирующих минеральный обмен, у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом (Атрушкевич В. Г., 2017; Леонова Л. Е., 2013; Фирсова И. В., 2017; Цимбалистов А. В., 2008).

До настоящего времени остается актуальным поиск медикаментозных средств как для местного, так и для общего применения, способствующих не только скорейшему наступлению клинического улучшения, но и сокращению количества рецидивов у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом (Арутюнов С. Д., 2017; Крихели Н. И., 2013; Ревазова З. Э., 2015; Февралева А. Ю., 2007; Янушевич О. О., 2017).

Цель: повышение эффективности лечения агрессивных форм пародонтита путем применения медикаментозного комплекса на основе гликолана и остеотропных препаратов на основании результатов клинико-лабораторных исследований.

Задачи исследования

1. Провести клиническую оценку состояния тканей пародонта, определить минеральную плотность костной ткани с использованием метода денситометрии у пациентов с агрессивными формами пародонтита.
2. Изучить биохимические показатели костного метаболизма ротовой жидкости (кальций общий, фосфор, щелочная фосфатаза) и сыворотки крови (кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, паратиреоидный гормон, кальцитонин, кальцидиол, остеокальцин, щелочная фосфатаза и продукты распада коллагена 1-го типа) у пациентов с агрессивными формами пародонтита.
3. Исследовать динамику клинических показателей состояния тканей пародонта в процессе лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита при использовании различных схем медикаментозной терапии.

4. Проанализировать биохимические показатели костного метаболизма ротовой жидкости и сыворотки крови в динамике лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита с использованием различных программ медикаментозного лечения.
5. В сравнимых исследованиях обосновать целесообразность и преимущества применения оригинального медикаментозного комплекса на основе гликолана и остеотропных препаратов для лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита; разработать, апробировать и внедрить новую методику в пародонтологическую практику.

Научная новизна

Впервые для определения исходного пародонтологического статуса, а также для оценки эффективности лечения пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом использованы лабораторные методики изучения показателей метаболизма костной ткани и триады гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен.

Впервые по результатам сравнительного проспективного клинко-лабораторного исследования доказана высокая эффективность и преимущества использования препарата на основе гликолана в местном лечении пациентов с агрессивным пародонтитом в сочетании с остеотропными препаратами системного действия.

Разработан новый эффективный способ лечения быстро прогрессирующего пародонтита, основанный на сочетании применения гликолана для топической терапии и остеотропных препаратов для системного использования (Патент РФ №2628880 от 22.08.2017).

Теоретическая и практическая значимость

Теоретически обоснована и подтверждена в серии клинко-лабораторных исследований целесообразность включения в комплекс лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита гликолана и препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани, для достижения противовоспалительного, антирезорбтивного, остеотропного эффектов.

Высокая эффективность новых методологических подходов к консервативной терапии пародонтита подтверждена положительной динамикой клинико-лабораторных показателей в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Разработана и внедрена в пародонтологическую практику новая схема лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита, основанная на сочетанном использовании препаратов на основе гликолана в местном применении и остеотропных препаратов системного действия.

Преимущества разработанной схемы медикаментозной терапии перед традиционными подходами проявились в показателях скорости достижения клинического результата и продолжительности клинической ремиссии.

Методология и методы исследования

Проведено открытое рандомизированное контролируемое проспективное исследование, методологической базой которого явилось использование методов общенаучного познания с приемами формальной логики, а также применение актуальных клинических, рентгенологических, лабораторных методов исследования, результаты которых обрабатывались обоснованными статистическими методами. Объект исследования – пациент с быстро прогрессирующим пародонтитом. Предмет исследования – диагностические критерии и методы лечения быстро прогрессирующего пародонтита. Выводы сформулированы с позиций доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. Анализ уровня триады гормонов и биохимических показателей сыворотки крови и ротовой жидкости позволяет достоверно оценить состояние тканей пародонта и обеспечивает эффективное персонализированное планирование этиотропного и патогенетического лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита.
2. Сочетанное применение препаратов на основе гликолана (местно) и остеотропных препаратов (системно) в оригинальной методике позволяет

обеспечить высокую эффективность лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Внедрение результатов

Основные положения и результаты работы включены в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ, внедрены в клиническую практику стоматологической поликлиники ПИМУ, ГАУЗ НО «Областная стоматологическая поликлиника», Сормовского филиала №1 ГАУЗ НО «Областная стоматологическая поликлиника», Канавинского филиала ГАУЗ НО «Областная стоматологическая поликлиника», Нижегородского филиала №2 ГАУЗ НО «Областная стоматологическая поликлиника».

Степень достоверности работы

Достоверность полученных результатов данной научной работы подтверждается репрезентативным объемом выборки, четко сформулированными критериями включения и исключения, выбором оптимального метода рандомизации пациентов. Дизайн исследования основан на принципах доказательной медицины. Достоверность работы обусловлена использованием соответствующих цели задач, методов исследования, современного оборудования, применением обоснованных методов обработки информации и статистического анализа данных.

Связь диссертационной работы с научными программами

Работа выполнена в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (номер гос. регистрации 01201063258).

Специальность, которой соответствует диссертация

Область и способы исследования относятся к специальности стоматология и соответствуют основным пунктам паспорта специальности 14.01.14 – стоматология (медицинские науки).

Апробация работы

Результаты и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: XXI международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (Белгород, 2016); III Всероссийской 14-ой межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» (г. Н. Новгород, 15-16 марта 2017г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии», посвященной 70-летию Республиканской стоматологической клиники (г. Саранск, 2 июня 2017 г.); Межрегиональной Поволжской научно-практической конференции «Инновационное образование – будущее медицины» (г. Саранск, 8-9 сентября 2017 г.); Научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды» (Нижний Новгород, 21-22 марта 2018 г.)

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании Проблемной комиссии «Стоматология» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России 15.05.2018 г. (Протокол №2) и на заседании научно-координационного совета по стоматологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России 09.06.2018 г. (Протокол №112).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно произведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по основным направлениям исследования. Совместно с научным руководителем составлен план исследования, поставлены цель, задачи, определены клинические и лабораторные методы исследования, выбрана медикаментозная схема в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом. Лично автором проведено стоматологическое клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами, в том числе с использованием автоматизированной системы «Florida Probe», забор ротовой жидкости для биохимического исследования, консервативная терапия пациентам с

хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести. Автором самостоятельно проведена систематизация данных, их анализ, статистическая обработка результатов исследования, обобщены полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации результатов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 работ, в том числе 7 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из которых 1 в научном издании, включенном в базу Scopus. Получен патент РФ № 2628880 от 22.08.2017 «Способ лечения быстро прогрессирующего пародонтита (БПП)».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 366 источников, из них 224 отечественных и 142 зарубежных. Работа изложена на 167 листах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 34 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и патогенез хронического генерализованного пародонтита

Одно из ведущих мест в структуре стоматологических заболеваний на сегодняшний день занимает хронический генерализованный пародонтит (ХГП), который представляет не только медицинскую, но социальную и экономическую проблему [110]. По данным ВОЗ воспалительные заболевания пародонта выявляются у 95% взрослого населения. Генерализованный пародонтит приводит к потере зубов, в том числе в молодом возрасте, являясь причиной морфофункциональных изменений в зубочелюстной системе, жевательном аппарате, оказывает неблагоприятное влияние на деятельность различных органов, при этом происходит нарушение эстетики лица и речи, психологическая дезадаптация [21, 36, 139, 166, 205]. Кроме того, в последнее время все больше внимания уделяется повышению риска возникновения патологических состояний других органов и систем организма, в том числе сердечно-сосудистой системы, у лиц с генерализованным пародонтитом [46, 303]. В связи с этим необходимо совершенствование комплексных программ по своевременной диагностике данного заболевания [116].

Актуальную проблему современной стоматологии представляют вопросы профилактики и усовершенствования комплексного лечения быстропрогрессирующего пародонтита (БПП) [182]. Большие трудности вызваны широкой распространенностью данной патологии среди взрослого населения, отсутствием единой концепции этиологии и патогенеза [124]. Результатом прогрессирования атипичных форм пародонтита является активное разрушение опорных тканей зубов в молодом возрасте [61]. Заболевание сопровождается быстрой потерей прикрепления, убылью костной ткани, а с другой стороны – незначительными воспалительными процессами в мягких тканях [318]. БПП отличается довольно неблагоприятным прогнозом, поскольку практически не поддается лечению при использовании

традиционных средств, приводя к полной потере зубов в относительно короткий срок (5–7 лет) [26, 27]. Непродолжительные периоды ремиссии при высокоактивном очаговом поражении тканей при БПП не позволяют полноценно регенерировать костной ткани [14, 84]. Такая клиническая картина интерпретируется как проявление высокой вирулентности возбудителей, высоким уровнем восприимчивости макроорганизма или сочетанием этих факторов [38, 130].

Большинство авторов указывают микробный фактор в качестве основной причины возникновения пародонтита. Согласно последним исследованиям, в отличие от пациентов с ХГП количественное содержание *Actinobacillus actinomycetemcomitans* у пациентов с агрессивным пародонтитом довольно высокое [63]. Кроме того, количество *Porphyromonas gingivalis* может сохраняться неизменной после лечения, несмотря на клиническое улучшение, тогда как концентрация *Actinobacillus actinomycetemcomitans* заметно снижается. Это может указывать на участие *Porphyromonas gingivalis* в качестве основного патогенного микроорганизма в развитии агрессивного пародонтита в условиях нарушения экологического равновесия [327]. Однако в литературе встречаются сведения о большем влиянии *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythensis* на развитие агрессивного пародонтита в отличие от локализованного пародонтита и от типичных генерализованных форм [60, 61]. Сниженная чувствительность к антибиотикам также свидетельствует об агрессивном характере микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с БПП [238].

Патогенные бактерии продуцируют в ткани пародонта большое число биологически активных веществ, включая некоторые ферменты, в том числе, металлопротеазы, протеиназы, трипсиноподобный фермент [9, 111]. Например, *Porphyromonas gingivalis* секретирует аргинин-1-протеазы, обладающие способностью стимулировать гуморальное звено иммунитета [198]. Также *Porphyromonas gingivalis* является продуцентом протеиназ, способных вызывать разрушение C5-компонента комплемента. Установлена

способность патогенных микроорганизмов влиять на развитие агрессивных деструктивных изменений в тканях пародонта благодаря образованию комплекса провоспалительных цитокинов [112, 202]. Под воздействием этих цитокинов меняется соотношение остеобластных и остеолитических ферментов, происходит активация остеокластов и металлопротеиназы кости [239].

Условием для наиболее агрессивного воздействия микроорганизмов на ткани пародонта является образование зубной бляшки, относящейся к особому виду биопленки, в связи с механической стабильностью которой бактерии остаются недоступными для клеток иммунной защиты [151].

Существенную роль в образовании зубной бляшки и обызвествлении зубного налета играет слюна, которая перенасыщена ионами кальция и фосфора [44, 305]. В слюне содержится около 7,0 ммоль/л общего фосфата, который находится в двух формах: 70-95% составляет неорганический – свободный фосфат (2,2-6,5 ммоль/л), остальная доля приходится на фосфат, связанный с белками и другими соединениями. Фосфатную буферную систему образуют ионы HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- [324].

Содержание общего кальция в слюне может составлять от 1,0 до 3,0 ммоль/л, при этом он так же, как и фосфаты, представлен в ионизированной форме и в соединениях с белками. Коэффициент соотношения ионизированного кальция к общему равен 0,53 - 0,69 [147, 261].

Особые соотношения содержания фосфатов и кальция в ротовой жидкости необходимы для поддержания гомеостаза тканей ротовой полости. При этом, согласно представлениям В.К. Леонтьева с соавт., мицеллы составляют основу слюны, благодаря чему кальций и фосфаты не выпадают в осадок, поскольку происходит связывание большого количества воды. Мицеллы фосфата кальция $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_m$ являются основными, образующими нерастворимое ядро, на поверхности которого сорбируются молекулы гидрофосфата (HPO_4^{2-}), находящиеся в избытке в ротовой жидкости. Противоионами являются ионы Ca^{2+} , которые находятся в адсорбционном и

диффузном слоях мицеллы [5]. Весь объем ротовой жидкости распределяется между мицеллами благодаря белкам (в частности, муцин), связывающим большое количество воды. Таким образом, слюна становится более вязкой, структурированной [80, 332].

Слюна переходит в деминерализующую при снижении рН до 6,2, при котором она становится недонасыщенной кальцием и неорганическим фосфором. При повышении рН происходит увеличению ионов PO_4^{3-} , принимающих участие в формировании зубного камня, состоящего из трудно растворимых соединений $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ [330]. Зубной камень преимущественно локализуется в области проекции выходного отверстия протоков околоушных слюнных желез, которыми осуществляется секреция неорганического фосфата [176].

В литературе есть данные о том, что результаты иммунологического исследования периферической крови у пациентов с БПП существенно не отличаются от данных, полученных при исследовании пациентов с типичными формами воспалительных заболеваний пародонта [3, 18, 294]. Этот факт дает основание предположить, что иммунологические изменения у пациентов с БПП не носят специфического характера, а отражают лишь состояние организма в ответ на внедрение агрессивной, атипичной для этой формы воспалительных заболеваний пародонта микрофлоры. Однако, по мнению других авторов, у пациентов с агрессивными формами пародонтита выявлены нарушения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета [19, 20]. Для БПП характерно резкое снижение иммунорегуляторного индекса (соотношение хелперных и супрессорных популяций Т-лимфоцитов), чего не наблюдается при типичных формах пародонтита [31, 46, 58, 202]. В большинстве научных работ уделяется внимание недостаточной фагоцитарной активности мононуклеаров и полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые являются агентами первой линии противомикробной защиты и обеспечивают активацию иммунного ответа при различных патологических процессах инфекционной и неинфекционной природы, включая БПП [198].

При этом происходит снижение неспецифической резистентности организма, поскольку нарушение функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов носит системный характер, такая картина наблюдается у 75–83% пациентов с БПП. Особую роль играет аутоиммунная составляющая патогенеза данной патологии [132].

В патогенезе заболевания большая роль отводится дисбалансу цитокинов в тканях пародонта, при участии которых происходит повреждение сосудистой стенки, образование тромбов, что ведет к нарушению микроциркуляции, ухудшению питания тканей [82, 83, 107, 188]. Происходит нарушение функциональной активности мембран эндотелиоцитов, их дестабилизация в связи с активизацией процессов перекисного окисления липидов, что приводит к развитию дисбаланса между про- и антиагрегантными факторами, изменениям антикоагулянтной и фибринолитической способности эндотелия [42, 62, 158, 203]. У пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта обнаружены нарушения в антиоксидантной системе [148, 175, 178], в том числе изменения активности супероксиддисмутазы, каталазы, малонового диальдегида, конъюгатов, оснований Шиффа и уменьшение антиоксидантной активности слюны [102].

В настоящее время агрессивный пародонтит считается многофакторным заболеванием. Его возникновение и развитие является результатом сложных взаимоотношений между генной детерминированностью и окружающей средой. Для развития заболевания является недостаточным только лишь наследование восприимчивости [89, 356].

Из общих факторов риска возникновения агрессивного пародонтита можно выделить генетические и приобретенные аспекты. Из числа первых особую роль играет возраст (начало заболевания часто приходится на пубертатный период), пол (у женщин распространенность выше), группа крови (III), генетическая детерминированность [162, 234, 254]. Так, в литературе приводятся данные о высокой частоте встречаемости полиморфизмов генов, обуславливающих нарушение минерального обмена, у

пациентов с данной патологией, из чего следует, что начальным звеном патогенеза агрессивного пародонтита является генетически predetermined нарушение минерального обмена [39, 63]. У детей пациентов с БПП были проведены исследования пародонта, в которых определялись более высокие уровни маркеров патогенного микробиологического профиля и воспаления пародонта по сравнению с детьми здоровых людей [316]. Проводились исследования, демонстрирующие изменение гуморального иммунитета у пациентов с БПП, доказывающие врожденный характер данного заболевания [61]. Большинство авторов склонны высоко оценивать генетический фактор в развитии агрессивных форм пародонтита [130]. Однако в литературе есть данные, свидетельствующие и об отсутствии влияния генов на динамику течения пародонтита [161, 162]. Таким образом, ХПП рассматривается как инфекционно-индуцированное иммунное повреждение пародонтального комплекса на фоне системной соматической патологии с большой вероятностью генетической предрасположенности к этому заболеванию [209].

Анатомо топографические особенности строения зубочелюстной системы (мелкое преддверие полости рта, тонкий фенотип десны, шиловидные и конусовидные короткие корни, слабая степень их кривизны и незначительная дивергенция и др.) гораздо чаще встречаются у пациентов с агрессивным пародонтитом, чем при типичных формах, что также может определять быструю деструкцию костной ткани [15, 302]. В числе приобретенных факторов большая роль отводится появлению психоэмоционального стресса, воздействию вредных условий труда и проживания, подтверждается влияние на пародонт таких факторов, как беременность, лактация, курение, изменение гормонального фона, а также сопутствующих заболеваний [114, 115, 208]. Есть сведения о заражениях родственников друг от друга, вследствие передачи патогенных микроорганизмов [270].

Большое количество исследовательских работ, изучающих развитие воспаления в тканях пародонта, посвящено роли центральной нервной

системы. По мнению многих авторов нейрогенное влияние на пародонт реализуется через нейровегетативную регуляцию регионарного кровообращения. Вегетативная дисфункция на фоне психоэмоциональных нарушений также оказывает влияние на клиническую картину при воспалительно-деструктивных процессах в пародонте [207]. У астеников и гиперстеников выявлена прямая зависимость возникновения тяжелых форм пародонтита. [17].

В литературе есть данные о том, что генерализованный пародонтит является проявлением системного дистрофического процесса, при этом, основная роль принадлежит нарушению вегетативной нервной системы. Развитие патологического процесса происходит по типу гиперчувствительности замедленного типа [118].

Диагностика агрессивных форм пародонтита требует исключения системных заболеваний, сопровождающихся пародонтитом, в том числе сахарного диабета [13, 51, 136, 140], ВИЧ-инфекции [41], лейкемии и других заболеваний кровеносной и лимфатической системы [88, 150]. Некоторые авторы указывают на усугубление патологических процессов в пародонте у пациентов с эндемическим зобом. Зарегистрировано нарушение гемодинамики в тканях пародонта и у лиц, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы [190]. У пациентов с дисплазией соединительной ткани обнаруживаются изменения в структуре кости с изменением соотношения между компактным и губчатым веществом [81]. Обнаружены общие патологические звенья ХГП и остеоартрита [226].

Большинством авторов подтверждается взаимосвязь ХГП и остеопороза [126, 196, 314, 315, 320]. Системный остеопороз может быть фактором, влияющим на течение генерализованного пародонтита [12, 189, 321]. Генерализованный пародонтит средней и тяжелой степени тяжести в свою очередь может являться одним из проявлений остеопороза [129, 284]. Таким образом, пародонтит является основанием для проведения диагностической денситометрии [38, 56, 173, 267, 325].

Костная ткань относится к соединительной ткани с высокой степенью минерализации межклеточного органического вещества, содержание неорганических соединений составляет около 70%, основная доля которых приходится на фосфаты кальция [255, 313]. Костной ткани челюстей присуща характерная структурная организация, представленная в виде остеонов и трабекул. Короткие остеоны челюстей располагаются вдоль поверхности кости, но есть также и так называемые дуговые остеоны, которые являются переходными структурами и встречаются в области межзубных перегородок [366]. В костные балки губчатого слоя вплетается часть имеющих косое направление остеонов, благодаря чему происходит соединение остеонов между собой, так образуется система арочных сводов. Располагаясь перекрестно, трабекулы губчатой кости создают систему силовых распорок. Такое строение губчатой кости обеспечивает ее прочностные характеристики [33, 241].

Несмотря на высокую степень минерализации, костный матрикс регулярно обновляется, при этом клетки мезенхимального происхождения синтезируют фибриллы коллагена [191, 322, 354]. Минеральные компоненты поступают из окружающей жидкости. Создание кристаллической решётки происходит на поверхности с ядрами кристаллизации, т.е. сначала должна произойти нуклеация, в запуске которой большое влияние играет коллаген [252]. Формирование первых кристаллов, судя по электронномикроскопическим исследованиям, начинается в зонах возникновения регулярных промежутков между волокнами фибрилл коллагена в случае их сдвига на $\frac{1}{4}$ длины. Они становятся центрами нуклеации, куда будут происходить отложения гидроксиапатита, формируя таким образом кристаллическую решетку [52]. Изменения содержания микроэлементов (медь, цинк, магний, стронций) в костной ткани также играют весьма существенную роль в нарушениях ее метаболизма при ХГП [125, 242, 334]. Для пациентов с пародонтитом характерны изменения метаболизма микро- и макроэлементов в различных биологических средах, отклонения

минерального гомеостаза от физиологического уровня [168, 243, 350]. Чем тяжелее процесс, тем больше содержания меди в крови и меньше в костной ткани, содержания стронция увеличивается во всех субстратах, особенно в костной ткани [90, 340]. При вымывании кальция из кости стронций встраивается в гидроксипатит, однако последний не удерживается костной тканью, в результате чего происходит ее деминерализация [69, 192, 253]. Для кальция, марганца и магния эта связь обратная, их количество уменьшается с прогрессированием заболевания, что играет существенную роль в развитии патологии костной ткани [137, 233].

По данным литературы следует, что изменения в альвеолярной ткани присутствуют во всех случаях, где имеются даже небольшое воспаление в слизистой оболочке полости рта. Это позволяет обнаружить значительно большую патогенетическую связь воспалительных изменений в слизистой и в костной ткани пародонта. Вполне вероятно, что данные процессы протекают одновременно [157, 324].

Таким образом, в настоящее время большинством авторов принята концепция этиологии и патогенеза пародонтита, согласно которой главенствующая роль принадлежит нарушению равновесия между агрессивным бактериальным влиянием, регионарной реакцией тканей пародонта и системным ответом организма, включая неспецифические и иммунологические защитные факторы [179, 184]. При воздействии множества различных неблагоприятных эндогенных и экзогенных импульсов у людей с наследственно-конституциональной детерминированностью к заболеваниям пародонта наблюдается сбой прежде надежных механизмов, которые обеспечивали саморегуляцию и самостоятельность функционирования деятельности тканей полости рта и организма в целом [342].

1.2. Обследование пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, принципы диагностики

Несмотря на достижения науки и техники и внедрение в стоматологическую практику новых методов обследования, диагностика заболеваний пародонта является ключевым вопросом при обращении пациента [50].

Основными критериями для постановки диагноза БПП являются:

- отсутствие значительных системных заболеваний
- быстрая потеря прикрепления и разрушение костной ткани
- семейность заболевания
- возраст до 35 лет
- отсутствие согласованности между клиническими проявлениями и глубиной резорбции костной ткани [15].

По данным литературы, к основным клиническим симптомам, характерным для пародонтита, относятся боль, гиперемия, кровоточивость, отек, повышенная чувствительность зубов, наличие пародонтальных карманов, патологическая подвижность зубов [120].

К наиболее распространенным методам для диагностики пародонтита являются сбор анамнеза, выявление жалоб, определение гигиенических и пародонтологических индексов, измерение глубины пародонтальных карманов, регистрация подвижности зубов, рентгенологическая оценка деструкции костной ткани [57].

При сборе анамнеза важно обратить внимание на длительность заболевания, а также наличие данной патологии у близких родственников.

Для выявления зубного налета, зубного камня и оценки гигиенических мероприятий применяют различные методы, наиболее распространенными из которых являются: индекс Федорова Ю. А. – Володкиной В. В. (1982); упрощенный индекс гигиены полости рта – ИГР-У (ОНИ-S, Green J. С., Vermillion J. К., 1964), индекс эффективности гигиены полости рта РНР

(Podshadley A. G., Haley P., 1968). Выраженность воспалительного процесса определяется с помощью пробы Шиллера-Писарева, индекса гингивита (Лое, Silness, 1967), папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, а также индексов кровоточивости по Kotzschke H. (1975), и Muhlemann H. P, Son S. (1971), зондовой пробы [102, 215, 347].

Для оценки разрушения эпителиального прикрепления и глубины пародонтальных и костных карманов используют различные методы. Глубину пародонтальных карманов можно измерять градуированным зондом, пародонтометром Данилевского Н. Ф., штифтом. Оценивают состояние костных карманов, используя классификацию Goldman и Cohen (1980), а также классификации фуркационных дефектов Clickman (1958), Lindhe (1983), Hamp (1975), Tarnow и Fletcher (1984) [259].

Для комплексной оценки патологического процесса в тканях пародонта и нуждемости в лечении используют пародонтальные индексы: пародонтальный индекс, предложенный Russel (1956), индекс CPITN, комплексный периодонтальный индекс, предложенный Леусом П. А. (1988), комбинированный пародонтальный индекс (Никитина Т. В. с соавт., 1980), индекс Ramford S. P (1957) [52].

В настоящее время помимо основных методик известны электронные измерительные системы, отличающиеся постоянным автоматическим давлением зондирования. К ним относятся Interprobe (Bausch & Lomb), Florida Probe (Florida Probe Corporation), Periprobe (Ivoclar). Florida Probe апробирована и клинически обоснована для применения в комплексной оценке состояния тканей пародонта у пациентов с пародонтитом. Качественно новый уровень диагностики воспалительных заболеваний пародонта стал доступен благодаря современным компьютерным технологиям, обеспечивающих точность измерения до 0,2 мм. При использовании системы Florida Probe можно быстро получить информацию о состоянии тканей пародонта в 192 точках (по 6 замеров на каждом зубе), при чем возможна ранняя диагностика, когда клинически проблема не видна, пациент не

проявляет жалоб, а изменения в пародонте уже есть [163]. С помощью зондирующего устройства Florida Probe и 3-педального переключателя можно зарегистрировать рецессию (в 1, 2 и 6 точках) и глубину десневого кармана (в 6 точках), а также ввести данные по наличию кровотечения, нагноения, зубного налета, фуркаций (то 0 до 3) и подвижности (от 0 до 3). Последние результаты сравниваются с результатами предыдущих обследований. В завершении обследования данные сохраняются на жестком диске компьютера, и распечатываются таблицы. Таблицы необходимы для того, чтобы поставить диагноз и назначить лечение. Florida Probe позволяет наблюдать заболевание в динамике и способствует повышению заинтересованности пациента в проведении лечения [93].

В диагностике пародонтита особое значение имеет рентгенологическое обследование [301]. В начальной стадии пародонтита рентгенологически определяется остеопороз вершин межальвеолярных перегородок, нечеткость, а затем исчезновение кортикальной пластинки на этой вершине и остеопороз губчатого вещества [103]. В развившуюся стадию БПП выявляются следующие изменения: разрушение кортикальной пластинки, широкие очаги остеопороза с размытыми границами, обнажение фуркаций, в зонах очагов глубокой костной резорбции, как правило, имеются нависающие края пломб и неправильно изготовленные коронки, тесно расположенные зубы [310]. Прежде всего рентгенологическое обследование включает ортопантомографию, которая позволяет наиболее точно определить качественную и количественную характеристику состояния зубоальвеолярной области [264]. На ортопантомограммах наиболее достоверно отображается состояние краевых отделов альвеолярных отростков и взаимодействия альвеолярных гребней и эмалево-цементной границы. Определена обоснованность использования морфометрического метода при дифференциальной диагностике пародонтита [169].

Современные методы исследования включают анализ компьютерных томограмм, позволяющий оценить степень деструктивного процесса, выявить

тонкие изменения в различных срезах, а также провести планирование оперативных вмешательств [87, 128, 317]. Преимущество компьютерной томографии состоит также в сохранности информации в компьютерной памяти, легкости восстановления и размножения полученного изображения и одновременном его использовании разными специалистами [103, 292].

Высокую диагностическую значимость имеет исследование активности ферментов [244]. К ферментам костной ткани относятся энзимы, которые осуществляют биосинтетические функции кости, а также катализаторы, регулирующие необходимые для жизнедеятельности клеток процессы [197, 262]. Щелочная и кислая фосфатаза относятся к ферментам, участвующим в фосфатном обмене ткани кости [187, 311].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) регулирует процессы переноса фосфатных ионов от эфира к органическому матриксу костной ткани, обеспечивает остеогенез, принимая участие в образовании ядер кристаллизации. Локализуясь главным образом в остеобластах, ЩФ способна освобождать неорганический фосфат из органических фосфоэфиров для дальнейшего использования его в процессах осаждения фосфорнокислого кальция. Одним из механизмов её действия является локальное увеличение концентрации ионов фосфора до точки насыщения, за которым следуют процессы фиксации кальций-фосфорных солей на органической матрице кости. Определение в сыворотке крови активности щелочной фосфатазы широко используется для оценки остеогенеза [237, 276, 346].

Функциональную активность остеобластов можно оценить по содержанию в плазме крови синтезируемого ими белка – остеокальцина (ОК), который является наиболее изученным чувствительным маркером для прогноза остеопороза и мониторинга ответов на антирезорбционную терапию [106, 283, 335].

ОК является неколлагеновым белком, который синтезируется и располагается в остеобластах и остеоцитах, а также может находиться в межклеточном матриксе. ОК - низкомолекулярный кислый витамин К-

зависимый белок, в составе которого насчитывается 49 аминокислот, среди них 3 представлены γ -карбоксихлутаминовой кислотой, благодаря которой ОК способен связывать кальций и принимать участие в минерализация кости [256]. Другой особенностью ОК является его возможность менять конформацию таким образом, что он приобретает способность взаимодействовать с фосфолипидами клеточных мембран, благодаря чему может вызывает хемокинез остеокластов. Подобным образом ОК маркирует определенные участки кости для их последующего разрушения остеокластами. Преимуществом использования ОК в качестве клинического показателя костного метаболизма является его тканевая специфичность [96].

К числу биохимических маркеров костной резорбции относятся телопептиды проколлагена I типа – пиридинолин и дезоксипиридинолин, которые являются посттрансляционными ковалентными связями («сшивками») между фибриллами коллагена, обеспечивающими структурное своеобразие волокон. Они стабилизируют молекулу, формируясь между пептидными цепями благодаря остаткам лизина и гидроксизина [227]. Наиболее специфичным для костной ткани является дезоксипиридинолин, поскольку содержится в основном в коллагене I типа. Небольшое его количество можно зарегистрировать также в дентине, связках и аорте, но их вклад в уровень дезоксипиридинолина в крови незначителен, поскольку эти ткани характеризуются очень медленным обменом. Поперечные «сшивки» коллагена, высвобождаются из кости во время ее резорбции, поэтому их определение в крови отличается наибольшей специфичностью [246]. Поперечные сшивки формируются после отложения молекул коллагена в матрикс костной ткани. Располагаясь параллельно друг другу, три альфа-цепи, сшиваясь поперечными доменами, образуют тройную спираль, повышая прочность коллагена. Стабилизация структуры обеспечивается за счет так называемых телопептидов - поперечных сшивок из пиридинолина и дезоксипиридинолина, с помощью которых происходит соединение соседних молекул коллагена через альфа-цепи благодаря располагающимся на

карбокситерминальных доменах. [258]. После разрушения молекулы коллагена карбокситерминальный телопептид, в отличие от аминотерминального, подвергается деградации. Большое количество продуктов его распада, отличных по строению, попадает в кровь. Таким образом, в диагностике костной резорбции особенно важным является определение β -изомеризованных С-концевых телопептидов - β -CrossLaps (β -СТх) [96].

Основными гормонами, регулирующими кальциево-фосфорный обмен, являются паратгормон, кальцитонин и кальцитриол [9, 171]. Они играют важную роль в регуляции гомеостаза костной ткани [363]. Последние исследования продемонстрировали, что некоторые из этих гормонов могут также влиять на воспаление [364].

Паратиреоидный гормон (ПТГ) вырабатывается паращитовидными железами и является полипептидом из 84 аминокислотных остатков, который создается благодаря последовательному откреплению молекулы – предшественника сначала 25, а потом еще 6 аминокислот. Для ПТГ органами-мишенями в основном выступают почки и костная ткань [117, 144]. ПТГ усиливает реабсорбцию Ca^{2+} и снижает реабсорбцию фосфатов в почках, обеспечивает высвобождение кальция из костной ткани. ПТГ также активизирует гидроксилирование кальцидиола, благодаря которому увеличивается всасывание Ca^{2+} в кишечнике [300]. Под влиянием ПТГ повышается количество остеокластов и их активность за счет появления у молодых остеокластов специфической гофрированной каймы, с помощью которой они резорбируют костное вещество. Происходит высвобождение кальция из костной ткани, что приводит к деминерализации кости. Данные процессы сопровождаются увеличением концентрации кальция и фосфора в крови, а это в свою очередь влияет на секрецию ПТГ [37].

Кальцитонин образуется в виде высокомолекулярного белка-предшественника в парафолликулярных С-клетках щитовидной железы, часть его синтезируется в клетках тимуса и паращитовидных желез. Полипептид

кальцитонина состоит из 32 аминокислот и включает одну дисульфидную связь [282].

Подавляя мобилизацию кальция и фосфора из костной ткани, кальцитонин по своему действию является антагонистом ПТГ, он угнетает активность остеокластов, снижает резорбцию костной ткани. Механизм антирезорбтивного действия кальцитонина заключается в прямом действии гормона на остеокласты, имеющие к нему большое количество рецепторов. В ответ на действие кальцитонина происходит снижение реабсорбции кальция и фосфора в почках, и соответственно повышается их выведение с мочой. На выработку кальцитонина оказывает влияние уровень Ca^{2+} в сыворотке, а у женщин и концентрация эстрогенов, при недостатке которых секреция кальцитонина снижается, в результате данных процессов происходит усиление мобилизации кальция из костной ткани, что может стать причиной развития остеопороза[279].

Кальцитриол представляет собой производное витамина D и относится к стероидам. Небольшая часть его поступает с пищей и всасывается в тонком кишечнике, однако основная доля гормона синтезируется в коже, где 7-дегидрохолестерол (провитамин D₃) под влиянием ультрафиолетового излучения превращается в холекальциферол (витамин D₃) в ходе неферментативной реакции. После связывания холекальциферола со специфическим белком (транскальциферином) в эпидермисе, он с кровью переносится в печень, где происходит образование кальцидиола [25(OH)D₃] в результате гидроксилирования по 25-му углеродному атому. Кальцидиол, находясь в комплексе с витамин D-связывающим белком, транспортируется в почки, где происходит образование кальцитриола [1,25(OH)₂D₃] в результате гидроксилирования по 1-му атому углерода, который и является активной формой витамина D₃. Гидроксилирование, протекающее в почках, катализируется митохондриальным ферментом - 1 α -гидроксилазой. ПТГ индуцирует 1 α -гидроксилазу, тем самым принимая участие в активации синтеза кальцитриола. Низкий уровень кальция и фосфатов в крови

активизирует секрецию кальцитриола [225], который, в свою очередь, непосредственно влияет на всасывание кальция и фосфора из кишечника, а также усиливает реабсорбцию ионов кальция и фосфора в почечных канальцах. При недостаточном количестве кальцитриола происходит нарушение образования кристаллов гидроксиапатита в органическом матриксе кости, что лежит в основе остеопороза [348].

Основной формой аккумуляции витамина D является 25-ОН витамин D, концентрация которого в крови до 1000 раз выше концентрации активного 1,25-(ОН)₂-витамина D. Период полувыведения кальцитриола 2-3 недели, а кальцитриола - 4 часа, поэтому статус витамина D предпочтительнее определять по содержанию в крови кальцитриола [250, 341].

Таким образом, изучив уровень гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, можно предположить преобладание тех или иных процессов, протекающих в костной ткани [365].

В настоящее время кроме широко используемых лабораторных методов диагностики крови существует огромный интерес к неинвазивным методикам, в частности, во всем мире проводится большое количество исследований ротовой жидкости [71, 114, 295, 312, 326].

Специфическим методом, позволяющим с высокой точностью определить минеральную плотность костной ткани (МПКТ), является остеоденситометрия. На сегодняшний день «золотым стандартом» определения снижения костной массы признана рентгеновская денситометрия [67, 68]. Ее преимуществом является низкая доза облучения и стоимость исследования по сравнению с количественной компьютерной томографией. С помощью данного исследования определяется содержание гидроксиапатита на единицу поверхности кости, что соответствует массе костной ткани в изучаемом участке. Стандартный протокол денситометрической диагностики при системном нарушении минеральной плотности костной ткани включает ее измерение в двух областях высокой биомеханической нагрузки,

взаимодополняющих друг друга – поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости [54, 98].

1.3. Современные методы комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита

Стратегия лечения БПП основана на комплексном, этиопатогенетическом подходе, и должна включать в себя обоснованные, индивидуальные, динамические мероприятия [131, 185].

Несмотря на большой выбор применяемых лекарственных средств, в настоящее время нет оптимальных решений для успешного воздействия на механизм патогенеза БПП, и проблема лечения данной патологии до сих пор актуальна [46].

Основой этиотропной терапии пародонтита является устранение микробного фактора и уменьшение вторичной альтерации тканей [134]. Для этого проводится инструментальное снятие зубных отложений с поверхности корня, а также удаление размягченного цемента, сглаживание поверхности корней зубов [22]. После ручной инструментальной обработки необходимо дополнительно шлифование и полирование поверхности корня. Все это требует значительных усилий, на кропотливое выполнение работы затрачивается большое количество временных ресурсов [53].

Использование ультразвука относится к наиболее щадящим методам по отношению к здоровым тканям, экономит большое количество времени и не оставляет смазанного слоя на поверхности зуба [186].

Ультразвуковые аппараты оказывают болеутоляющее, спазмолитическое, рассасывающее и противовоспалительное действие. В процессе лечения заболеваний полости рта достижение желаемого позитивного эффекта при использовании ультразвука связано с его выраженным влиянием на обмен веществ и микроциркуляцию в тканях, воздействием на активность ферментов, питание тканей, рефлекторное

активирование регенераторной функции тканей [283]. Есть сведения, что ультразвук может влиять на кальциевый метаболизм, оптимизирует процессы тканевого дыхания в тканях пародонта, улучшает регенераторную функцию слизистой оболочки [24].

При возникновении воспалительных процессов воздействие ультразвуком восстанавливает кровообращение, активизирует работу нервной и вегетативной системы на регионарном уровне, оказывает влияние на биохимические внутриклеточные реакции, благоприятствуя скорейшему заживлению поврежденных тканей. Морфологическими, бактериологическими, цитологическими и технологическими исследованиями показано, что использование энергии ультразвуковых аппаратов при топическом применении снижает количество патогенных микроорганизмов, очищает ткани от некротических масс, улучшает регенерацию как поверхностных, так и глубоких слоев ткани, способствует скорейшему заживлению патологически измененных участков. [199, 283].

Эффективность применения ультразвуковых аппаратов зависит от способа колебания насадки, поскольку при большой амплитуде высока вероятность повреждающего действия, кроме того, увеличиваются размеры аэрозольного облака, в состав которого входит большое количество микроорганизмов. [172].

Существующих недостатков лишена ультразвуковая система Vector, в которой насадка выполняет только вертикальные движения, исключая механические повреждения окружающих тканей, благодаря чему практически полностью отсутствуют болевые ощущения у пациента во время проведения процедуры [167]. С помощью специальной суспензии, содержащей частицы гидроксиапатита размером до 10 нм, производится удаление мягкого зубного налета и окончательное полирование корней зубов. Абразивная жидкость содержит режущие частички карбида кремния размером около 40-50 нм и применяется для удаления твердых зубных отложений, препарирования кариозных полостей, пришлифовывания нависающих краев реставраций.

Благодаря их упорядоченной вибрации происходит удаление поддесневых отложений из зубодесневого кармана, полирование поверхности корня зуба [152, 209]

Включение в схемы комплексного лечения пародонтита аппарата Vector обеспечивает сокращение сроков консервативной терапии в 2 раза, что проявляется в снижении глубины пародонтальных карманов [93] и сохранении стойкой клинической ремиссии пародонтита в течение 6 месяцев у более 90% пациентов [143, 167].

Удаление зубного камня с использованием энергии низкочастотного звука и дистиллированной воды благоприятно влияет на свойства слюны [24].

В пародонтологии большое значение имеет применение различных антисептиков, число которых довольно велико. К ним относятся растворы хлоргексидина, фурацилина, мирамистина, хлорфиллипта, новоиманина, ротокана, сангвиритрина, ромазулана, этакридина лактата, мефемината натрия и другие. Хлоргексидина биглюконат – широко распространенное антисептическое средство, обладающее бактерицидным действием в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, кроме того может проявлять активность против некоторых грибов и липофильных вирусов. При растворении препарата в физиологической среде образуются катионы, которые связываются с бактериальными клетками, имеющими отрицательный заряд, при этом его активность не сильно изменяется в присутствии крови или гноя. [153].

Для лечения БПП обязательным является включение в схему местного лечения антибактериальных препаратов, к числу которых относится метронидазол. Механизм его действия заключается в восстановлении 5-нитрогруппы этого соединения внутриклеточными транспортными протеинами анаэробов и простейших. Дезоксирибонуклеиновая кислота микроорганизмов вступает во взаимодействие с восстановленной 5-нитрогруппой, результатом чего является снижение роста и гибели

микроорганизма, а также уменьшение количества токсинов, выделяющихся микробными клетками [240].

Широко применяются местные средства на основе антибиотиков, которые используются в различных формах. Наиболее часто применяются грамицидин, эритромицин, линкомицин, левомицетин, ципрофлоксацин [63]. В качестве антибактериальных средств также широко применяют бактериофаги [23, 76, 119, 193, 247].

Обширное распространение приобрело использование комбинированных препаратов, оказывающих противовоспалительное, анальгезирующее, антисептическое действие, таких как «Метрогил-дента», «Холисал» [109], «Асепта» [44]. В литературе встречаются рекомендации по применению гелевой лекарственной формы на основе розовой воды с нестероидным противовоспалительным лекарственным веществом [127].

Широко применяются также десенсибилизирующие, иммунокорректирующие, антиоксидантные средства, гирудотерапия [40, 149]. Предлагается применение диодной лазеротерапии, КВЧ-лазера и плазмолифтинга [49, 74, 141, 220, 245].

Необходимо отметить, что вопросы остановки воспалительного процесса и регенерации тканей пародонта являются основными при лечении пародонтита [135, 165]. Исследуя данный вопрос, М. В. Дударь с соавт. пришли к выводу, что поиск новых высоко эффективных средств, малотоксичных, обладающих противовоспалительными, антибактериальными, репаративными и обезболивающими свойствами является до настоящего времени актуальной задачей [53].

На сегодняшний день для снижения воспаления и ускорения заживления тканей при лечении повреждений кожи обоснованным является применение препарата «Эплан», обладающего к тому же бактерицидным и обезболивающим эффектом. Этот препарат был разработан в начале 2000-х годов Научно-производственным предприятием «ВПК», ЗАО «Оберон» (Россия), основным действующим веществом является гликолан, который был

создан в конце 70-х годов в Государственном научно-исследовательском институте органической химии и технологии (Москва) на основе солей редкоземельных элементов и полиоксисоединений для профилактики кожно-резорбтивных и ингаляционных поражений высокотоксичными отравляющими веществами [201].

Гликолан (комплексное соединение лантана азотнокислого и триэтиленгликоля – $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) является активным компонентом препарата «Эплан» и обеспечивает его антибактериальные свойства. Лантан представляет собой редкоземельный металл, входящий в группу лантаноидов, с участием которого обеспечивается нормальное функционирование организма. Соединения на основе лантана обладают способностью взаимодействовать и создавать комплексы с различными группами соединений, в том числе с витаминами, фосфатидами, аминокислотами, углеводами. Лантаноиды оказывают влияние на процессы свертывания крови, активизируют фагоцитарную активность лейкоцитов, а также обладают противоопухолевой активностью, в связи с чем успешно применяются в лечении онкологических больных [213]. Они стабилизируют мембраны клеток, поскольку имеют сродство к фосфолипидам, при влиянии на очаг воспаления их эффект схож с действием кортикостероидов [200].

Возрастающее использование редкоземельных элементов и их соединений привело к их накоплению в окружающей среде и вызвало беспокойство по поводу их безопасности. Были проведены исследования, оценивающие генотоксичность нитрата лантана, в ходе которых выяснилось, что данное соединение не увеличивает частоту хромосомных aberrаций в клетках *in vitro*. Результаты исследований показывают, что лантан не является мутагеном или канцерогеном [201].

Препарат «Эплан» является эффективным средством для местного лечения раневых поверхностей любой этиологии, сокращает длительность фаз воспаления и регенерации и приводит к быстрому заживлению. Антимикробная активность препарата способствует быстрому очищению

раны от патогенных микроорганизмов. Дегидратирующая активность Эплана в 13,5 раз выше, чем у «стандартного» гипертонического раствора NaCl. Это обеспечивает интенсивный отток экссудата из раны в повязку, снижает отек и инфильтрацию краев раны [219].

Таким образом, препарат «Эплан» обладает одновременно эффективным регенерирующим, бактерицидным, обезболивающим, защитным и смягчающим действием. Предотвращает инфицирование, ускоряет заживление ран, термических, химических ожогов, гнойничковых поражений кожи.

По данным литературы, важно применение физиотерапевтических методов лечения, применение озона и фотодинамической терапии, преимуществами которых названы безопасность, отсутствие аллергических реакций, эффективность [10, 11, 16, 32, 91, 92, 159, 160]. Однако есть публикации об отсутствии дополнительного преимущества при применении фотодинамической терапии при лечении пародонтита [235].

Обязательным при лечении БПП является назначение препаратов кальция и фтора, а также витамина D [100, 142, 218, 223, 281].

Поскольку альфакальцидол является предшественником кальцитриола, он регулирует минеральный обмен, увеличивая всасывание фосфора и кальция в кишечнике, стимулируя их реабсорбцию в почечных канальцах, снижая уровень паратгормона в плазме, нормализует уровень кальция в крови [105, 145, 357, 360]. Альфакальцидол стимулирует синтез белков костного матрикса, морфогенетических белков, факторов роста кости, увеличивая тем самым упругость костной ткани, кроме того, он повышает ее минерализацию, оказывает влияние на весь метаболизм, воздействуя как на синтез, так и на резорбцию, принимая, таким образом, участие в формировании костной ткани с нормальной гистологической структурой [121, 177, 228, 328].

Кроме регуляции минерального обмена выявлено участие витамина D в других важных процессах в организме человека. Изучено его влияние на мышечную ткань, снижение болевого синдрома, снижение заболеваний кожи

в связи с антипролиферативным и регуляторным действием на процесс дифференцировки кератиноцитов. Исследовано повышение общего иммунитета благодаря приему витамина Д и соответственно снижение числа вирусных инфекций [359]. Определена его большая роль в иммунном ответе тканей ротовой полости, усилении фагоцитарной активности макрофагов, активизации функционирования клеток-киллеров, увеличении антибактериального эффекта в отношении патогенных микроорганизмов, таких как *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* [122, 358].

В результате различных эпидемиологических исследований выявлена взаимосвязь между недостатком витамина D и повышением частоты аутоиммунных заболеваний, которые характеризуются неправильным узнаванием антигенов и как следствие деструкцией собственных тканей организма при утрате иммунного гомеостаза [146, 249, 296].

Таким образом, оправдано использование препаратов витамина Д в лечении ХГП [85, 221, 287].

В то же время для лечения остеопороза кости во всем мире широко используются антирезорбтивные препараты [70, 133, 304].

Бисфосфонаты – подгруппы антиостеопоретических средств с наиболее доказанной эффективностью [248, 278, 343]. Алендронат является одним из наиболее эффективных и подробно изученных антирезорбтивных лекарственных средств из группы бисфосфонатов 2-го поколения. Алендроновая кислота ингибирует процесс активной резорбции костной ткани, на ее фоне происходит улучшение качественных характеристик костной ткани, повышение ее минерализации [280].

Механизм действия связан с влиянием на различные звенья ремоделирования кости, прямым воздействием на резорбционную активность остеокластов, увеличением выживаемости остеоцитов, стимулированием образования новой кости и депонирования кальция и фосфора из кровеносного русла [210, 355]. Алендроновая кислота, имея сродство к гидроксиапатиту,

накапливается в костной ткани [4, 274]. В кислой среде в зонах активной резорбции алендронат диссоциирует и проникает в остеокласт преимущественно путем эндоцитоза. Таким образом происходит нарушение метаболизма клетки путем встраивания алендроната наподобие пирофосфата в ферменты и АТФ [155]. Алендронат ингибирует фарнезилдифосфатсинтазу, критический фермент в пути мевалоновой кислоты холестерина, который также необходим для пренилирования белка [181]. Когда активность этого фермента блокируется, целостность цитоскелета и внутриклеточное функционирование остеокластов нарушается и возникает апоптоз [337]. Кроме того, за счет активности алендроновой кислоты происходит нарушение дифференцировки клеток-предшественниц остеокластов, а также снижение секреции остеобластами остеокластстимулирующего фактора [260]. Уменьшение количества остеокластов приводит к снижению их резорбтивного влияния на костную ткань [64, 65, 353]. После ингибирования резорбции эти агенты прикрепляются к костной матрице, где они находятся до тех пор, пока ремоделирование не начнется снова. Таким образом, он очень долго удерживается в скелете и может оказывать долгосрочные эффекты [229, 293].

Клинические исследования показали, что препараты данной группы хорошо переносятся пациентами, при этом серьезные побочные эффекты наблюдаются довольно редко. Среди всех нежелательных явлений остеонекроз челюсти является одним из самых редких осложнений, при этом связь его с использованием алендроната до сих пор окончательно не установлена [271]. Выявлены случаи остеонекроза челюсти при длительной бисфосфонатной терапии (чаще при применении золедроната) у пациентов с онкологическими заболеваниями (в основном, рак молочной и предстательной желез с метастазами в кость челюсти) при парентеральном введении [25, 30, 349]. Таким образом, частота и выраженность осложнений зависит как от дозы, режима введения и длительности применения препарата, так и наличия сопутствующих заболеваний. В литературе также есть данные о

положительном влиянии алендроната на кость челюсти при дентальной имплантации, на фоне данного препарата происходит усиление остеоинтеграции и улучшение прочностных и эластических характеристик костной ткани, что необходимо для успешной дентальной имплантации [154, 206, 286].

В настоящее время разработано много новых комбинированных препаратов для лечения системного остеопороза. В последние годы успешно применяется «Тевабон», в состав которого включены два действующих вещества: алендроновая кислота и альфакальцидол [212, 230].

Благодаря синергичным эффектам действия алендроновой кислоты и альфакальцидола повышается прочность костной ткани [211]. Анаболические эффекты альфакальцидола дополняются ингибированием алендроновой кислотой катаболических процессов в костной ткани, что приводит к повышению минерализации и формированию нормальной структуры кости [309, 362]. Применение комбинации этих веществ за счет фармакологических эффектов позволяет снизить возможный риск развития гиперкальциемии, гипокальциемии и гиперкальциурии [164, 206].

Важным условием успешного лечения является также соблюдение режима труда и отдыха, рациональное питание, отказ от вредных привычек, адекватная физическая нагрузка [352]. Многие исследователи отводят большое значение психосоматическому аспекту, отмечая, что психологическое спокойствие в некоторых случаях может стать решающим фактором в обострении воспалительно-дистрофических процессов и возникновении рецидива заболевания [1, 101, 113].

Таким образом, комплексное лечение ХГП должно включать все необходимые мероприятия, воздействующие на этиологический фактор, патогенез заболевания и снижающие симптоматические его проявления. Для избежания функциональной травматической окклюзии обязательным условием является избирательное пришлифовывание, возможное

шинирование зубов, рациональное протезирование, осуществляемое стоматологами-ортопедами [138].

Интердисциплинарный подход к лечению агрессивных форм пародонтита должен включать проводимые на современном уровне пародонтологические, терапевтические, хирургические, ортопедические, ортодонтические мероприятия, а также консультацию и при необходимости лечение у специалистов смежных профилей [50, 299].

Материалы, отражающие отдельные вопросы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Успенская, О.А. Роль общих и местных факторов в возникновении и развитии хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. – С.188.
(из перечня ВАК)
2. Успенская, О.А. Изменение гормонального статуса на фоне лечения быстро прогрессирующего пародонтита / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, №1. – С. 60-64.
(из перечня ВАК)
3. Успенская, О.А. Биохимические показатели ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – Казань, 2018. – С. 452-456.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Обследование, лечение и наблюдение пациентов проводилось на базе кафедры терапевтической стоматологии и университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России с октября 2014 года по май 2018 года. Ортопантомография была выполнена на базе стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и частного центра рентгенодиагностики «Пикассо». Лабораторные исследования ротовой жидкости осуществлялись на базе кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Денситометрия проводилась на базе отделения рентгенологии университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Для лабораторных исследований крови пациенты направлялись в диагностическую лабораторию «Гемохелп» (ООО "ТИАС ЛОТУС", лицензия: ЛО-52-01-0059-65).

Проведено обследование 218 пациентов в возрасте от 26 до 35 лет с диагнозом ХГП средней и тяжелой степени тяжести. Диагноз ставился согласно МКБ 10 (1997). По характеру течения заболевание относится к агрессивному пародонтиту в соответствии с классификацией, принятой на заседании Президиума секции пародонтологии Российской Академии стоматологии в 2001 г. Диагноз может быть уточнен как быстро прогрессирующий пародонтит, тип Б на основании классификации Page R. C. и Schroeder H.E. (1982), дополненной Suzuki J. (1988 г.).

На участие в исследование было получено информированное согласие всех пациентов, а также разрешение Этического комитета.

Критерии включения в исследование: возраст пациента от 26 до 35 лет, наличие ХГП средней или тяжелой степени тяжести, добровольное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: наличие тяжелой соматической патологии (сахарный диабет, заболевания почек и печени и другие) в стадии декомпенсации, иммунодефицитные состояния, острые инфекционные заболевания, онкология, беременность, лактация, постменопауза, алкогольная и наркотическая зависимость, курение, отказ от участия в исследовании.

По результатам комплексного обследования были отобраны 100 пациентов, вошедших в исследование, в соответствии с критериями включения и исключения.

В зависимости от назначаемого лечения все пациенты были разделены методом стратифицированной рандомизации по 25 человек на 4 группы, сопоставимые по возрастно-половым характеристикам и основным стоматологическим показателям (Таблица 1, 2).

Таблица 1 – Распределение обследуемых пациентов по возрасту, полу и степени тяжести заболевания

Структура группы № группы	Степень тяжести		Пол		Средний возраст (лет)
	Средняя степень	Тяжелая степень	Женщины	Мужчины	
	Количество человек				
1 группа	15	10	21	4	30,0 ± 2,47
2 группа	14	11	20	5	30,3 ± 2,69
3 группа	16	9	19	6	31,0 ± 2,06
4 группа	13	12	21	4	30,7 ± 2,20
Всего (% от числа пациентов с ХГП)	58%	42%	81%	19%	-
Контрольная группа	–	–	20	5	30,8 ± 1,71

Таблица 2 – Распределение пациентов по группам в зависимости от лечения

	Препараты топической терапии	Препараты системного действия
1 группа	Метронидазол	Кальцемин
2 группа	Метронидазол Эплан	Кальцемин
3 группа	Метронидазол	Тевабон
4 группа	Метронидазол Эплан	Тевабон

Контрольную группу составили 25 практически здоровых человек, без клинических признаков пародонтита, из них 5 мужчин и 20 женщин, средний возраст составил $30,8 \pm 1,71$ лет.

При лечении пациентов использовались лекарственные средства, разрешенные к применению:

1. Эплан - противовоспалительный, бактерицидный, ранозаживляющий, обезболивающий препарат. Основное действующее вещество – гликолан (комплексное соединение лантана азотнокислого и триэтиленгликоля - $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_4 \cdot m\text{H}_2\text{O}$), а также этилкарбитол, триэтиленгликоль, глицерин.

Основные компоненты препарата и их свойства:

Гликолан – комплексное соединение лантана азотнокислого и триэтиленгликоля – $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_4 \cdot m\text{H}_2\text{O}$, обладает антимикробным действием;

Триэтиленгликоль – образует комплексное соединение с азотнокислым лантаном и создает условия для получения гомогенного раствора при нейтральном значении условного рН, обладает антимикробной активностью;

Этилкарбитол – улучшает адгезию препарата к коже, обладает бактерицидным действием;

Глицерин – стабилизирует препарат при длительном хранении и не влияет на его специфические свойства;

Едкий натр – введен в состав для создания нейтрального значения pH.

Препарат представляет собой линимент во флаконе-капельнице, 20 мл; код EAN: 4620000840015; № RU.77.99.21.001.E.002989.02.12, 2012-02-06, Оберон НПП/ГОСНИИОХТ (Россия);

2. Метронидазол – противомикробное и противопротозойное средство, производное 5-нитроимидазола (2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-этанол); № Р N003467/01, ООО «Озон», Россия
3. Тевабон – комбинированный препарат для лечения остеопороза, состоящий из двух лекарственных форм: таблеток алендроновой кислоты (ингибитор костной резорбции) и капсул альфакальцидола (регулятор кальциево-фосфорного обмена); код EAN: 7290102063574, № ЛСР-008970/10, 2010-08-31, Тева Фармацевтические предприятия Лтд (Израиль)
4. Кальцецин - комбинированный препарат, содержащий кальций, витамин D3, остеотропные минералы, регулирующие обмен кальция; № П N015890/01, АО «БАЙЕР», Россия.

Местное лечение ХГП включало профессиональную гигиену полости рта: обучение пациента индивидуальной гигиене рта, контролируруемую чистку зубов, удаление над- и поддесневых зубных отложений с использованием ультразвукового аппарата Piezon-Master (EMS, Швейцария, Р.у. МЗ РФ № 2004/905 от 12.08.2004 г.), удаление налета и полирование поверхностей зубов с применением резиновых колпачков, для жевательных поверхностей — вращающихся щеточек, для контактных поверхностей — вращающихся ершиков, резиновых конусов, суперфлоссов, флоссов и абразивных штрипсов, устранение факторов, способствующих скоплению зубного налета, мотивацию пациента к профилактике и лечению стоматологических заболеваний. Оставшиеся поддесневые зубные отложения и полирование корней зубов проводили с использованием ультразвуковой системы Vector

(Dürr Dental, Германия, Р.у. ФС № 2004/867 от 05.08.2004 г.), пародонтальные карманы промывали 0,05% водным раствором «Хлоргексидина». В первой и третьей группе пациентам в пародонтальные карманы закладывали кашицу из 250 мг метронидазола, замешенной на 5-7 каплях дистиллированной воды. Во второй и четвертой группе в пародонтальные карманы закладывали смесь в виде кашицы, приготовленной *ex tempore*, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы. Процедура всем пациентам проводилась ежедневно в течение 7 дней. Повторное лечение во все сроки динамического наблюдения в течение 20 месяцев осуществлялось по показаниям.

Всем пациентам было проведено шинирование зубов в срок от 2 недель до 1 месяца наблюдения.

Общее лечение в первой и второй группе включало назначение препарата «Кальцемин» в дозировке по 1 таблетке (250 мг кальция + 50 МЕ колекальциферола) 2 раза в день во время еды в течение 3 месяцев. Пациенты третьей и четвертой группы получали препарат «Гевабон». Схема применения препарата «Гевабон»:

- по 1 таблетке алендроната (70 мг) 1 раз в неделю. Таблетку нельзя разжевывать или рассасывать, необходимо принимать не менее чем за 30 мин до употребления пищи, запивая стаканом обычной воды, в связи с тем, что другие напитки (в том числе минеральная вода), пищевые продукты, а также лекарственные средства могут снижать биодоступность алендроната; после приема таблетки в течение не менее 30 мин необходимо оставаться в вертикальном положении (стоя или сидя), в связи с чем перед сном принимать таблетку нельзя; курс – 3 месяца;

- по 1 капсуле альфакальцидиола (1 мкг) 1 раз в сутки ежедневно вечером, капсулы необходимо проглатывать целиком, запивать большим количеством жидкости, курс – 3 месяца.

Всем пациентам была рекомендована полноценная диета с достаточным количеством белков и минералов, ограниченным употреблением «быстрых»

углеводов, использование в рационе овощей и фруктов. Каждому пациенту были подобраны индивидуальные средства для ежедневной гигиены полости рта, в том числе зубные щетки средней жесткости и зубные пасты с растительными компонентами, без содержания хлоргексидина.

2.2. Клинические методы исследования

На каждого пациента была заведена медицинская карта стоматологического больного, форма № 043/у. Клиническое обследование пациентов с ХГП включало сбор анамнеза, жалоб пациента, внешний осмотр и осмотр полости рта, что фиксировалось в карте обследования пародонтологического больного. Данные клинического обследования тканей пародонта, проводимого с помощью автоматизированной системы Florida Probe (Florida Probe Corporation, США, регистрационное удостоверение МЗ РФ № 2001/1221 от 29.10.2001 г.), заносились в электронную пародонтологическую карту.

Оценка исходного стоматологического статуса включала осмотр преддверия полости рта, слизистой оболочки, тяжей, уздечек, определение типа прикуса, интенсивности кариеса зубов, оценка качества реставраций и ортопедических конструкций, уровня гигиены полости рта, изучение состояния тканей пародонта, выявление подвижных зубов, наличие кровоточивости десен, измерение глубины пародонтальных карманов. Интенсивность кариеса зубов изучали с помощью индекса КПУ (ВОЗ, 1962). Рассчитывали сумму кариозных зубов, запломбированных, а также удаленных зубов.

Уровень гигиены полости рта определялся по упрощенному индексу гигиены ИГР-У (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964). Наличие зубного налета и зубного камня определяли на зубах 1.6, 2.6, 1.1, 3.1 с вестибулярной поверхности, а на зубах 3.6, 4.6 с язычной поверхности.

В зависимости от площади зубного налета каждому зубу присваивалось то или иное количество баллов: при отсутствии налета – 0, при покрытии не более $1/3$ поверхности коронки – 1, при распространении от $1/3$ до $2/3$ поверхности коронки – 2, при захватывании более $2/3$ поверхности коронки – 3. Итоговый индекс зубного налета рассчитывался как сумма показателей каждого зуба, деленная на их количество.

Аналогичным образом производили вычисление индекса зубного камня, равного сумме показателей каждого зуба, деленной на их количество. При этом каждому зубу присваивалось определенное количество баллов в зависимости от распространения относительно поверхности коронки (1 – не более $1/3$, 2 – от $1/3$ до $2/3$, 3 – более $2/3$), кроме того 3 балла также присваивалось зубам, у которых обнаруживались значительные отложения зубного камня в поддесневой области. При отсутствии твердых зубных отложений присваивалось 0 баллов.

Итоговое значение ИГР-У определялось как сумма значений индексов зубного налета и зубного камня.

Полученные результаты интерпретировались следующим образом:

- хорошим уровень гигиены признавался при значении индекса от 0 до 1,2;
- удовлетворительным – при значениях от 1,3 до 3,0;
- плохим уровень гигиены был признан при показателях от 3,1 до 6,0.

Состояние тканей пародонта определяли с помощью различных параметров.

Изучали показатели папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) (С. Parma, 1960), характеризующего распространенность воспалительного процесса, при этом десна окрашивалась раствором Шиллера-Писарева. При отсутствии видимых воспалительных процессов в области конкретного зуба присваивалось 0 баллов, при воспалении десневого сосочка – 1 балл, при наличии воспаления маргинальной десны – 2 балла, а альвеолярной десны – 3 балла. При этом такая оценка проводилась около

каждого зуба, а итоговое значение индекса РМА рассчитывалось как сумма показателей, деленная на 3 и на общее число зубов, выраженная в процентах.

Полученные результаты интерпретировали следующим образом: ограниченную распространенность воспаления, гингивит легкой степени признавали при значениях меньше 30%; результат от 30 до 60 % трактовали как значительную распространенность воспаления, гингивит средней степени; в случае, если значение индекса было более 60%, говорилось об утяжелении воспалительных патологических процессов.

Комплексный пародонтальный индекс (КПИ) (П.А. Леус, 1988) использовался для изучения состояния тканей пародонта, в частности наличие десневого кармана, подвижности зуба, кровоточивости десны и зубного камня. Проводили обследование зубов 17, 16, 11, 26, 27, 37, 36, 31, 46, 47, после чего выставлялись баллы в соответствии со следующими критериями: 0 баллов зачисляли при отсутствии признаков воспаления и факторов риска, 1 балл – при наличии зубного налёта; 2 балла – наличие кровоточивости; 3 балла – при обнаружении зубного камня; 4 балла – при определении десневого кармана; 5 баллов – при регистрации подвижности зуба.

При наличии нескольких критериев выставлялись баллы, соответствующие наиболее тяжелому состоянию. Индекс КПИ определялся как частное суммы всех баллов на число обследованных зубов.

Подробное пародонтологическое исследование проводили с помощью электронной измерительной системы Florida Probe. Изначально при регистрации пациента вносили персональные данные пациента, а также указывали индивидуальную информацию (Рисунок 1).

Database Chart - Florida Probe Corporation's FP32

Файл Вид Окно Справка

Personal Page Periodontal Page

№ Карты

№ Соц. страхования

Пациент:

Фамилия

Имя

Отчество

Пол:

Муж. Жен.

Национальность

Дата рождения. / /

Снять фото

Почтовый адрес:

Улица № Дома-Кв.

Город Область Индекс

Телефон:

Домашний Рабочий

Страховка

Страховой №

Лечащий врач Качесова Е.С.

Обследовал Качесова Е.С.

Заметки

Медицинские предупреждения

Добавить Удалить

Chart - Flor...

Рисунок 1 – Регистрация нового пациента в системе Florida Probe

Затем вносились все результаты пародонтального обследования, которые позволяла зарегистрировать данная диагностическая система, включая основные клинические признаки патологии тканей пародонта: уровень рецессии десны, глубину пародонтального кармана, вовлечение фуркаций в патологический процесс, наличие кровоточивости, зубного налета, степень подвижности зубов.

Распространенность кровоточивости десны определялась тестом Bleeding on Probing (BoP). Бережное зондирование проводили в десневой борозде каждого зуба, регистрируя наличие или отсутствие кровоточивости. Индекс BoP рассчитывали, как отношение количества областей с симптомами кровоточивости к общему числу зондируемых зон, выраженное в процентах.

Для оценки подвижности зубов использовались критерии по шкале Миллера (Miller S. C. 1938) в модификации Флезара (Flezar et al., 1980). Критерии выставления баллов: 0 баллов присуждалось зубам с физиологической подвижностью; 1 балл – при возможности смещения зуба не более 1 мм; 2 балла – при амплитуде движения зуба на 1-2 мм в язычно-щечном направлении и отсутствии нарушения функции; 3 балла – при довольно выраженной подвижности с нарушением функции, в том числе, когда возможны вертикальные смещения зуба.

При обследовании пациентов были использовали титановые зонды для замера глубины десневого кармана с установленной величиной давления 20 г/см²с, плавность и точность зондирования обеспечивалась благодаря подвижной трубке-муфте диаметром 0,5 мм. Для выявления нарушения зубодесневого прикрепления, измерения его глубины, а также фиксирования рецессии в зубодесневую борозду последовательно вводили зонд в вертикальном положении в шести точках у каждого зуба. Край трубки находился на уровне маргинальной десны, являясь точкой отсчета, при этом кончик зонда двигался внутри трубки. Результаты измерения фиксировались с помощью педали ножного переключателя и автоматически заносились в электронную пародонтологическую карту программы Florida Probe на компьютере, погрешность исследования составляла до 0,2 мм. Полученные данные были представлены пациентам на экране монитора и в печатном варианте.

Обследование пациентов с помощью компьютерной программы Florida Probe, а также определение индексов ИГР-У, РМА и КПИ проводили на

сроках: до лечения, на 3-й и 7-й день лечения, через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения.

2.3. Рентгенологические методы исследования

1. Рентгенологическое исследование включало ортопантомографию и компьютерную томографию, позволяющую оценить распространенность, характер, степень деструкции кортикальной пластинки и губчатого вещества кости альвеолярных отростков и альвеолярной части челюстей. Использовались рентгенологические критерии определения степени тяжести ХГП по Н.А. Рабухиной и А.П. Аржанцеву (2003): разрушение межальвеолярных перегородок от $1/3$ до $1/2$ их высоты соответствовало средней степени тяжести, в случае разрушения более $1/2$ ставилась тяжелая степень. Ортопантомография на базе стоматологической клиники ПИМУ выполнялась на пленочном ортопантомографе с цефалостатом ProMax (Planmeca, Финляндия, Р.у. МЗ РФ № 98/1280 от 22.09.1998 г.) (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Ортопантомограф с цефалостатом ProMax

Ортопантомография и компьютерная томография на базе частного центра рентгенодиагностики «Пикассо» (ООО «Альянс», лицензия № ЛО-52-01-004660 от 22.01.2015) - с помощью томографа Рах-і3D (фирма Vatech, Корея) (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Томограф Рах-і3D

Пациентам с ХГП обследование проводили до лечения и через 6 месяцев наблюдения, пациентам контрольной группы – однократно.

2. Денситометрия проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника проводилась на базе рентгенологического отделения университетской клиники ПИМУ с помощью двухэнергетического рентгеновского костного денситометра - Lunar Prodigy, производитель GE Medical Systems LUNAR, USA (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Двухэнергетический рентгеновский костный денситометр - Lunar Prodigy

Данное исследование проводили пациентам с ХГП до лечения и через 12 месяцев наблюдения, пациентам контрольной группы – однократно. С его помощью определяли системную минеральную плотность костной ткани (МПКТ), измеряемую в г/см^2 .

2.4. Лабораторные методы исследования крови

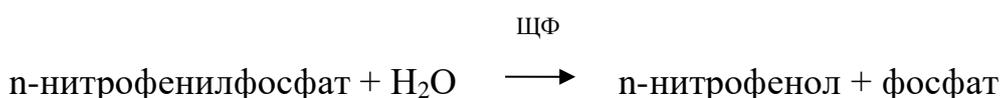
Лабораторные исследования крови пациентам с ХГП проводили на сроках: до лечения, через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения, пациентам контрольной группы – однократно.

1. Определение неорганического фосфора в сыворотке крови осуществляли с использованием прибора Miura One, I.S.E. group, Italy, набор реактивов «Фосфор-Ново» (Миура, 250). Использовали ультрафиолетовый метод без протеинизации, когда в кислой среде молибденовокислый аммоний вступает в реакцию с неорганическим фосфором в присутствии детергента, в результате чего происходит формирование бесцветного фосфорномолибденового комплекса, оптическая плотность которого находится в прямой зависимости от содержания фосфора в пробе. Реагентом являлся раствор серной кислоты, с включением молибденовокислого аммония и готового детергента. Нормальные величины для сыворотки крови взрослых: 0,70 – 1,60 ммоль/л.

2. Определение общего кальция в сыворотке крови проводили с использованием набора «Кальций-Ново» (Миура,250) фотометрическим методом. Принцип метода: происходит реакция ионов кальция с индикаторным реактивом Арсеназо III в кислой среде, в результате чего формируется малиновый комплекс, интенсивность окраски которого находится в прямой зависимости от концентрации кальция в пробе. Реагентом является ацетатный буфер, содержащий Арсеназо III и детергент, готовый к использованию. Нормальные величины в сыворотке взрослого человека: 2,02-2,60 ммоль/л.

3. Определение ионизированного кальция в сыворотке крови проводили на анализаторе EasyLyte Calcium MEDICA методом проточного ион-селективного электрода. В основу работы анализатора электролитов EasyLyte положен потенциометрический метод для измерения содержания ионов Ca^{2+} . Для исследований электролитов крови использовались соответствующие ионоселективные электроды и хлорсеребряный электрод сравнения. Анализатор выполнял измерения с пробами биологических жидкостей. Исследуемые пробы крови в процессе измерений термостатировались при температуре $(37 \pm 0,2)$ °С. Анализатор выполнен в виде микропроцессорного блока с клавиатурой, жидкокристаллическим дисплеем и встроенным термопринтером. Микропроцессорный контролер, управляя работой анализатора, обеспечивал автоматическую калибровку и диагностику состояния прибора. Нормальные значения: 1,13-1,32 ммоль/л.

4. Определение активности ЩФ в сыворотке крови проводили кинетическим методом с использованием набора «Щелочная фосфатаза- Ново жидкая форма» (Миура, 240). Принцип метода:



В набор входили реагенты: 1) буферный раствор диэтаноламина с магнием хлористым, готовый к использованию; 2) раствор п-нитрофенилфосфата, готовый к использованию. Концентрации реагентов в

рабочем растворе: буфер диэтаноламина – 1 ммоль/мл, п-нитрофенилфосфат – 5 мкмоль/мл, магний хлористый – 0,5 мкмоль/мл.

Нормальные величины для взрослого человека: 70-270 Е/л.

5. Количественное определение *in vitro* интактного ПТГ в сыворотке и плазме крови человека осуществляли с помощью тест-системы «Elecsys ПТГ». Электрохемилюминесцентный иммуноанализ “ECLIA” предназначен для использования на автоматических анализаторах Elecsys и cobas e.

Принцип метода

Принцип «сэндвича». Общая продолжительность анализа: 18 минут

- 1-ая инкубация: антиген образца (50 мкл), реагировали биотинилированное моноклональное ПТГ-специфическое антитело и моноклональное ПТГ-специфическое антитело, меченное комплексом рутения, образуя при этом комплекс «сэндвича».

- 2-я инкубация: комплекс связывался с твердой фазой в результате взаимодействия биотина и стрептавидина после добавления покрытых стрептавидином микрочастиц.

- В измерительную ячейку аспирировалась реакционная смесь, там на поверхность электрода оседали микрочастицы вследствие магнитного взаимодействия. После этого несвязанные вещества удалялись с помощью буфера ProCell. Затем напряжение, приложенное к электроду, вызывало хемилюминесцентную эмиссию, которую определяли фотоумножителем.

- Результаты получали с помощью калибровочной кривой, используя специальный способ калибровки по двум точкам, также применяли референсную калибровочную кривую, получаемую со штрихового кода реактива.

Далее производился расчет результатов.

Анализаторы автоматически вычисляли концентрацию ПТГ в каждом образце.

Фактор конверсии: $\text{пг/мл (pg/ml)} \times 0,106 = \text{пмоль/л (pmol/l)}$

$\text{пмоль/л (pmol/l)} \times 9,43 = \text{пг/мл (pg/ml)}$

Диапазон измерения: 1,20 - 5000 пг/мл или 0,127 – 530 пмоль/л (определенный по чувствительности и максимальной точке референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела чувствительности сообщались как < 1,20 пг/мл или < 0,127 пмоль/л. Значения выше верхнего предела диапазона измерения сообщались как > 5000 пг/мл или > 530 пмоль/л.

Ожидаемые значения 15 – 65 пг/мл (1,6 – 6,9 пмоль/л)

6. Для определения уровня кальцидиола в сыворотке крови применяли тест «ARCHITECT 25-ОН Vitamin D», который является отложенным одноступенчатым иммуноанализом для количественного определения витамина D в сыворотке и плазме крови человека с использованием технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на парамагнитных частицах с гибкими протоколами анализа Chemiflex. В тесте также использовался метод предварительной обработки образца. Смешивались образец и реагент предварительной обработки. Аликвота предварительно обработанного образца соединялась с разбавителем теста и парамагнитными микрочастицами, сенсibilизированными антителами против витамина D, образуя реакционную смесь. Присутствующий в образце витамин D связывался с микрочастицами, сенсibilизированными антителами против витамина D. После инкубации комплекс биотинилированного витамина D и акридин-меченого конъюгата антител против биотина добавлялся в реакционную смесь и присоединялся к незанятым участкам связывания микрочастиц, сенсibilизированных антителами против витамина D. После промывки в реакционную смесь добавлялись пре-триггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измерялась в относительных световых единицах. Между количеством находящегося в образце витамина D и уровнем относительных световых единиц, выявляемых оптической системой «ARCHITECT i», существует обратная зависимость.

При анализе «ARCHITECT 25-ОН Vitamin D» использовалась методика обработки данных по соответствию четырех-параметрической логистической

кривой для создания калибровочной кривой. Система «ARCHITECT i» рассчитывала среднее значение хемилюминесцентного сигнала калибраторов А - F в двух повторах, создавала калибровочную кривую и сохраняла результат.

Единицей измерения результата теста «ARCHITECT 25-OH Vitamin D» было выбрано нг/мл. Ожидаемые значения 25 – 80 нг/мл.

7. Тест Biomerica Кальцитонин (Biomerica Calcitonin ELISA) представляет собой твердофазный иммуноферментный анализ, проводящийся методом «сэндвича». Благодаря ему возможно определение содержания биологически интактной цепи кальцитонина, которая включает 32 аминокислоты. Различные мышинные моноклональные антитела, применяемые в тесте, специфичны к конкретным частям молекулы кальцитонина: одно из них биотинилировано, может соединяться только с 11-23 аминокислотами, а другое - только с 21-32 аминокислотами молекулы кальцитонина. Второе антитело мечено пероксидазой хрена, благодаря чему в реакции с субстратом происходит возникновение окрашивания. При проведении теста производили одновременную инкубацию калибратора, контроля или образца сыворотки крови пациентов с антителами, конъюгированными с ферментом, и антителами, меченными биотином, в лунках микропланшета, покрытыми стрептавидином. В результате, кальцитонин образца оказывался в «сэндвиче» между двумя антителами. Для удаления несвязавшихся компонентов лунки планшета промывали после инкубации. Связавшийся с твердой фазой фермент инкубировали с субстратом, тетраметилбензидином. После добавления кислотного стоп-реагента в лунки реакция останавливалась, при этом раствор окрашивался в желтый цвет, интенсивность которого прямо пропорциональна содержанию в образце кальцитонина. Кривая строилась по калибраторам зависимости оптической плотности от уровня кальцитонина. Концентрацию кальцитонина определяли по этой калибровочной кривой в контролях и исследуемых образцах. Нормальные значения для взрослого человека: <13,0 пг/мл.

8. Анализатор «IMMULITE® 2000» использовался для количественного определения ОК в сыворотке человека. Принципы проведения теста: «IMMULITE 2000 Osteocalcin» — это твердофазный двухстадийный хемилюминесцентный иммунометрический анализ. Твердая фаза (шарики) покрыта моноклональными мышинными антителами к ОК. Жидкая фаза состоит из ЩФ (из кишечника теленка), конъюгированной с поликлональными кроличьими антителами к ОК в буфере. Образец пациента и реагент инкубировали вместе с покрытым антителами шариком в течение 30 минут. При этом ОК в образце образовал сэндвич-комплекс «антиген – антитело» с моноклональным мышинным антителом к ОК на шарике и конъюгированным с ферментом поликлональным кроличьим антителом к ОК в реагенте. Несвязанные компоненты образца пациента и конъюгат фермента удалялись затем путем центробежных промывок. Наконец, в реакционную пробирку с шариком добавлялся хемилюминесцентный субстрат и происходила генерация сигнала пропорционально количеству связанного фермента. Ожидаемые значения для женщин от 26 до 50 лет (до постменопаузы) и для мужчин от 30 до 50 лет – 11-43 нг/мл.

9. Электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA предназначен для количественного определения продуктов распада коллагена 1-го типа в сыворотке и плазме крови человека для оценки резорбции костной ткани на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Особенно важными фрагментами коллагена 1-го типа являются β -изомеризованные С-концевые телопептиды. Тест Elecsys β -CrossLaps/serum является специфичным для поперечносвязанных изомеризованных фрагментов коллагена 1-го типа, независимо от характера поперечной связи (например, пирроловая, пиридинолиновая и так далее). Специфичность теста гарантируется использованием двух моноклональных антител, каждое из которых распознает линейные β -8АА октапептиды. Следовательно, тест Elecsys β -CrossLaps/serum обеспечивает количественное измерение всех типов

фрагментов деградации коллагена 1-го типа, содержащих изомеризованные октапептиды β -8AA дважды.

Принцип метода - принцип «сэндвича».

1-я инкубация: 50 мкл образца и биотинилированное моноклональное анти- β -CrossLaps-специфичное антитело совместно инкубируются; антиген в образце выделяется из компонентов сыворотки.

2-я инкубация: после добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, и моноклонального β -CrossLaps-специфичного антитела, меченого рутениевым комплексом, образовавшийся сэндвич-комплекс связывается с твердой фазой в результате взаимодействия стрептавидина и биотина.

В измерительную ячейку аспирируется реакционная смесь, там в результате магнитного взаимодействия на поверхность электрода оседают микрочастицы. После этого несвязавшиеся вещества удаляются с помощью ProCell/ProCell M. Затем напряжение, приложенное к электроду, вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая определяется фотоумножителем.

Результаты оцениваются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой сообщены в штрих-коде набора реагентов. Нормальные значения для женщин до 55 лет и для мужчин до 50 лет – до 0,57 нг/мл.

2.5. Биохимические методы исследования ротовой жидкости

Исследование биохимических показателей ротовой жидкости пациентам с ХГП проводили на сроках: до лечения, через 3, 7 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения, пациентам контрольной группы – однократно.

Нестимулированную смешанную слюну объемом 5 мл собирали путем сплевывания в стерильную пробирку в утренние часы на голодный желудок до чистки зубов.

1. Уровень общего кальция в ротовой жидкости определяли фотометрическим методом с применением набора «Кальций 02/12», АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн»

Ход анализа:

Опытная проба: к 0,02 мл слюны добавляли 2,0 мл реагента (фосфатный буфер рН 7,5; арсеназо III; гидроксихинолинсульфоновая кислота).

Эталонная проба: К 0,02 мл калибратора (эталон содержащий кальций в концентрации 2,27 ммоль/л) добавляли 2,0 мл реагента.

Холостая проба: к 0,02 мл воды добавляли 2,0 мл реагента.

Пробы перемешивали и выдерживались 5 мин при комнатной температуре. Измеряли оптическую плотность при 650 нм опытной и эталонной пробы против холостой пробы в кювете с толщиной слоя 5 мм.

Концентрацию общего кальция рассчитывали по формуле:

$$C_{(\text{ммоль/л})} = 2,27 * A / A_{\text{эт}}, \text{ где}$$

A – оптическая плотность опытного (испытуемого) раствора;

A_{эт} - оптическая плотность стандартного (эталонного) раствора.

2. Фосфат-ионы в ротовой жидкости определялись фотометрическим методом с молибдатом аммония. Определение фосфора основано на реакции фосфатов с молибдатом аммония в кислой среде. Образующаяся при этом желтая гетерополикислота под действием восстановителей (аскорбиновая кислота) превращается в интенсивно окрашенное синее соединение. Для разрушения белков слюну обрабатывали 7% раствором трихлоруксусной кислоты. Расчет проводили с использованием стандарта – однозамещенного фосфата калия (КН₂РО₄), содержащего 3,23 ммоль/мл фосфат ионов.

Ход анализа: к 0,5 мл слюны, помещенной в центрифужную пробирку, добавляли 0,1 мл трихлоруксусной кислоты, содержимое перемешивали, затем добавляли 0,5 мл аскорбиновой кислоты и 0,6 мл молибдата аммония и доводили объем дистиллированной водой до 10 мл (8,3 мл). Содержимое пробирки перемешивали и центрифугировали при 3000 об·мин⁻¹ в течение 5 мин. Через 5 мин измеряли оптическую плотность при 600 нм на

спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 5 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, содержащий 0,1 мл трихлоруксусной кислоты, 0,5 мл аскорбиновой кислоты, 0,6 мл молибдата аммония и дистиллированную воду до 10 мл.

Приготовление стандартного раствора проводили аналогично. Содержимое перемешивали и оставляли стоять для развития окраски. Через 10 мин измеряли оптическую плотность при 600 нм на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 5 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, содержащий 0,1 мл трихлоруксусной кислоты, 0,5 мл аскорбиновой кислоты, 0,6 мл молибдата аммония и дистиллированную воду до 10 мл.

Концентрацию фосфат ионов рассчитывали по формуле:

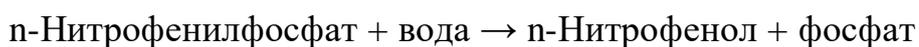
$$C_{(\text{ммоль/л})} = 3,23 * A / A_{\text{эт}}, \text{ где}$$

A – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_{эт} - оптическая плотность стандартного (эталонного) раствора

3. Определение активности ЩФ ротовой жидкости проводили фотометрическим методом с применением набора «Щелочная фосфатаза-02», АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн» унифицированным методом по «конечной точке» с п-нитрофенилфосфатом.

Принцип метода:



Количество образовавшегося в единицу времени п-Нитрофенола, дающего желтое окрашивание в щелочной среде, пропорционально активности ЩФ и измеряется фотометрически при длине волны 405 нм (Таблица 3).

Таблица 3 – Данные для построения калибровочного графика

Пробы, вносимые в пробирки	Калибратор	Рабочий реагент №2	Активность фермента, нмоль/ (с*л)
Проба 1	0,5	5,05	278
Проба 2	1,0	4,55	556
Проба 3	1,5	4,05	834
Проба 4	2,5	3,085	1390
Проба 5	3,5	2,05	1946
Контроль	-	5,0	-

Пробы перемешивались, и фотометрировались против контроля (рабочий реагент №2).

Анализ опытных проб.

Опытная проба состояла из 0,5 мл рабочего реагента №1 и 0,5 мл образца, холостая проба – из 0,5 мл рабочего реагента №1. Пробы тщательно перемешивали и термостатировали точно 30 мин при 37⁰С, охлаждали.

Далее для опытной пробы добавляли 5,0 мл рабочего реагента №2, а для холостой пробы – 5,0 мл рабочего реагента №2 и 0,05 мл образца. Пробы закрывали, тщательно перемешивали и фотометрировали при длине волны 405 нм против контроля (рабочий реагент №2). Окраска стабильна не менее 30 мин.

Расчеты активности ЩФ

1. Расчет коэффициента

$$k = C/A_k \text{ где}$$

A_k – оптическая плотность калибровочной пробы, ед. опт. плотн.

C – активность ЩФ в этой пробе

*2. Активность ЩФ в нмоль/(с*л) в опытной пробе вычисляли по формуле:*

$$(A_{оп} - A_{хол}) * k, \text{ где}$$

k – коэффициент, рассчитанный по калибровочному графику;

$A_{оп}$ – оптическая плотность опытной пробы, ед. опт. плотн;

$A_{\text{хол}}$ – оптическая плотность контроля.

$$1 \text{ Е/л} = 0,01667 \text{ мкмоль/(с*л)} = 16,67 \text{ нмоль/(с*л)}$$

Все фотометрические измерения проводили на спектрофотометре «Shimadzu UV-1800» (Japan).

2.6. Статистические методы оценки результатов исследования

Обработка данных производилась с помощью статистического пакета STADIA, а также статистического пакета надстройки Microsoft Excel (2010 г.).

Анализировались распределения исследуемых признаков на близость к нормальному распределению (распределению Гаусса) с помощью критериев Колмогорова, омега-квадрат, хи-квадрат.

Анализ показал, что распределения некоторых выборок отличны от нормального, поэтому сравнение этих данных выполнялось с помощью непараметрических методов статистики: для непарных выборок – с помощью критериев Вилкоксона-Манна-Уитни и Ван дер Вардена, для парных – с помощью парного критерия Вилкоксона и критерия знаков. Непараметрические показатели записывали с помощью медианы (Me) и межквартильного размаха, первый (I) и третий квартили (III) в виде $x = Me (I-III)$. В тех случаях, когда распределения сравниваемых выборок были практически нормальными, сравнение выполнялось с помощью критерия Стьюдента, парный и непарный варианты, в последнем случае использовали t-тест с одинаковыми или различными дисперсиями в зависимости от результата теста Фишера на равенство дисперсий. Признаки, имеющие практически нормальное распределение, описывали с помощью среднего (M) и средне-квадратичного отклонения (σ) в виде $x = M \pm \sigma$. Также для каждого показателя рассчитывалась ошибка среднего (m).

Для оценки статистической значимости различий относительных показателей (качественных характеристик выборки) использовались критерий χ^2 Пирсона (в некоторых случаях с поправкой Йейтеса) и точный тест Фишера.

Различия между сравниваемыми выборками считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Некоторые аспекты методологического исследования представлены в следующих научных работах:

1. Патент Пат. 2628880 Российская Федерация, МПК А61К 31/4164 А61К 31/66 А61К 47/10 А61Р 1/02. Способ лечения быстро прогрессирующего пародонтита (БПП)/ О.А.Успенская, Е.С. Качесова; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «НиЖГМА» Минздрава России. - № 216141782; заяв. 24.10.2016; опубл. 22.08.2017, Бюл. №24, С. 6.
2. Успенская, О.А. Усовершенствование местного лечения пародонтита / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Современные тенденции развития науки и технологий: сборник по материалам XXI междунар. науч.-практ. конф. – 2016. - № 12, ч. 2. – С. 106-110.
3. Успенская, О.А. Повышение эффективности местного медикаментозного лечения быстро прогрессирующего пародонтита / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Кафедра. – 2017. - № 59. – С. 28-30. (из перечня ВАК)
4. Качесова, Е. С. Новая схема комплексного лечения агрессивных форм пародонтита / Е.С. Качесова, Е.А. Шевченко, О.А. Успенская // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 209 – 216. (из перечня ВАК, входит в международную базу цитирования Scopus)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты клинического обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

В исследовании приняло участие 100 человек с диагнозом ХГП средней и тяжелой степени тяжести (средний возраст $30,5 \pm 2,37$ лет) и 25 практически здоровых человек контрольной группы без клинических признаков пародонтита, средний возраст $30,8 \pm 1,71$ года.

При изучении анамнеза оказалось, что длительность заболевания со слов пациентов составляла $4,33 \pm 1,66$ лет. Основными жалобами пациентов с ХГП являлись: кровоточивость десен (81%), наличие зубного камня (53%), болезненные ощущения при чистке зубов и приеме пищи (22%), неприятный запах изо рта (18%), подвижность зубов (16%).

При первичном осмотре индекс КПУ составил в 1-й группе $7,72 \pm 4,57$, во 2-й группе $7,84 \pm 3,65$, в 3-й группе $7,24 \pm 3,50$, в 4-й группе $7,80 \pm 3,11$ для пациентов с ХГП и $4,92 \pm 3,44$ для контрольной группы. Таким образом, результаты клинического обследования показали, что индекс КПУ у пациентов с ХГП был выше, чем в контрольной группе. При этом во всех группах в структуре индекса КПУ превалировал показатель «П», тогда как показатель «У» практически отсутствовал (Рисунок 5).

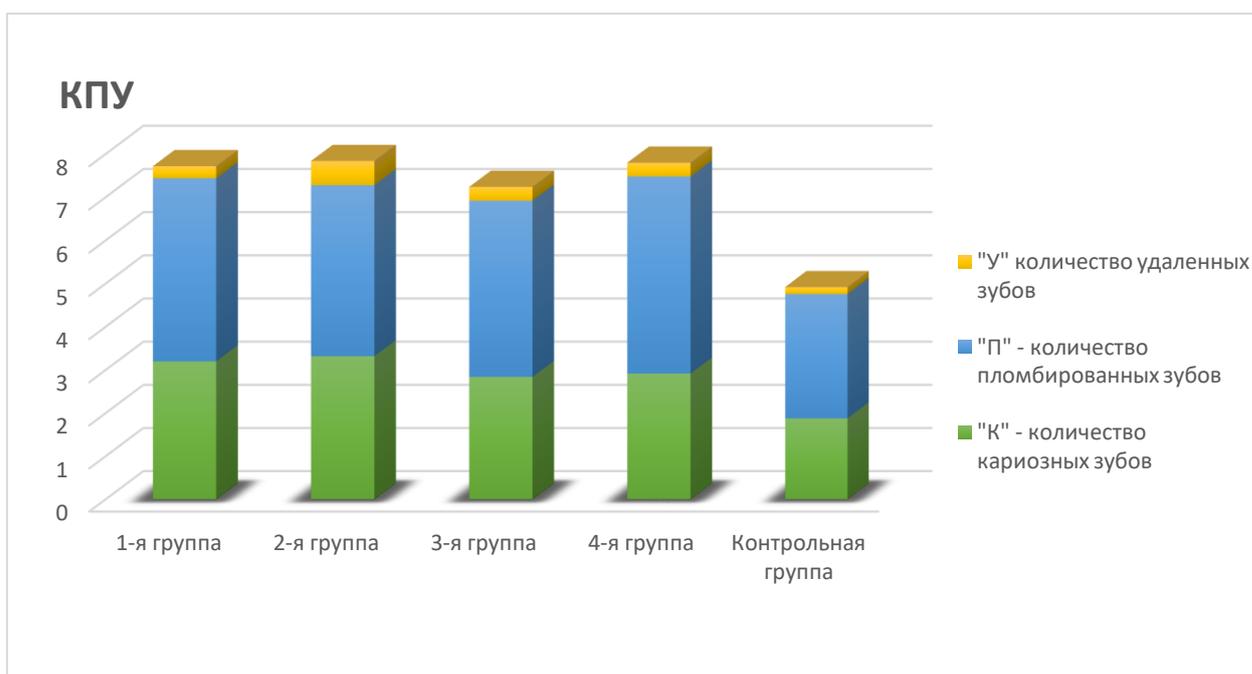


Рисунок 5 – Значение индекса КПУ пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и здоровым пародонтом

Проведенное исследование уровня гигиены полости рта выявило, что большинство пациентов уделяют ей недостаточное внимание. Оценку гигиенического состояния полости рта проводили с помощью индекса ИГР-У, величина которого при первичном осмотре у пациентов с ХГП (3,00 (2,83-3,33) балла, 3,17 (3,00-3,33) балла, 3,00 (2,67-3,17) балла, 3,00 (2,83-3,33) балла для 1, 2, 3, 4-й группы соответственно) была достоверно выше ($p < 0,001$) показателей контрольной группы (0,5 (0,33-0,67) балла). Таким образом, первичное исследование гигиенического состояния свидетельствовало о неудовлетворительной гигиене полости рта у пациентов с ХГП (Рисунок 6).

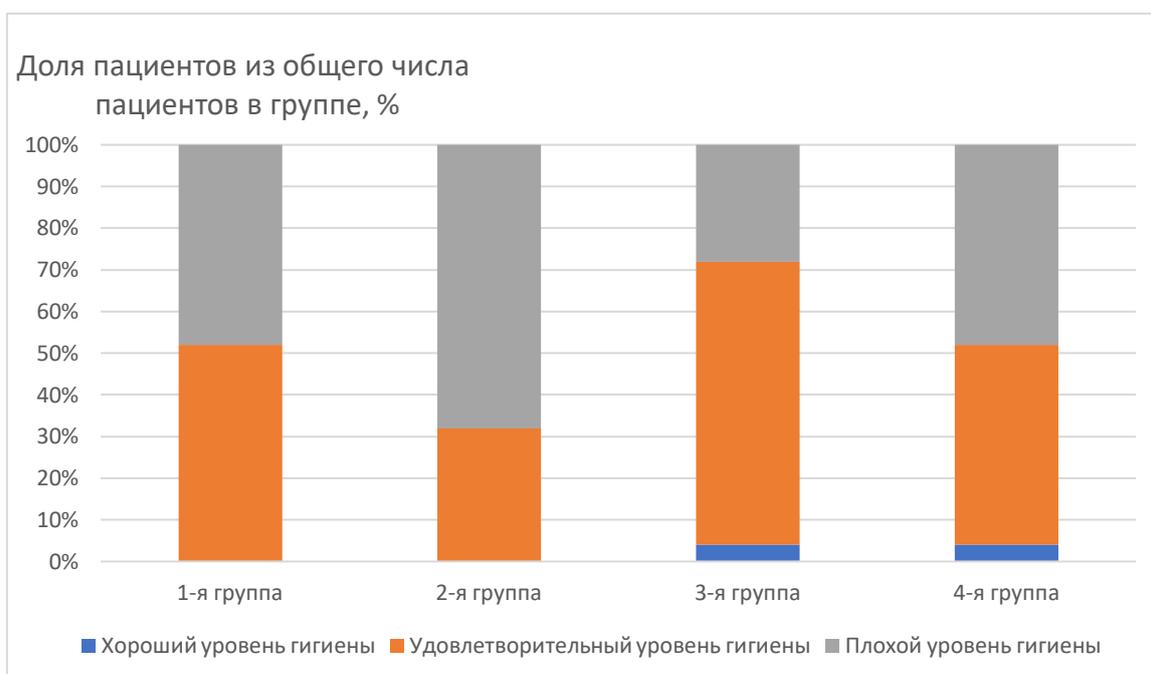


Рисунок 6 – Оценка индекса ИГР-У для пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом до лечения в каждой группе, где 100% - 25 человек

Через 3 дня после проведения профессиональной гигиены полости рта и лечебных мероприятий повторная оценка индекса гигиены показала статистически значимое снижение величины ИГР-У во всех группах по сравнению с первоначальным результатом ($p < 0,001$), при этом уровень индекса в 4-й группе был достоверно ниже показателей в 1-й и 3-й группе ($\chi^2 = 5,98, p < 0,01$ и $\chi^2 = 18,7, p < 0,001$ соответственно). Стоит обратить внимание также на то, что во 2-й и 4-й группе у большинства пациентов с 3-го дня лечения уровень гигиены оценивался как «хороший» и оставался таковым на протяжении всего периода наблюдения. Через 12 месяцев уровень индекса гигиены полости рта во 2-й и 4-й группе регистрировался достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в 1-й ($\chi^2 = 21,7$ для 2-й группы и $\chi^2 = 29,3$ для 4-й группы) и 3-й группе ($\chi^2 = 13,7$ для 2-й группы и $\chi^2 = 20,5$ для 4-й группы) (Рисунок 7).

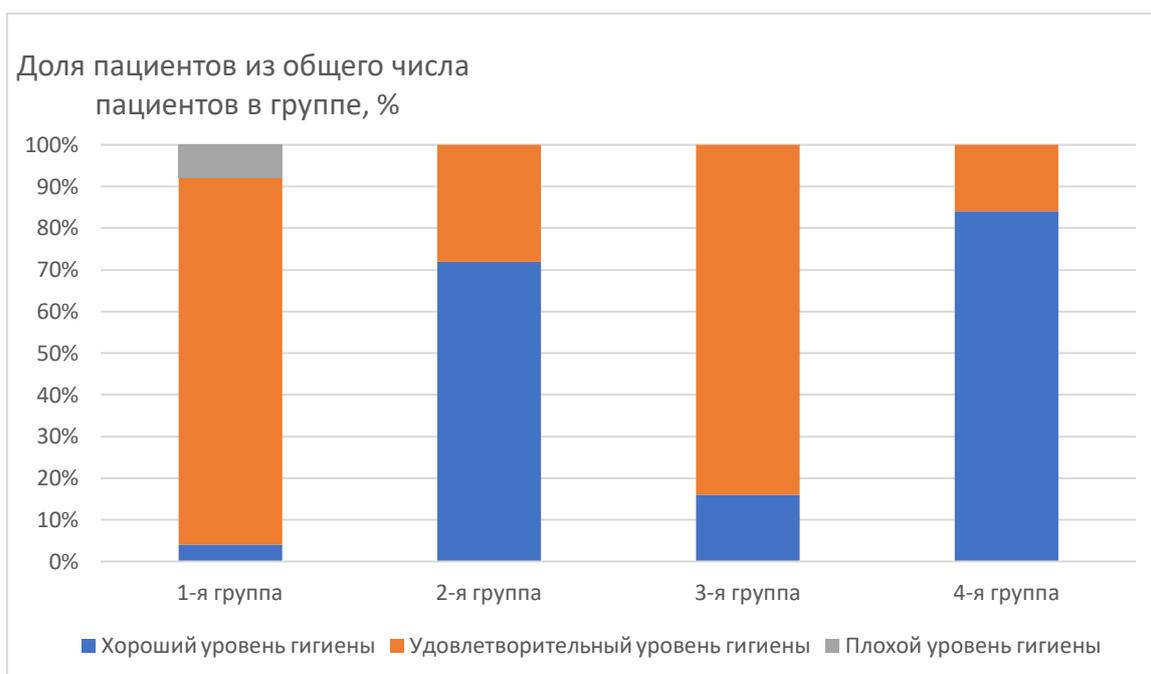


Рисунок 7 – Оценка индекса ИГР-У для пациентов с ХГП через 12 месяцев наблюдения в каждой группе, где 100% - 25 человек

Таким образом, в группах, где в схему лечения был включен «Эплан», было замечено стойкое сохранение гигиенического состояния в течение 12 месяцев наблюдения после проведенной профессиональной гигиены полости рта.

Важно отметить, что 80% пациентов во 2-й и 88% пациентов в 4-й группе заметили снижение кровоточивости и отсутствие болевых ощущений уже на 2-й день лечения, тогда как 92% пациентов в 1-й группе и 88% в 3-й группе отметили улучшение только на 6-й день.

Результаты исследования состояния тканей пародонта с помощью автоматизированной системы «Florida Probe» продемонстрировали снижение глубины пародонтальных карманов во 2-й (с $6,84 \pm 0,94$ мм до $4,90 \pm 0,77$ мм) и 4-й (с $6,54 \pm 0,55$ мм до $4,70 \pm 0,75$ мм) группе уже на 3-й день лечения ($p < 0,001$), при этом показатели в данных группах на этом сроке достоверно отличались от значений в 1-й ($6,28 \pm 0,68$) и 3-й ($6,30 \pm 0,68$) группе (Рисунок 8).

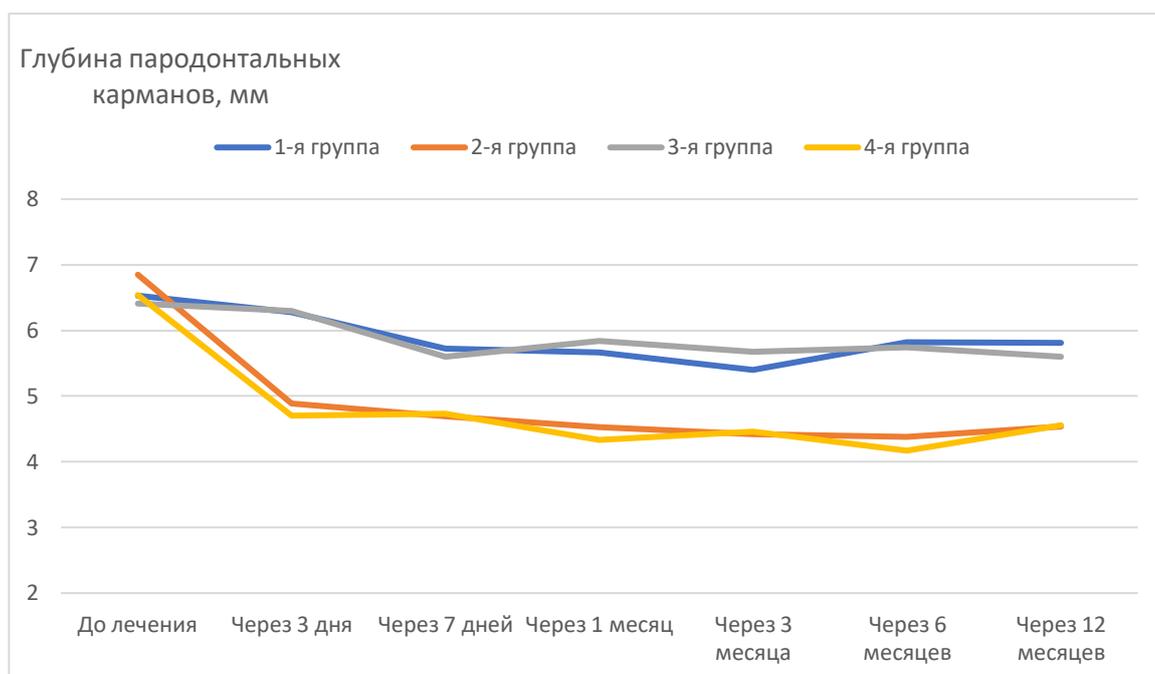


Рисунок 8 – Изменение глубины пародонтальных карманов до и в различные сроки лечения пациентов с ХГП

Достоверное снижение глубины пародонтальных карманов ($p < 0,001$) в 1-й и 3-й группе регистрировалось на 7-й день лечения ($5,72 \pm 0,78$ и $5,60 \pm 0,60$ соответственно), но результаты были достоверно выше, чем во 2-й и 4-й группе ($4,69 \pm 0,76$ и $4,73 \pm 0,65$). Такое соотношение сохранялось и на дальнейших сроках наблюдения.

Кроме изменения глубины пародонтальных карманов с помощью системы Florida Probe регистрировали снижение степени подвижности зубов, кровоточивости, количества зубного налета, фуркационных дефектов, вовлеченных в патологический процесс (Рисунок 9, 10).

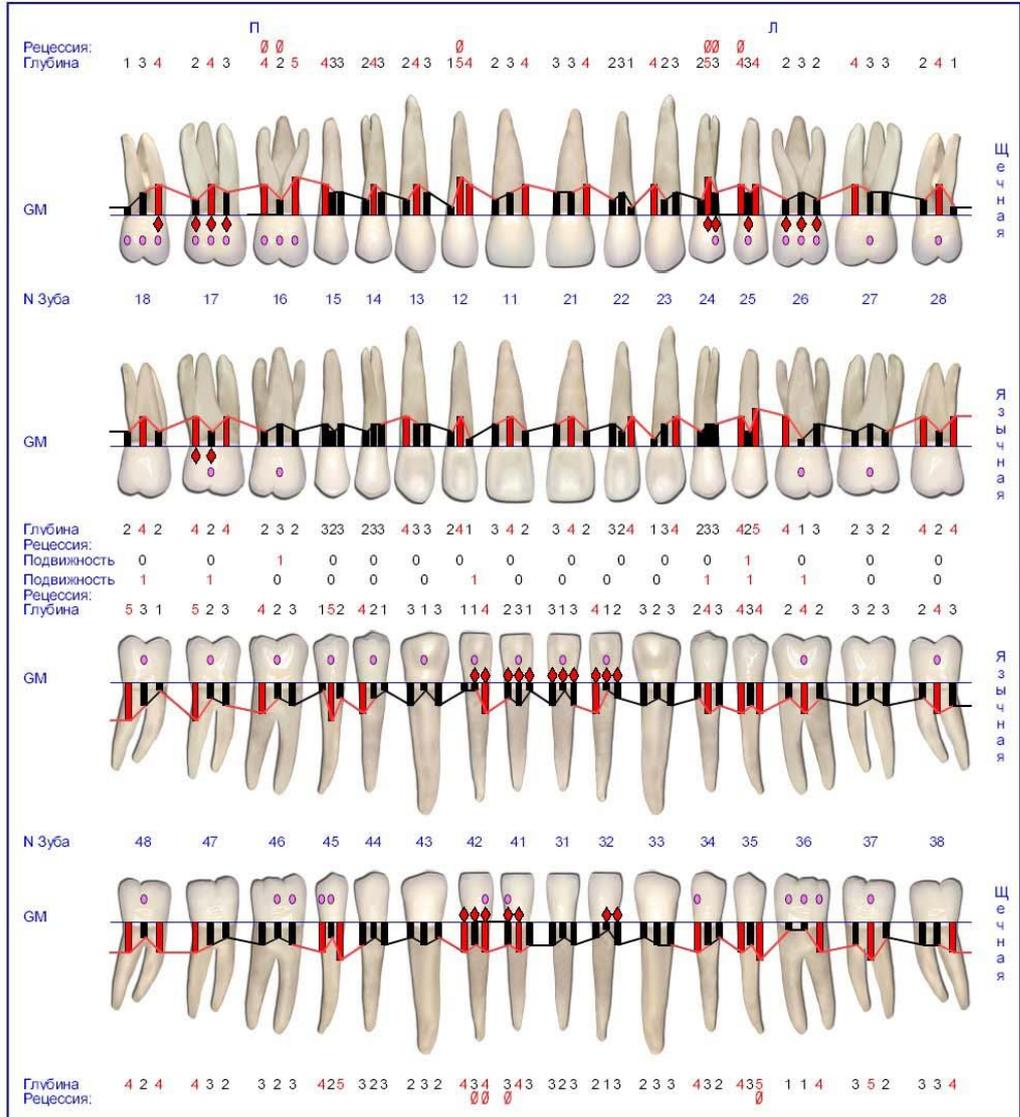
Карта обследования



N Карты: [blacked out]
 Ф.И.О.: [blacked out] Ч [blacked out]
 Обследовал: Качесова Е.С.
 Дата: Saturday, December 12, 2015 18:22:00

PSR

3*	3*	3*
3*	3*	3*



Диагноз

Гингивит (04500-Туре I)

- Легкий
- Средний
- Тяжелый

Пародонтит

- Легкий (04600 Туре II)
- Средний (04700 Туре III)
- Ср.-тяжелый (04800 Туре IV)
- Тяжелый (04900 Туре V)

Ссылки

Глубина карманов

- Больше: >1mm и <2mm (black arrow), >2mm (red arrow)
- Меньше: >1mm и <2mm (green arrow), >2mm (green arrow)

Показания зонда

- Глуб. > 10мм (red square)
- Глуб. >=4.0мм (black square)
- Глуб. < 4.0мм (white square)
- Рецессия (white square)
- Рецессия > 10мм (white square)

Миним-о прикреп-ая десна (X), Неприкреп-ая десна (O)

Кровотече (red diamond), Нагноение (yellow diamond), Кровотечение и нагноение (orange diamond), Налет (circle)

Фуркация

- Фуркация = 1 (red triangle)
- Фуркация = 2 (orange triangle)
- Фуркация = 3 (red triangle)

Итог

[blacked out] Ч [blacked out] имеет 32 зубов, в 57 из 192 точек или 29% глубина десневого кармана больше 4,0 мм

Кровотече: в 30 точках (15%), 17 с щечной и 13 с язычной.
 Рецессия: у 0 зуба имеется рецессия, у 0 из которых рецессия равна или превышает 2,0 мм
 Фуркация: обнаружено 0 фуркаций.
 Движения: подвижны 0 зуба.
 Налет: в 44 точке имеется налет/камень, 16 в межзубной обл., 16 с язычной и 12 с щечной.



Copyright 1996-97 by Florida Probe Corporation, Gainesville, Florida

Рисунок 9 – Карта обследования Florida Probe пациентки Ч., 31 год, K05.31, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, до лечения

Карта обследования



N Карты: [redacted]

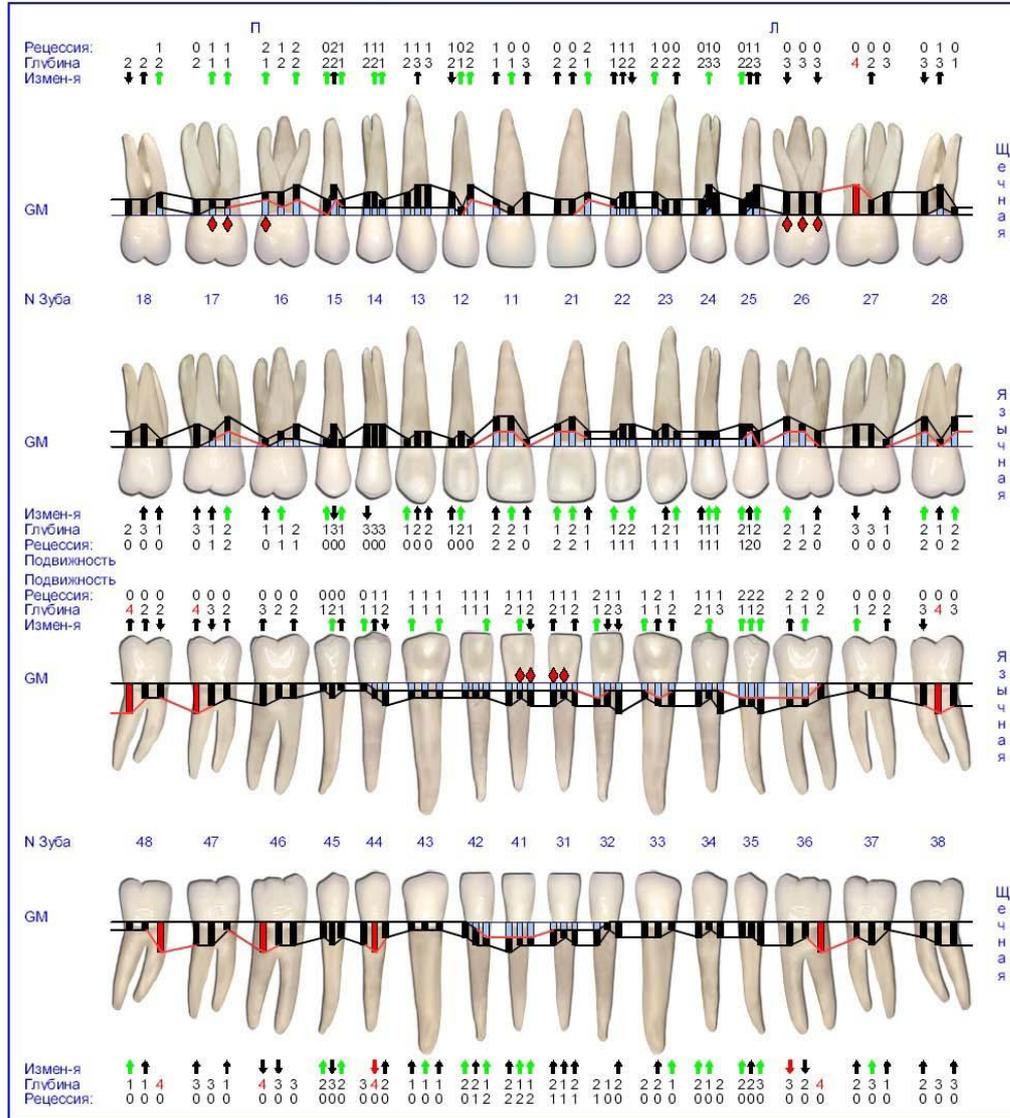
Ф.И.О.: [redacted] Ч [redacted]

Обследовал: Качесова Е.С.

Дата: Saturday, December 14, 2015 09:14:22 Сравнение с данными от: Saturday, December 12, 2015 18:22:00

PSR

1	0	3
3	1	3



- Диагноз**
- Гингивит** (04500-Туре I)
 - Легкий
 - Средний
 - Тяжелый
 - Пародонтит** (04600 Туре II)
 - Средний (04700 Туре III)
 - Ср.-тяжелый (04800 Туре IV)
 - Тяжелый (04900 Туре V)

- Ссылки**
- Глубина карманов
- Больше
 - ↓ >1mm и <2mm
 - ↓ >2mm
 - Меньше
 - ↑ >1mm и <2mm
 - ↑ >2mm
- Показания зонда
- Глуб. > 10mm
 - Глуб. >=4.0mm
 - Глуб. < 4.0mm
 - Рецессия
 - Рецессия > 10mm
- ✘ Миним-о прикреп-ая десна
 - Неприкреп-ая десна
 - ◆ Кровотече-нагноение
 - ◇ Кровотечение и нагноение
 - Налет
- Фуркация
- IV Фуркация = 1
 - IV Фуркация = 2
 - IV Фуркация = 3

Итог

Ч [redacted] имеет 32 зубов, в 8 из 192 точек или 4% глубина десневого кармана больше 4.0 мм в 22 точках (11%) увеличилась на 1 мм в 126 точках (65%) уменьшилась на 1 мм в 22% точек изменений нет в 10 точках (5%), 6 с щечной и 4 с язычной.

Кровотече-нагноение: у 25 зуба имеется рецессия, у 15 из которых рецессия равна или превышает 2.0 мм обнаружено 0 фуркаций.

Фуркация: подвижны 0 зуба.

Налет: в 0 точке имеется налет/камень, 0 в междузубной обл., 0 с язычной и 0 с щечной.



Рисунок 10 - Карта обследования Florida Probe пациентки Ч., 31 год, K05.31, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, на 7-й день лечения

Значение индекса кровоточивости ВоР при обследовании исходного состояния пародонта были равны $32,3 \pm 8,2\%$; $32,7 \pm 11,2\%$; $33,2 \pm 8,6\%$; $32,3 \pm 8,6\%$ для 1, 2, 3, 4-й группы соответственно. На 3 день лечения во 2-й и 4-й группе ($11,3 \pm 4,3\%$ и $11,1 \pm 3,9\%$) зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) снижение данного показателя по сравнению с первоначальным результатом, а также статистически значимое отличие от значений в 1-й и 3-й группе ($28,9 \pm 7,1\%$ и $30,6 \pm 12,6$). Достоверное снижение индекса кровоточивости в 1-й и 3-й группе наблюдалось на 7-й день лечения ($10,5 \pm 5,8\%$ и $9,5 \pm 4,5\%$ соответственно), при этом показатели отличались от значений во 2-й и 4-й группе, в которых кровоточивость практически не наблюдалась ($2,7 \pm 2,8\%$ и $3,3 \pm 2,2\%$ соответственно).

Оценка степени подвижности зубов первоначально проводилась после профессиональной гигиены полости рта (Рисунок 11).

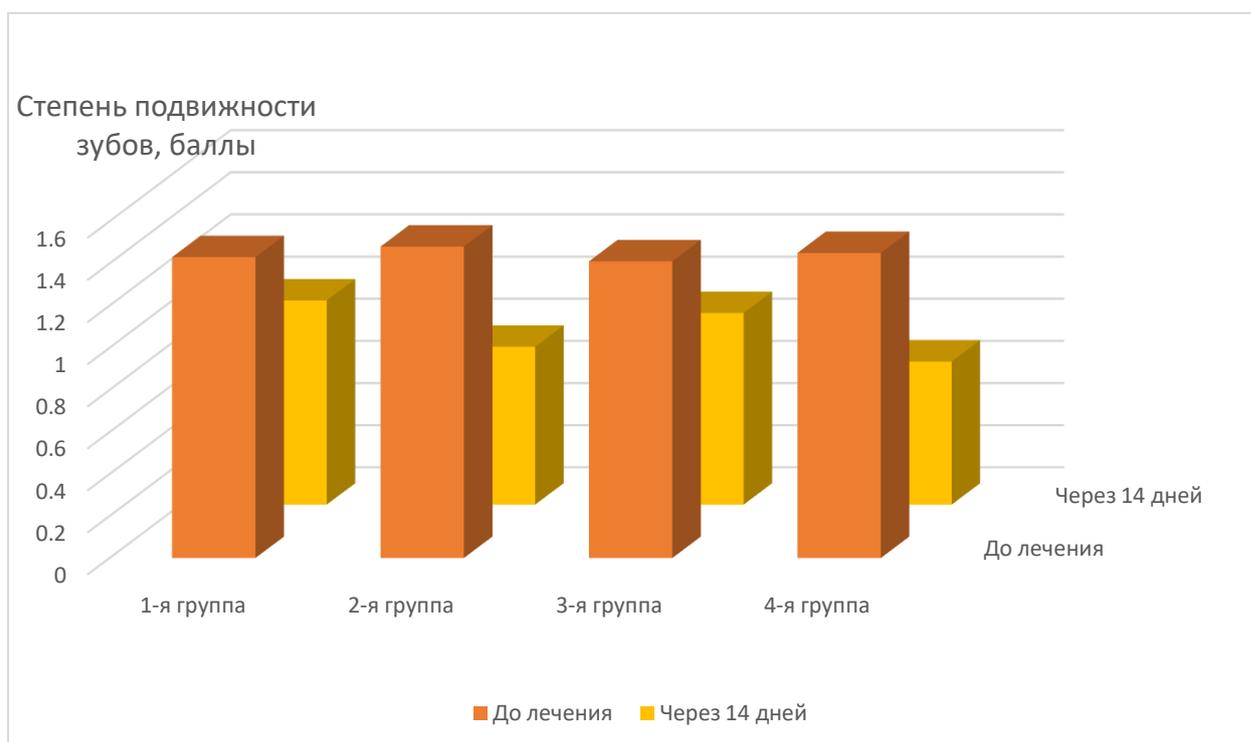


Рисунок 11 – Степень подвижности зубов до лечения и через 14 дней наблюдения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Через 14 дней лечения уменьшение подвижности было замечено во всех группах: в 1-й группе на $0,46 \pm 0,39$ балла, во 2-й группе – на $0,73 \pm 0,38$ балла, в 3-й группе – на $0,51 \pm 0,31$ балла, в 4-й на $0,81 \pm 0,37$ балла; при этом значения в 1-й ($0,97 \pm 0,31$ балла) и 3-й группе ($0,91 \pm 0,19$ балла) достоверно отличались от показателей во 2-й ($0,75 \pm 0,25$ балла, $p < 0,01$ для 1-й группы и $p < 0,05$ для 3-й группы) и 4-й ($0,68 \pm 0,22$, $p < 0,001$) группе.

Критерием степени воспалительного процесса в тканях пародонта был выбран индекс РМА, показатели которого оказались достоверно выше ($p < 0,001$) у пациентов с ХГП по сравнению с контрольной группой (Рисунок 12).

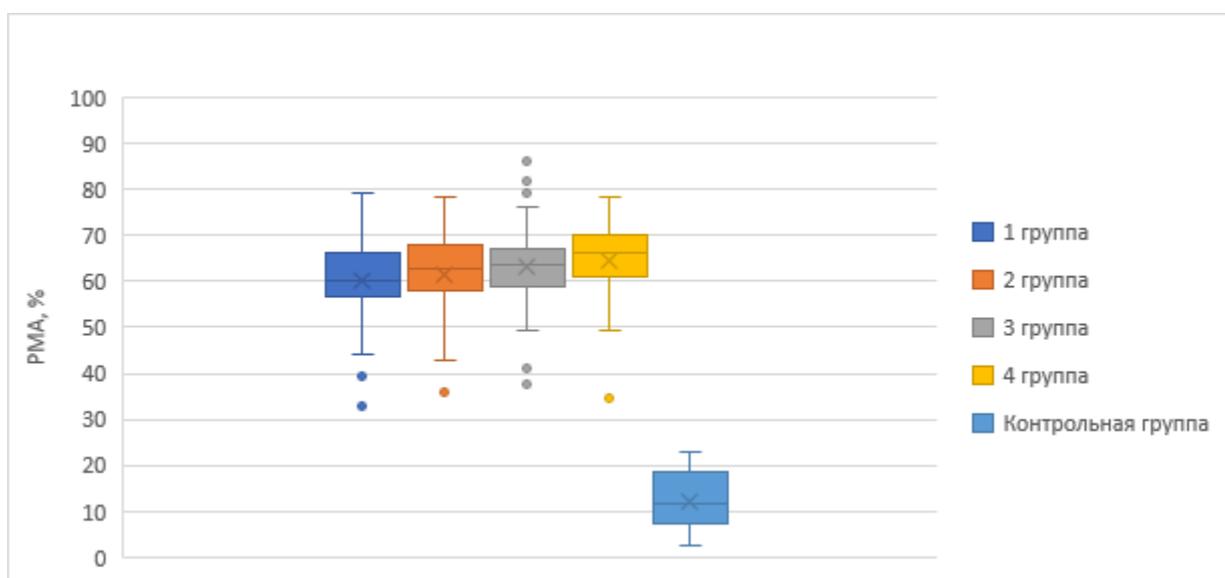


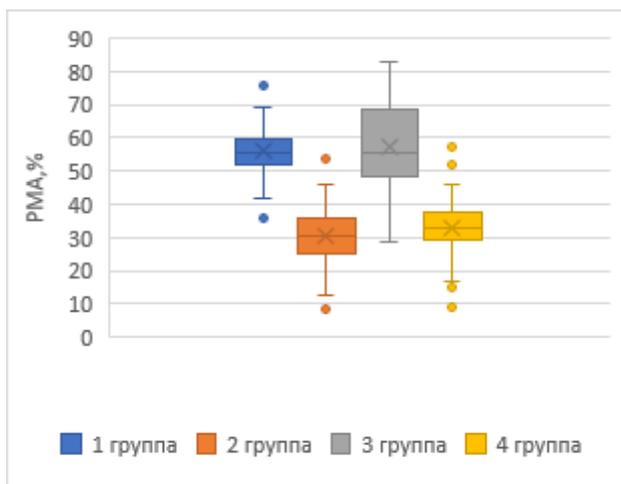
Рисунок 12 – Результаты оценки индекса РМА до лечения

Достоверное снижение ($p < 0,001$) изучаемого индекса регистрировалось во 2-й (30,3 (25,4 – 35,6) %) и 4-й (32,6 (29 – 37,9) %) группе уже на 3-й день лечения, а в 1-й и 3-й группе – на 7-й день (Таблица 4).

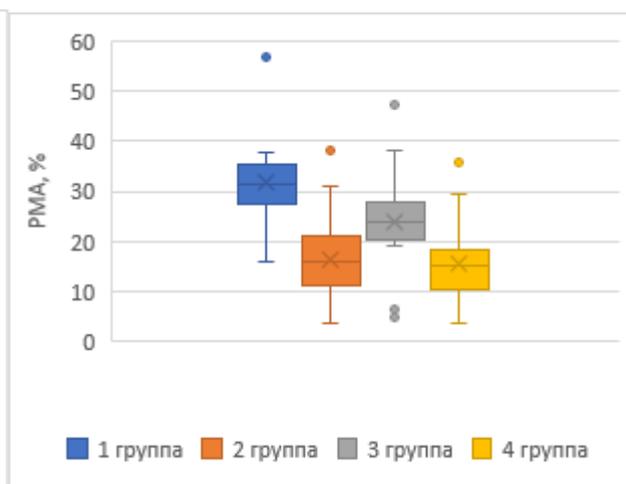
Таблица 4 – Результаты исследования РМА у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки наблюдения (%)

Группы	Период обследования	Среднее М	Средне-квадратичное отклонение, σ	Ошибка среднего, m	Медиана Ме (II квартиль)	Межквартильный размах (I - III)
Группа 1	до лечения	60,34	11,41	2,28	60,2	56,8 - 66,3
	3 дня	55,92	7,66	1,53	55,8	52 - 59,45
	7 дней	31,68	7,56	1,51	31,5	27,6 - 35,45
	1 месяц	24,54	7,32	1,46	23,1	19,65 - 29,95
	3 месяца	27,64	9,15	1,83	26,7	22,25 - 31,55
	6 месяцев	29,43	8,75	1,75	29,8	25,45 - 33,45
	12 месяцев	30,11	7,23	1,45	30,1	26,7 - 33,6
Группа 2	до лечения	61,64	11,43	2,29	62,7	57,9 - 68
	3 дня	30,67	11,65	2,33	30,3	25,4 - 35,6
	7 дней	16,46	8,43	1,69	16	11,3 - 21,25
	1 месяц	16,62	6,17	1,23	16,8	12,1 - 19,7
	3 месяца	15,77	5,51	1,10	15,8	11,65 - 18,3
	6 месяцев	18,61	7,87	1,57	17,9	15,2 - 22,85
	12 месяцев	20,29	8,01	1,60	20,1	16,1 - 25,1
Группа 3	до лечения	63,13	12,10	2,42	63,8	58,7 - 66,85
	3 дня	57,15	14,00	2,80	55,6	48,7 - 67,3
	7 дней	24,08	8,32	1,66	23,8	20,2 - 28
	1 месяц	21,33	7,65	1,53	21,5	16,2 - 24,2
	3 месяца	24,16	7,80	1,56	23,8	21,25 - 26,8
	6 месяцев	28,54	8,06	1,61	28,9	25,35 - 31,45
	12 месяцев	28,14	9,12	1,82	27,3	24,75 - 31,9
Группа 4	до лечения	64,62	9,09	1,82	66,2	61,1 - 70,05
	3 дня	32,76	11,34	2,27	32,6	29 - 37,85
	7 дней	15,45	7,03	1,41	15,3	10,35 - 18,35
	1 месяц	16,71	6,70	1,34	16,5	13,7 - 18,65
	3 месяца	14,79	5,95	1,19	14,6	12,1 - 17
	6 месяцев	16,24	5,68	1,14	16,1	13,55 - 17,85
	12 месяцев	13,85	6,20	1,24	13,6	9,75 - 16,25
Контроль		11,94	6,42	1,28	11,80	7,15 - 18,75

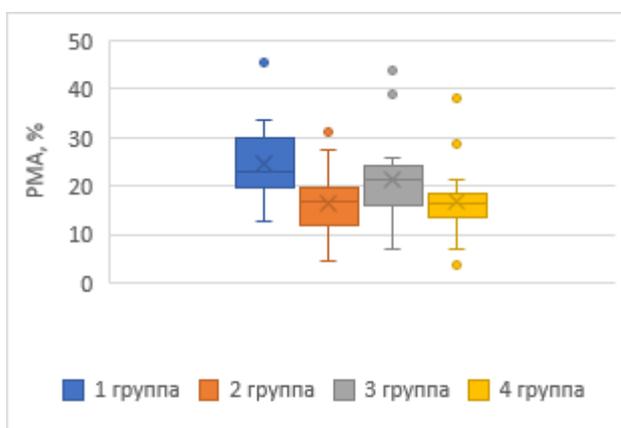
Следует отметить, что исследование не выявило статистически значимых различий на 7-й день лечения между 4-й группой и группой контроля ($p > 0,05$), тогда как в 1-й, 2-й и 3-й группе показатели оставались достоверно выше ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно) контрольных значений (Рисунок 13).



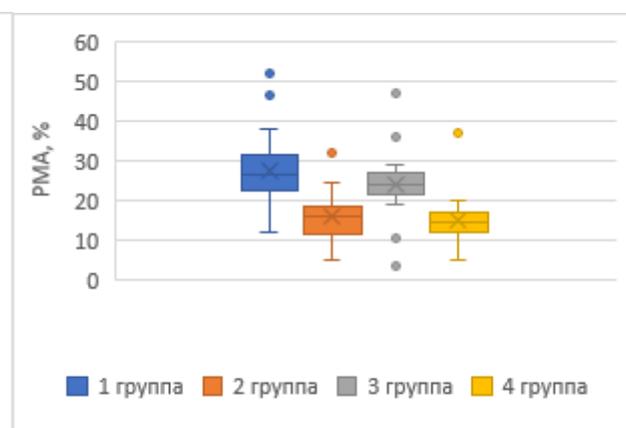
а) 3 дня



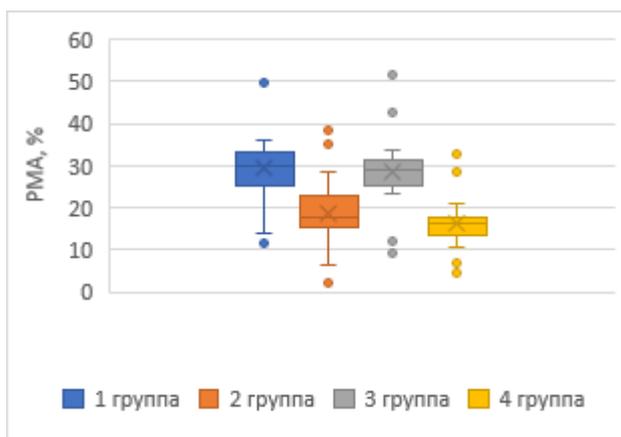
б) 7 дней



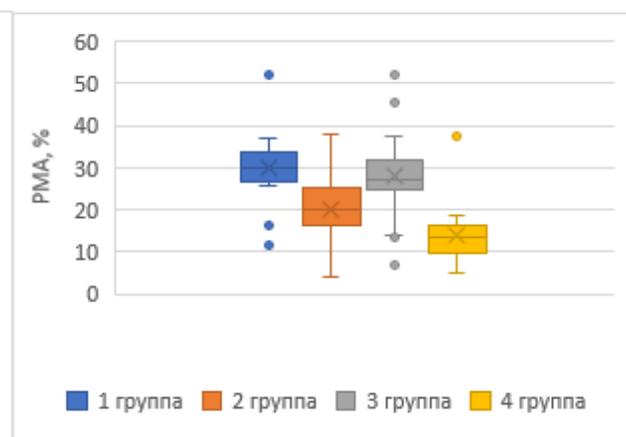
в) 1 месяц



г) 3 месяца



д) 6 месяцев



е) 12 месяцев

Рисунок 13 – Результаты оценки индекса РМА у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные периоды наблюдения

Через 1 месяц лечения наблюдалась тенденция к повышению индекса РМА в 1-й и 3-й группе. Через 12 месяцев показатели в 1-й, 2-й и 3-й группе оказались достоверно ($p < 0,001$) выше контроля. В 4-й группе (13,6 (9,75 – 16,3)) к концу наблюдения статистически значимых отличий от контрольной группы выявлено не было.

Таким образом, динамическое наблюдение за значениями индекса РМА в 4-й группе, в схему лечения которой входили препараты «Эплан» и «Тевабон», показало достоверное снижение воспалительных процессов в тканях пародонта уже на 3-й день лечения, исчезновение признаков воспаления на 7-й день лечения и стойкое сохранение данных результатов в течение всего срока наблюдения.

Значения КПИ во всех группах с ХГП до лечения были достоверно выше контрольных значений ($p < 0,001$) (Рисунок 14).

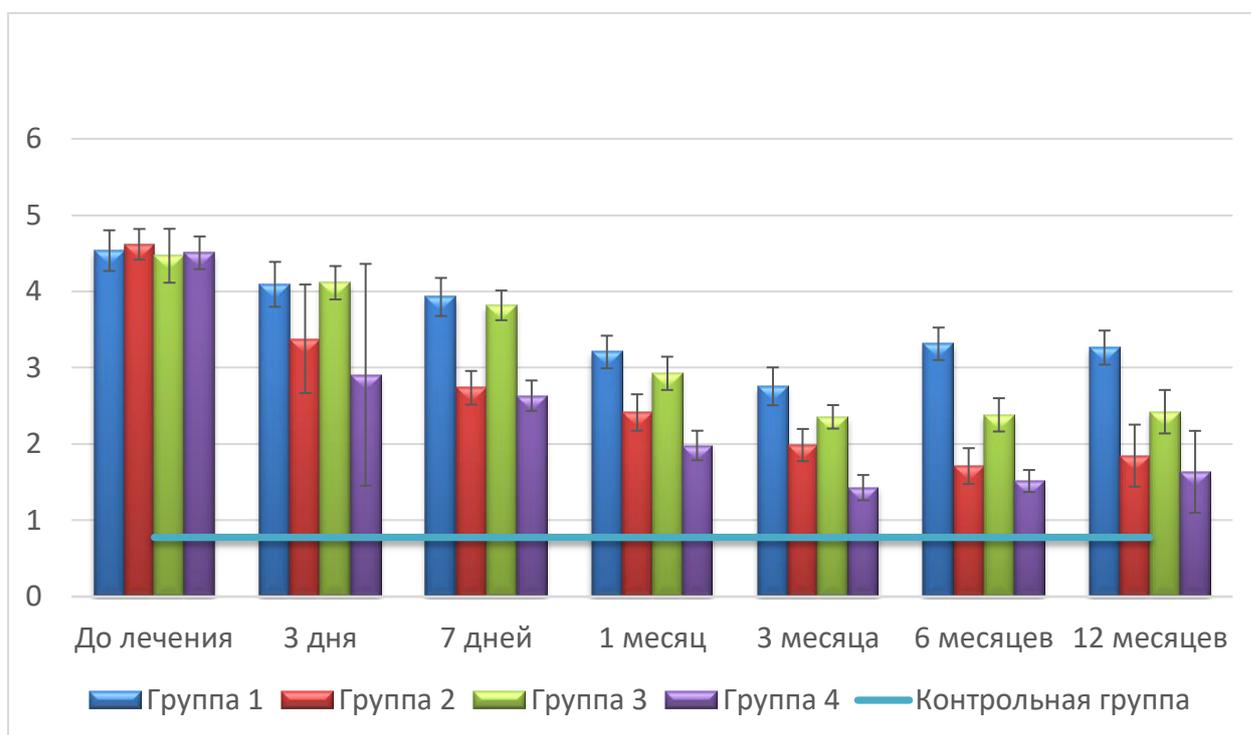


Рисунок 14 – Динамика уровня КПИ у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные периоды наблюдения

Статистически значимое снижение КПИ наблюдалось на 3-й день лечения во всех группах ($p < 0,001$ для 2-й и 4-й группы, $p < 0,01$ для 1-й и 3-й группы), при этом значения в 1-й и 3-й группе были достоверно выше значений во 2-й ($p < 0,001$) и 4-й ($p < 0,01$) группе (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты исследования КПИ у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки наблюдения (баллы)

Группы	Период наблюдения	Среднее М	Средне-квадратичное отклонение, σ	Ошибка среднего, m	Медиана Ме (II квартиль)	Межквартильный размах (I - III)
Группа 1	до лечения	4,54	0,27	0,05	4,52	4,34 - 4,765
	3 дня	4,09	0,29	0,06	4,19	3,815 - 4,365
	7 дней	3,93	0,25	0,05	3,91	3,695 - 4,215
	1 месяц	3,21	0,21	0,04	3,19	3,035 - 3,385
	3 месяца	2,76	0,25	0,05	2,69	2,515 - 3,015
	6 месяцев	3,31	0,21	0,04	3,32	3,125 - 3,51
	12 месяцев	3,26	0,22	0,04	3,37	3,045 - 3,46
Группа 2	до	4,62	0,20	0,04	4,61	4,495 - 4,8
	3 дня	3,38	0,71	0,14	3,34	3,195 - 3,635
	7 дней	2,74	0,22	0,04	2,76	2,505 - 2,925
	1 месяц	2,41	0,24	0,05	2,37	2,175 - 2,685
	3 месяца	1,99	0,21	0,04	1,97	1,81 - 2,2
	6 месяцев	1,71	0,23	0,05	1,75	1,525 - 1,91
	12 месяцев	1,85	0,41	0,08	1,83	1,7 - 2,055
Группа 3	до	4,47	0,35	0,07	4,49	4,23 - 4,8
	3 дня	4,11	0,22	0,04	4,18	3,845 - 4,295
	7 дней	3,82	0,19	0,04	3,82	3,665 - 4
	1 месяц	2,93	0,22	0,04	2,88	2,735 - 3,15
	3 месяца	2,36	0,15	0,03	2,39	2,245 - 2,465
	6 месяцев	2,38	0,22	0,04	2,43	2,13 - 2,585
	12 месяцев	2,42	0,29	0,06	2,27	2,18 - 2,685
Группа 4	до	4,51	0,21	0,04	4,53	4,34 - 4,705
	3 дня	2,91	1,45	0,29	3,06	2,07 - 4,175
	7 дней	2,63	0,20	0,04	2,65	2,44 - 2,8
	1 месяц	1,98	0,19	0,04	1,95	1,8 - 2,17
	3 месяца	1,43	0,17	0,03	1,37	1,3 - 1,565
	6 месяцев	1,52	0,14	0,03	1,54	1,405 - 1,58
	12 месяцев	1,64	0,54	0,11	1,64	1,385 - 1,83
Контроль		0,78	0,34	0,07	0,79	0,7 - 0,985

Такая картина наблюдалась и через 7 дней. Через 12 месяцев наблюдения уровень КПИ во всех группах статистически отличался от показателей в контрольной группе ($p < 0,001$), но был достоверно ниже первоначальных значений ($p < 0,001$), показатели расположились в следующей последовательности: 1 группа $>$ 3 группа $>$ 2 группа $>$ 4 группа с достоверностью между группами $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$ соответственно.

Отдаленные клинические наблюдения обнаружили достаточно высокий процент обострений в 1-й группе, которые проявлялись в возобновлении воспалительно-дистрофических процессов, требовавших повторное проведение всего комплекса лечебных мероприятий, при этом у одного и того же пациента заболевание могло обостряться 2 раза за период наблюдения (Таблица 6).

Таблица 6 – Количество обострений в отдаленные сроки наблюдения

	1-я группа, n=25	2-я группа, n=25	3-я группа, n=25	4-я группа, n=25
До 12 месяцев	6	3	1	0
12-20 месяцев	18	11	4	2
Всего	24	14	5	2

Таким образом, результаты клинических исследований выявили более быструю ликвидацию воспалительных процессов, восстановление тканей пародонта и более длительное сохранение результата в 4-й группе, где в схему лечения входили препараты «Эплан» и «Тевабон» (Рисунок 15, 16).



а) до лечения



б) 3 дня лечения



в) 6 месяцев наблюдения

Рисунок 15 – Клиническая картина пациентки Ч., 31 год, K05.31, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести



а) до лечения



б) 7 дней лечения



в) 6 месяцев наблюдения

Рисунок 16 - Клиническая картина пациентки Б., 28 лет, K05.31 хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести

3.2. Результаты рентгенологического обследования

Всем пациентам была проведена ортопантомография и компьютерная томография.

В результате рентгенологического обследования у 25 пациентов контрольной группы признаков деструкции костной ткани выявлено не было. Межалвеолярные перегородки были представлены в виде треугольника в центральных отделах челюсти, в боковых отделах имели трапециевидную форму. Верхний край межалвеолярных гребней располагался немного ниже уровня эмалево-цементной границы (на 1-2 мм), а ширина периодонтальной щели составляла примерно 0,1-0,2 мм. Кортикальная пластинка прослеживалась на всем протяжении, а на вершинах межзубных перегородок имела вид плотной замыкающей пластинки. В структуре костной ткани челюстей различался в основном мелко- и среднепетлистый рисунок.

При изучении ортопантомограмм и компьютерных томограмм пациентов с ХГП у 58 человек была подтверждена тяжелая степень, а у 42 человек – средняя степень тяжести пародонтита. На рентгенограммах наблюдалась неравномерная резорбция межалвеолярных перегородок до $\frac{1}{2}$ длины корня зуба при средней степени тяжести и более $\frac{1}{2}$ при тяжелой степени тяжести с образованием костных карманов, нарушение целостности кортикальной пластинки, деструкция костной ткани по смешанному типу с преобладанием вертикального (Рисунок 17, 18).



а) до лечения



б) через 6 месяцев

Рисунок 17 - Ортопантомограмма, пациентка Ч., 31 год, K05.31, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести



а) до лечения



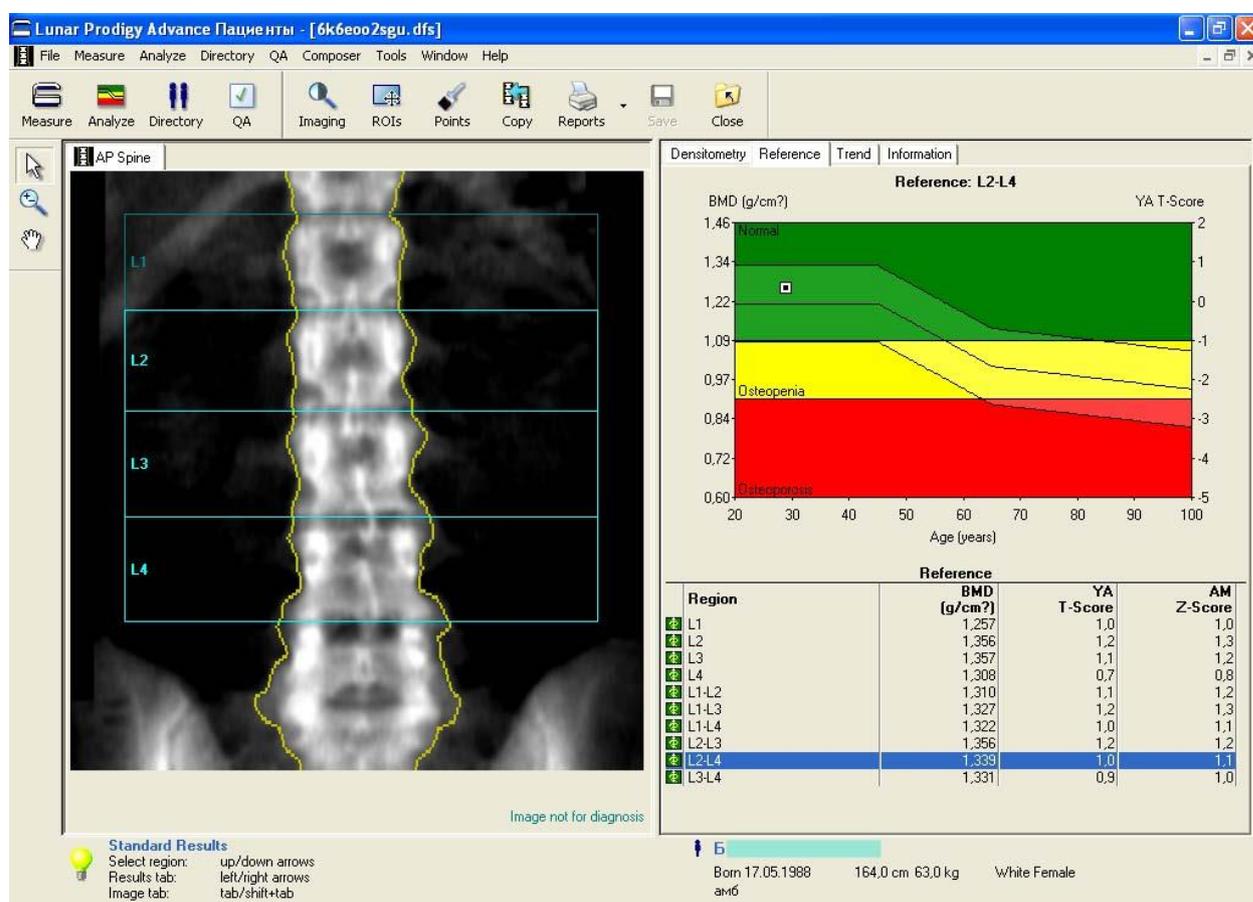
б) через 6 месяцев наблюдения

Рисунок 18 - Ортопантомограмма, пациентка С., 31 год, K05.31, хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести

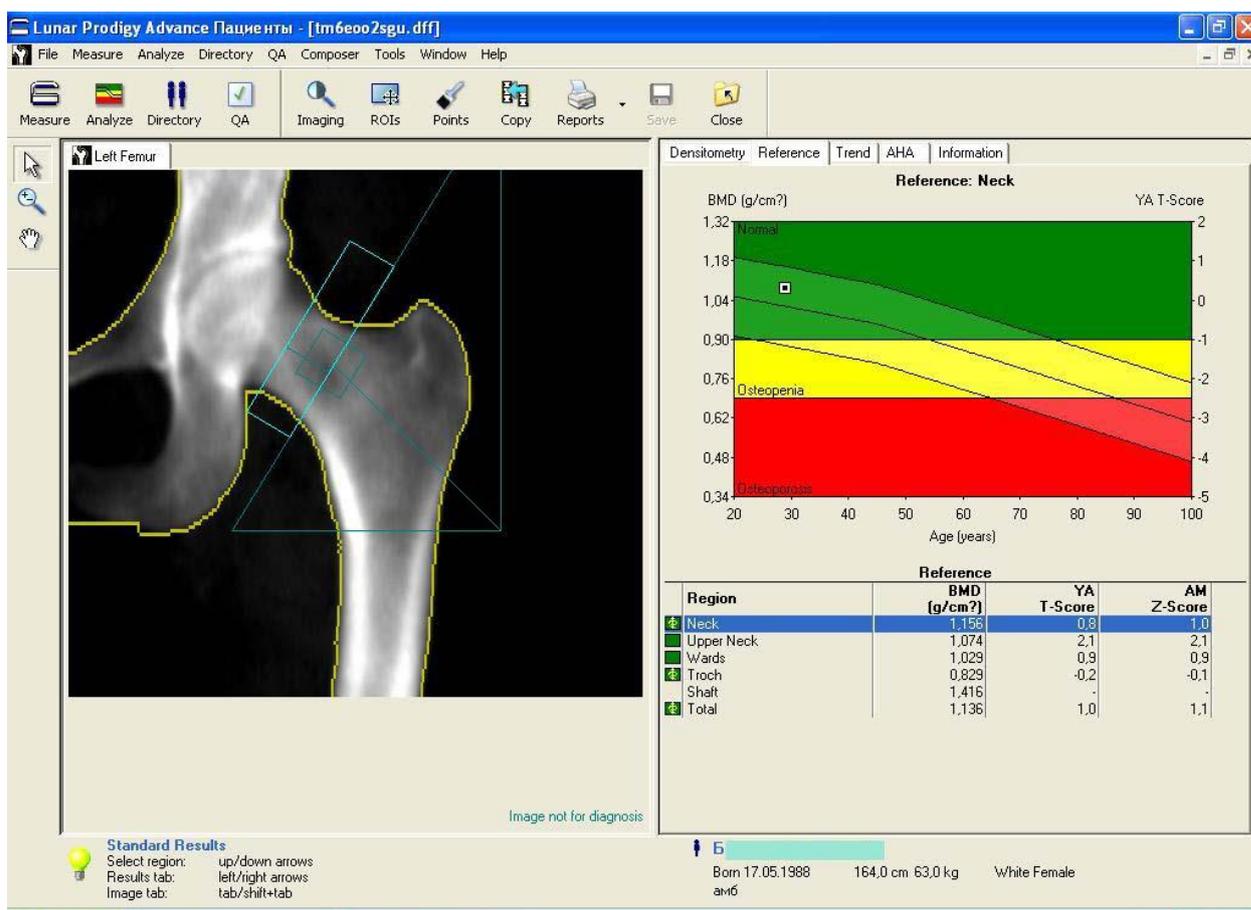
Нечеткость и неровность контуров разрушенной костной ткани наблюдалась как в области межальвеолярных гребней, так и вокруг корней. Обнаружены очаги пятнистого остеопороза в виде участков пониженной

плотности костной ткани, имеющих различную форму, величину, нечеткие контуры, а также проявления диффузного остеопороза в виде средне- и крупнопетливой структуры кости и смазанного трабекулярного рисунка.

В результате проведения денситометрии у всех пациентов, включенных в исследование, МПКТ проксимального отдела левого бедра и поясничного отдела позвоночника была в пределах возрастной нормы, однако было выявлено снижение МПКТ у всех пациентов с ХГП по сравнению с контрольной группой (Рисунок 19).



а) поясничный отдел позвоночника



б) проксимальный отдел бедренной кости

Рисунок 19 – Результаты денситометрии пациентки Б., 28 лет, K05.31, хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести

При изучении МПКТ проксимального отдела бедра в 1-й группе до и после лечения достоверных изменений выявить не удалось ($p > 0,05$). В остальных группах наблюдалось статистически значимое увеличение МПКТ через 12 месяцев по сравнению с первоначальным результатом ($p < 0,05$ для 2-й группы и $p < 0,001$ для 3-й и 4-й группы) (Рисунок 20).

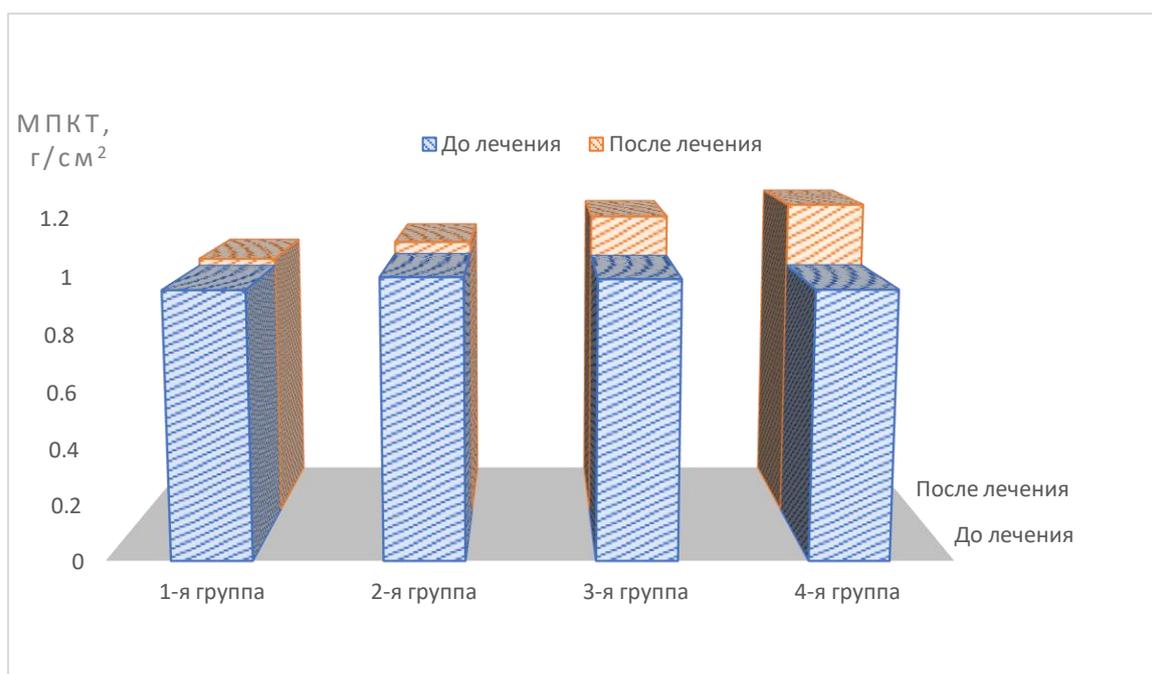


Рисунок 20 – Изменение уровня минеральной плотности костной ткани у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом до и после лечения

При этом значения МПКТ в этих группах приблизились к контрольным ($p > 0,05$). Однако в 3-й ($1,14 \pm 0,11$ г/см²) и 4-й ($1,15 \pm 0,12$ г/см²) группе, где применялся препарат «Тевабон», уровень МПКТ после лечения был достоверно выше, чем во 2-й группе ($p < 0,01$ с 3-й группой и $p < 0,001$ с 4-й группой).

3.3. Результаты биохимических исследований ротовой жидкости

У пациентов всех групп определяли уровень Са, Р и ЩФ в ротовой жидкости.

Содержание общего кальция в ротовой жидкости

При исследовании ротовой жидкости пациентов с ХГП до лечения выявлено достоверное повышение ($p < 0,001$) концентрации Са по сравнению с контрольной группой (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты исследования уровня общего кальция в ротовой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки наблюдения (ммоль/л)

Группы	Период обследования	Среднее М	Средне-квадратичное отклонение, σ	Ошибка среднего, m	Медиана Ме (II квартиль)	I квартиль	III квартиль
Группа 1	до	3,66	0,99	0,20	3,73	3,22	3,89
	3 дня	4,32	0,57	0,11	4,31	3,97	4,67
	7 дней	3,97	0,37	0,07	3,91	3,75	4,14
	1 месяц	4,87	0,98	0,20	4,98	4,52	5,21
	3 месяца	3,20	0,51	0,10	3,21	3,07	3,43
	6 месяцев	2,94	0,61	0,12	2,94	2,75	3,17
	12 месяцев	3,04	0,59	0,12	3,04	2,86	3,21
Группа 2	до	3,87	0,85	0,17	3,89	3,69	4,38
	3 дня	3,06	0,87	0,17	3,05	2,88	3,27
	7 дней	2,78	0,79	0,16	2,78	2,62	2,94
	1 месяц	4,31	0,92	0,18	4,31	4,15	4,73
	3 месяца	3,46	0,86	0,17	3,47	3,27	3,75
	6 месяцев	2,71	0,80	0,16	2,72	2,54	2,80
	12 месяцев	2,63	0,71	0,14	2,62	2,55	2,79
Группа 3	до	3,83	1,00	0,20	3,85	3,50	4,26
	3 дня	4,21	0,77	0,15	4,20	4,08	4,37
	7 дней	4,06	0,72	0,14	4,05	3,90	4,20
	1 месяц	4,97	0,82	0,16	4,97	4,80	5,14
	3 месяца	1,98	0,71	0,14	1,98	1,87	2,13
	6 месяцев	1,79	0,70	0,14	1,79	1,63	1,91
	12 месяцев	1,75	0,78	0,16	1,75	1,57	1,89
Группа 4	до	3,40	0,94	0,19	3,41	2,64	3,91
	3 дня	3,11	0,81	0,16	3,13	2,97	3,23
	7 дней	2,57	0,75	0,15	2,56	2,43	2,70
	1 месяц	4,67	0,77	0,16	4,69	4,58	4,83
	3 месяца	1,36	0,64	0,13	1,34	1,56	1,48
	6 месяцев	1,91	0,59	0,12	1,89	1,79	2,04
	12 месяцев	1,82	0,78	0,16	1,82	1,59	2,00
Контроль		1,82	0,65	0,13	1,81	1,74	1,95

Уже через 3 дня наблюдения было зарегистрировано различие в содержании общего кальция в зависимости от лечения: в 1-й и 3-й группе его достоверное увеличение ($p < 0,05$), во 2-й группе - достоверное снижение ($p < 0,01$), в 4-й группе наблюдалась тенденция к снижению данного показателя (Рисунок 21).

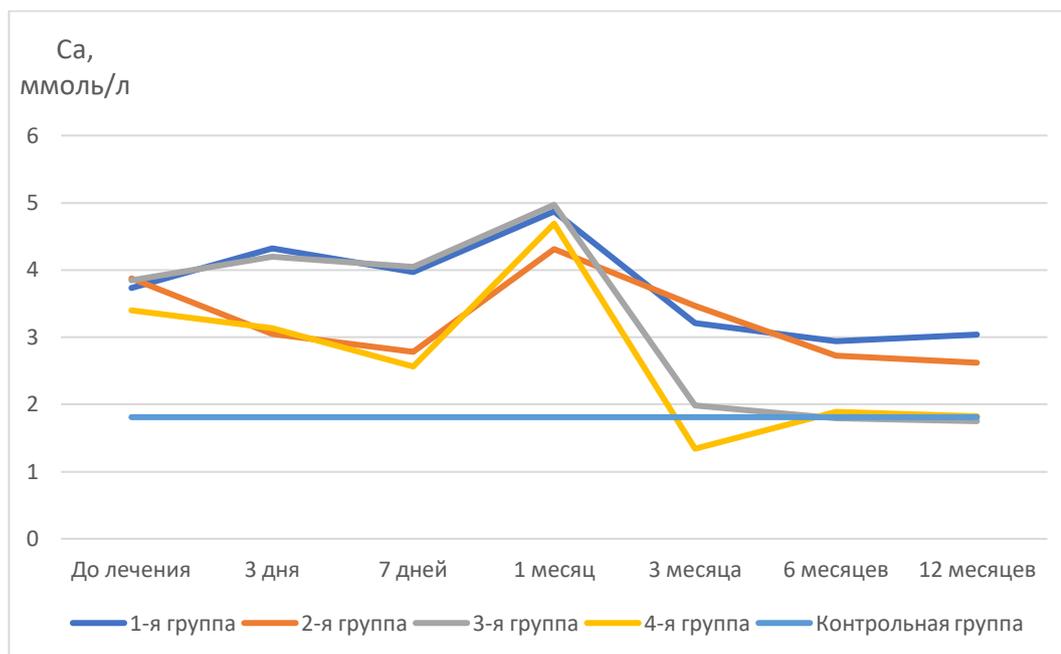


Рисунок 21 – Динамика содержания кальция в ротовой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от лечения в различные периоды наблюдения

На 7-й день лечения уровень Са в ротовой жидкости в 1-й группе не отличался от первоначального ($p > 0,05$), а во 2-й и 4-й группе был достоверно ниже исходных значений ($p < 0,001$).

Через 1 месяц лечения во всех группах пациентов с ХГП наблюдалось достоверное повышение ($p < 0,001$) уровня Са в ротовой жидкости, а через 3 месяца его достоверное снижение ($p < 0,001$), при этом значение исследуемого параметра через 3 месяца лечения в 3-й и 4-й группе было достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й ($p < 0,001$). К концу 6-го месяца лечения в 1-й (2,94 (2,75-3,17) ммоль/л) и 2-й (2,71 (2,54-2,8) ммоль/л) группе было зафиксировано достоверно ($p < 0,001$) повышенное содержание Са по сравнению с 3-й (1,79 (1,63-1,91) ммоль/л) и 4-й (1,91 (1,79-2,04) ммоль/л) группой, в которых данный показатель приблизился к значению в контрольной группе. Такие результаты сохранялись и через 12 месяцев после лечения ($p > 0,05$).

Таким образом, в группах, где в местном лечении применялся препарат «Эплан», было зарегистрировано достоверное снижение уровня кальция в ротовой жидкости на ранних сроках лечения, а к концу наблюдения содержание кальция в группах, где применялся «Тевабон», достоверно снизилось по сравнению с исходным уровнем и достигло уровня контрольных значений.

Содержание фосфора в ротовой жидкости

Результаты изучения содержания фосфора в ротовой жидкости у пациентов с ХГП продемонстрировали высокий уровень данного показателя до лечения, статистически отличающийся от показателя контрольной группы ($p < 0,001$). Достоверное снижение данного показателя было замечено на 3-й день лечения во 2-й и 4-й группе ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) (Рисунок 22).

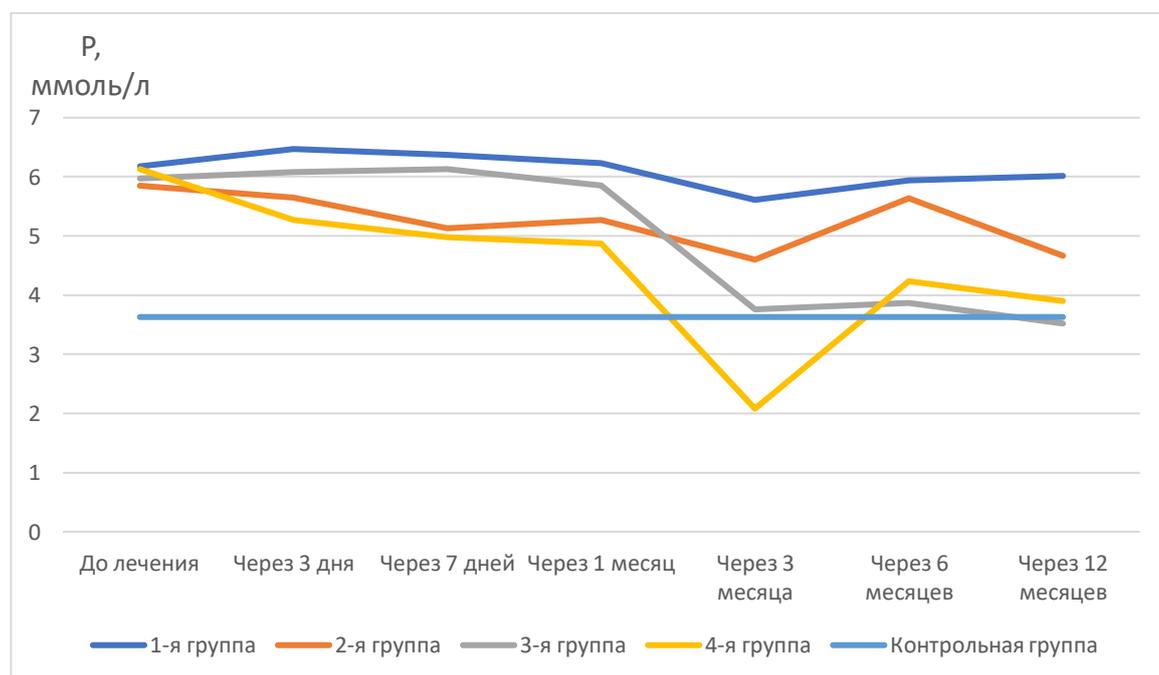


Рисунок 22 – Динамика содержания фосфора в ротовой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные периоды наблюдения

В 1-й группе достоверных изменений уровня фосфора не наблюдалось до 3 месяцев, а в 3-й группе было зарегистрировано снижение данного показателя через 1 месяц лечения (5,85 (5,78-5,99) ммоль/л, $p < 0,05$) (Таблица 8).

Таблица 8 - Результаты исследования содержания фосфора в ротовой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки наблюдения (ммоль/л)

Группы	Период обследования	Среднее М	Средне-квадратичное отклонение, σ	Ошибка среднего m	Медиана Ме (II квартиль)	Межквартильный размах (I - III)
Группа 1	до	6,184	0,857	0,171	6,2	6,03 - 6,435
	3 дня	6,467	0,680	0,136	6,49	6,37 - 6,595
	7 дней	6,366	0,606	0,121	6,35	6,275 - 6,485
	1 месяц	6,234	0,597	0,119	6,23	6,13 - 6,395
	3 месяца	5,612	0,700	0,140	5,61	5,475 - 5,785
	6 месяцев	5,941	0,658	0,132	5,94	5,75 - 6,14
	12 месяцев	6,017	0,839	0,168	6,01	5,67 - 6,17
Группа 2	до	5,854	0,881	0,176	5,86	5,675 - 6,17
	3 дня	5,646	0,501	0,100	5,65	5,515 - 5,785
	7 дней	5,128	0,537	0,107	5,13	4,985 - 5,27
	1 месяц	5,266	0,552	0,110	5,26	5,155 - 5,365
	3 месяца	4,591	0,559	0,112	4,59	4,465 - 4,71
	6 месяцев	5,638	0,570	0,114	5,63	5,47 - 5,775
	12 месяцев	4,674	0,615	0,123	4,68	4,525 - 4,835
Группа 3	до	5,974	0,773	0,155	5,98	5,785 - 6,15
	3 дня	6,083	0,649	0,130	6,09	5,95 - 6,235
	7 дней	6,128	0,694	0,139	6,14	5,985 - 6,3
	1 месяц	5,849	0,683	0,137	5,85	5,785 - 5,985
	3 месяца	3,759	0,542	0,108	3,77	3,6 - 3,915
	6 месяцев	3,874	0,551	0,110	3,88	3,765 - 4
	12 месяцев	3,520	1,035	0,207	3,51	3,05 - 3,87
Группа 4	до	6,128	0,871	0,174	6,13	5,945 - 6,3
	3 дня	5,271	0,784	0,157	5,27	5,05 - 5,4
	7 дней	4,980	0,646	0,129	4,98	4,865 - 5,135
	1 месяц	4,869	0,674	0,135	4,87	4,745 - 5
	3 месяца	2,079	0,564	0,113	2,08	1,94 - 2,19
	6 месяцев	4,227	1,163	0,233	4,23	3,48 - 4,58
	12 месяцев	3,904	0,967	0,193	3,89	3,31 - 4,38
Контроль		3,630	0,976	0,195	3,690	3,075 - 3,915

Через 3 месяца лечения содержание фосфора в ротовой жидкости статистически снизилось во всех группах ($p < 0,01$ для 1-й группы и $p < 0,001$

для 2-й, 3-й и 4-й группы), при этом в 3-й группе (3,77 (3,6-3,92) ммоль/л) результат статистически не отличался от контрольной группы ($p > 0,05$), что сохранялось во все последующие сроки наблюдения. Через 6 месяцев показатели достоверно повысились ($p < 0,01$ для 1-й группы, $p < 0,001$ для 2-й и 4-й группы, $p < 0,05$ для 3-й группы), при этом в 4-й группе (4,23 (3,48-4,58) ммоль/л) уровень фосфора не отличался от показателей контрольной группы, что наблюдалось и через 12 месяцев ($p > 0,05$). Значения в 1-й и 2-й группе статистически отличались от контрольной группы в течение всего срока наблюдения ($p < 0,001$), при этом уровень фосфора во 2-й группе был достоверно ниже, чем в 1-й группе.

Таким образом, уровень фосфора при использовании «Эплана» снизился на 3 -й день лечения, а через 6 месяцев концентрация фосфора в группах, где применялся «Тевабон», не отличалась от контроля.

Активность щелочной фосфатазы в ротовой жидкости

При исследовании ротовой жидкости на содержание ЩФ, ее активность во всех группах пациентов с ХГП оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Однако уже на 3-й день лечения активность ЩФ ротовой жидкости во 2-й и 4-й группе резко снизилась и не составляла статистически значимых различий с группой контроля (16,8 (15-17,9) Ед/л и 13,8 (7,36 – 15,9) Ед/л соответственно, $p > 0,05$). В 1-й и 3-й группе тоже наблюдалась подобная тенденция, однако достоверное снижение активности ЩФ по сравнению с первоначальным результатом было зафиксировано на 7-й день лечения ($p < 0,001$), но этот показатель был достоверно выше ($p < 0,001$), чем во 2, 4 и контрольной группе (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты исследования активности щелочной фосфатазы у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные периоды наблюдения (Ед/л)

Группы	Период обследования	Среднее М	Средне-квадратичное отклонение, σ	Ошибка среднего, m	Медиана Me (II квартиль)	Межквартильный размах (I - III)
Группа 1	до	40,72	7,75	1,55	40,8	39,4 - 42,55
	3 дня	38,82	8,02	1,60	38,4	37,75 - 40
	7 дней	32,71	6,62	1,32	32,8	31,55 - 33,7
	1 месяц	31,80	6,36	1,27	31,8	29,65 - 33,2
	3 месяца	35,81	6,28	1,26	35,6	34,9 - 37
	6 месяцев	33,05	5,87	1,17	33,4	31,65 - 34,2
	12 месяцев	32,33	6,64	1,33	32,6	30,85 - 33,35
Группа 2	до	42,73	6,62	1,32	42,7	41,5 - 44,25
	3 дня	16,80	5,57	1,11	16,8	15 - 17,9
	7 дней	12,83	3,95	0,79	12,7	11,65 - 13,75
	1 месяц	13,68	4,18	0,84	13,7	12,65 - 14,45
	3 месяца	21,62	4,45	0,89	21,7	20,25 - 23
	6 месяцев	23,52	7,08	1,42	23,6	22,8 - 24,5
	12 месяцев	24,31	4,90	0,98	24,6	22,75 - 25,6
Группа 3	до	38,54	10,87	2,17	39,4	28,9 - 47,7
	3 дня	36,72	11,60	2,32	36,7	31,8 - 42
	7 дней	26,73	11,20	2,24	26,7	23,85 - 28
	1 месяц	29,00	12,48	2,50	28,6	26,35 - 34,25
	3 месяца	36,06	17,57	3,51	36,5	25,75 - 47,65
	6 месяцев	26,80	11,21	2,24	26,1	21,5 - 30,5
	12 месяцев	23,20	11,86	2,37	22,7	16,4 - 30,45
Группа 4	до	43,28	9,46	1,89	43,4	41,4 - 46,55
	3 дня	13,72	8,62	1,72	13,8	7,365 - 15,9
	7 дней	10,95	6,47	1,29	10,7	7,645 - 12,35
	1 месяц	16,32	6,42	1,28	16,3	14,4 - 17,75
	3 месяца	28,96	11,95	2,39	29,3	27,1 - 34,5
	6 месяцев	18,39	8,21	1,64	18,3	16,3 - 19,95
	12 месяцев	16,67	6,32	1,26	16,8	14,6 - 18,1
Контроль		15,85	9,91	1,98	15,6	10,95 - 17,15

Через 3 месяца регистрировался новый подъем активности ЩФ во всех группах пациентов с ХГП, достоверно отличавшийся от контрольных

значений ($p < 0,001$). Однако через 6 месяцев наблюдения данный показатель достоверно снизился в 3-й и 4-й группе ($p < 0,001$), приближаясь при этом в 4-й группе к контрольным значениям (18,3 (16,3-20) Ед/л, $p > 0,05$) (Рисунок 23).

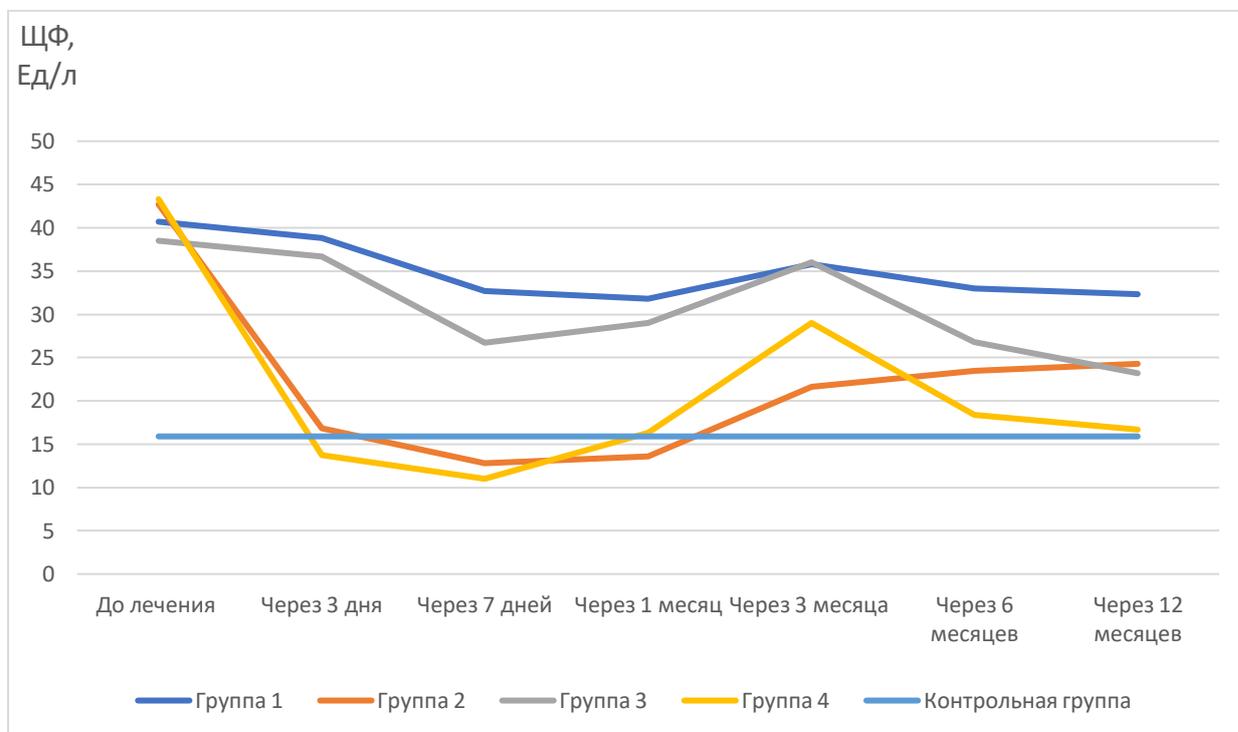


Рисунок 23 – Изменение активности щелочной фосфатазы ротовой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки наблюдения

Через 12 месяцев наблюдения в 4-й группе не обнаружено статистических различий с контрольной группой ($p > 0,05$), а в остальных группах было зафиксировано достоверно высокие значения уровня ЩФ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно для 1-й, 2-й и 3-й группы). Из этого следует, что в 4-й группе, где в схему лечения входили препараты «Эплан» и «Тевабон» обнаружилось достоверные отличия активности ЩФ по сравнению с остальными группами в различные периоды наблюдения.

Таким образом, наиболее выраженные изменения биохимических показателей ротовой жидкости, приводившие к нормализации уровней

кальция, фосфора и ЩФ, были зарегистрированы в 4-й группе, в комплексной терапии которой применяли препараты «Эплан» и «Тевабон».

3.4. Результаты исследования уровня биохимических показателей крови

Содержание общего кальция в крови

В результате исследования крови пациентов с ХГП выявлено, что содержание общего кальция достоверно ниже ($p < 0,001$) у пациентов до лечения по сравнению с контрольной группой ($2,43 \pm 0,027$ ммоль/л). Через 1 месяц лечения регистрировалось достоверное повышение содержания кальция во всех группах ($p < 0,05$ для 1-й, 2-й и 3-й группы, $p < 0,001$ для 4-й группы) (Рисунок 24).

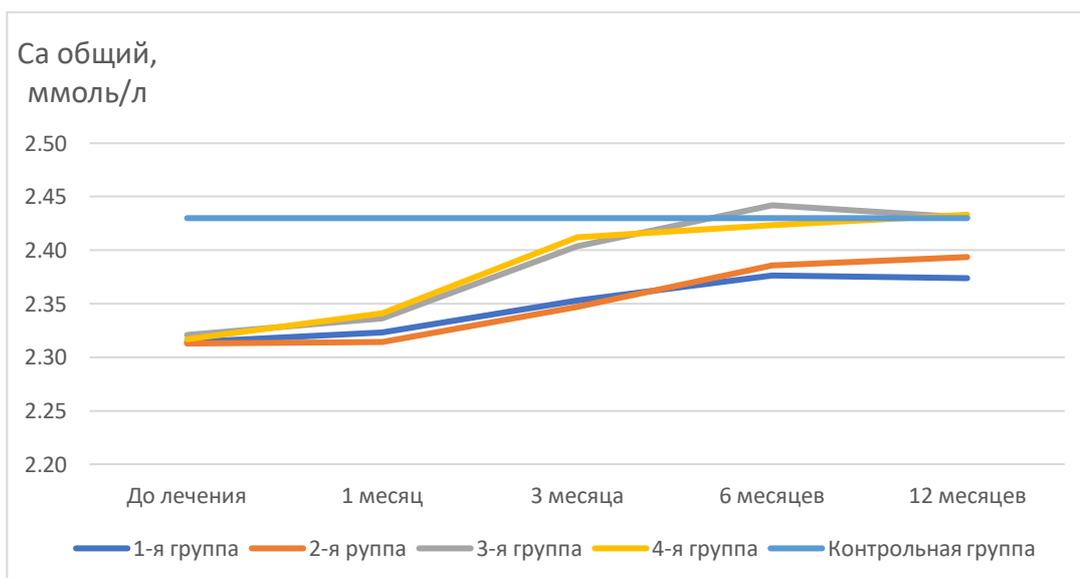


Рисунок 24 – Динамика уровня кальция в крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в разные сроки наблюдения

При этом в 4-й группе ($2,34 \pm 0,038$ ммоль/л) данный показатель был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в 1-й и 2-й группе, а через 3 месяца достоверное увеличение концентрации общего кальция на фоне 1-й и 2-й группы наблюдалось не только в 4-й, но и в 3-й группе ($p < 0,001$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты исследования концентрации общего кальция в крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки наблюдения (ммоль/л)

Группы	Период обследования	Среднее М	Средне-квадратичное отклонение σ	Ошибка среднего m	Медиана Ме (II квартиль)	I квартиль	III квартиль
Группа 1	до	2,314	0,018	0,004	2,31	2,3	2,33
	1 месяца	2,323	0,020	0,004	2,32	2,31	2,34
	3 месяца	2,353	0,024	0,005	2,35	2,33	2,36
	6 месяцев	2,376	0,019	0,004	2,38	2,37	2,39
	12 месяцев	2,374	0,019	0,004	2,38	2,35	2,39
Группа 2	до	2,313	0,027	0,005	2,32	2,29	2,33
	1 месяца	2,314	0,032	0,006	2,32	2,28	2,34
	3 месяца	2,347	0,033	0,007	2,35	2,33	2,37
	6 месяцев	2,386	0,030	0,006	2,39	2,36	2,41
	12 месяцев	2,394	0,038	0,008	2,39	2,37	2,42
Группа 3	до	2,321	0,034	0,007	2,33	2,29	2,34
	1 месяца	2,336	0,039	0,008	2,34	2,31	2,36
	3 месяца	2,404	0,023	0,005	2,41	2,39	2,42
	6 месяцев	2,442	0,036	0,007	2,43	2,41	2,47
	12 месяцев	2,431	0,041	0,008	2,43	2,4	2,45
Группа 4	до	2,317	0,033	0,007	2,32	2,29	2,34
	1 месяца	2,341	0,038	0,008	2,34	2,32	2,36
	3 месяца	2,412	0,042	0,008	2,41	2,38	2,43
	6 месяцев	2,424	0,045	0,009	2,42	2,39	2,46
	12 месяцев	2,433	0,029	0,006	2,43	2,41	2,45
Контроль		2,431	0,027	0,005	2,43	2,42	2,44

Через 6 месяцев наблюдения уровень общего кальция в 3-й ($2,44 \pm 0,036$ ммоль/л) и 4-й ($2,42 \pm 0,045$ ммоль/л) группе не составлял статистически значимой разницы с контрольными значениями ($p > 0,05$), но достоверно отличался от показателей в 1-й ($2,38 \pm 0,019$ ммоль/л, $p < 0,001$) и 2-й ($2,39 \pm 0,030$ ммоль/л, $p < 0,01$) группе. Такая динамика сохранялась и через 12 месяцев.

К концу времени наблюдения во всех группах пациентов с ХГП замечено достоверное повышение содержания общего кальция по сравнению с результатом до лечения, однако, в 1-й и 2-й группе за весь период

исследования уровень изучаемого показателя оставался достоверно ($p < 0,001$) ниже контрольных значений.

Содержание ионизированного кальция в крови

Результаты исследования содержания ионизированного кальция в крови в процессе лечения пациентов представлены в Таблице 11, из которой следует, что уровень изучаемого показателя до лечения во всех четырех группах был достоверно выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе.

Таблица 11 – Результаты исследования уровня ионизированного кальция в крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки наблюдения (ммоль/л)

Группы	Период обследования	Среднее М	Средне-квадратичное отклонение, σ	Ошибка среднего, m	Медиана Ме (II квартиль)	I квартиль	III квартиль
Группа 1	до	1,264	0,021	0,004	1,27	1,25	1,28
	1 месяц	1,273	0,017	0,003	1,27	1,26	1,29
	3 месяца	1,276	0,015	0,003	1,28	1,27	1,29
	6 месяцев	1,254	0,015	0,003	1,26	1,24	1,26
	12 месяцев	1,257	0,010	0,002	1,26	1,25	1,27
Группа 2	до	1,269	0,018	0,004	1,27	1,26	1,28
	1 месяц	1,276	0,014	0,003	1,28	1,27	1,29
	3 месяца	1,268	0,011	0,002	1,27	1,26	1,27
	6 месяцев	1,263	0,024	0,005	1,26	1,25	1,27
	12 месяцев	1,260	0,013	0,003	1,26	1,25	1,27
Группа 3	до	1,28	0,022	0,004	1,28	1,26	1,29
	1 месяц	1,29	0,016	0,003	1,29	1,28	1,3
	3 месяца	1,28	0,039	0,008	1,28	1,25	1,31
	6 месяцев	1,24	0,025	0,005	1,24	1,23	1,25
	12 месяцев	1,24	0,027	0,005	1,23	1,22	1,25
Группа 4	до	1,282	0,020	0,004	1,28	1,27	1,3
	1 месяц	1,297	0,015	0,003	1,29	1,29	1,31
	3 месяца	1,251	0,023	0,005	1,25	1,24	1,26
	6 месяцев	1,236	0,017	0,003	1,23	1,23	1,24
	12 месяцев	1,226	0,028	0,006	1,22	1,21	1,25
Контроль		1,232	0,014	0,003	1,23	1,22	1,24

Через 1 месяц лечения наблюдалось повышение уровня ионизированного кальция во всех группах ($p < 0,05$ для 1-й, 2-й и 3-й группы, $p < 0,01$ для 4-й группы) (Рисунок 25).

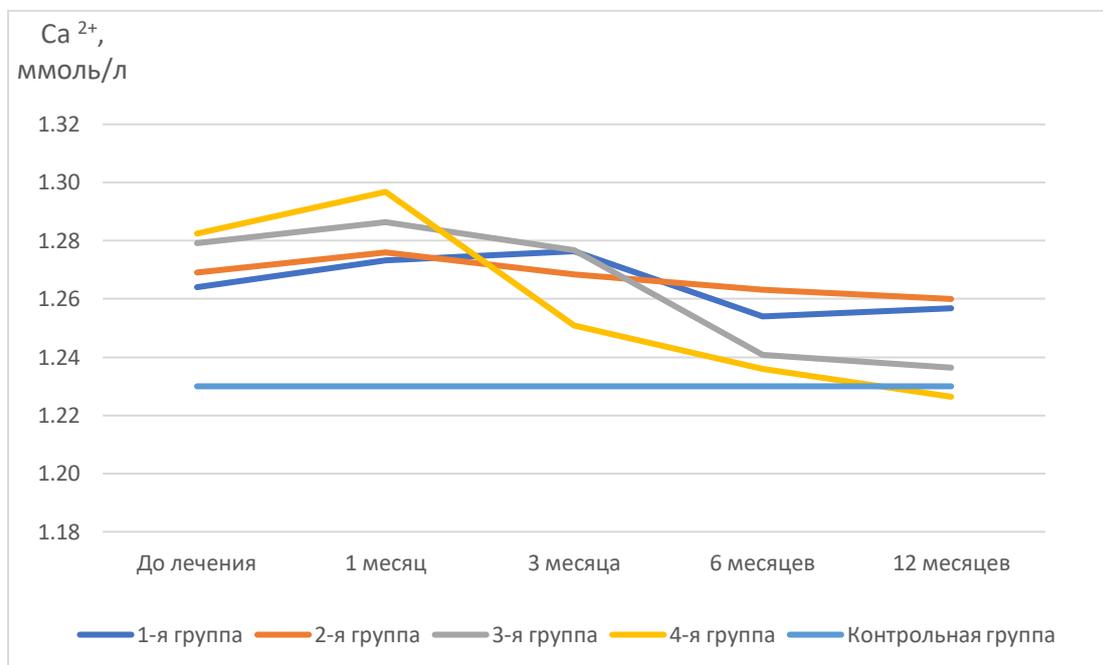


Рисунок 25 – Динамика концентрации ионизированного кальция в крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные периоды наблюдения

Через 3 месяца лечения в 4-й группе зарегистрировано достоверное снижение содержания Ca^{2+} ($1,25 \pm 0,023$ ммоль/л, $p < 0,001$) по сравнению с первоначальным результатом ($1,28 \pm 0,02$ ммоль/л), а также по сравнению с другими группами пациентов с ХГП, при этом значение в 4-й группе приближалось к контрольному. Через 6 месяцев в 3-й ($1,26 \pm 0,024$ ммоль/л) и 4-й ($1,24 \pm 0,017$ ммоль/л) группе не наблюдалось статистически значимых различий ($p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($1,23 \pm 0,014$ ммоль/л), такое соотношение сохранилось и через 12 месяцев наблюдения. В 1-й и 2-й группе сохранялась тенденция к снижению уровня ионизированного кальция, однако отмечалось достоверное ($p < 0,001$) различие по сравнению с группой контроля через 6 и 12 месяцев наблюдения.

Таким образом, в группах, где применялся препарат на основе алендроната и альфакальцидола, к концу наблюдения регистрировалось достоверное снижение уровня ионизированного кальция по сравнению с первоначальным результатом, при чем в группе сочетанного применения препаратов «Тевабон» и «Эплан» такая динамика была замечена раньше, чем в других группах.

Содержание фосфора в крови

Изучение уровня фосфора в крови пациентов с ХГП выявило его повышение ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля.

Изменение концентрации фосфора в крови наглядно представлена на Рисунке 26.

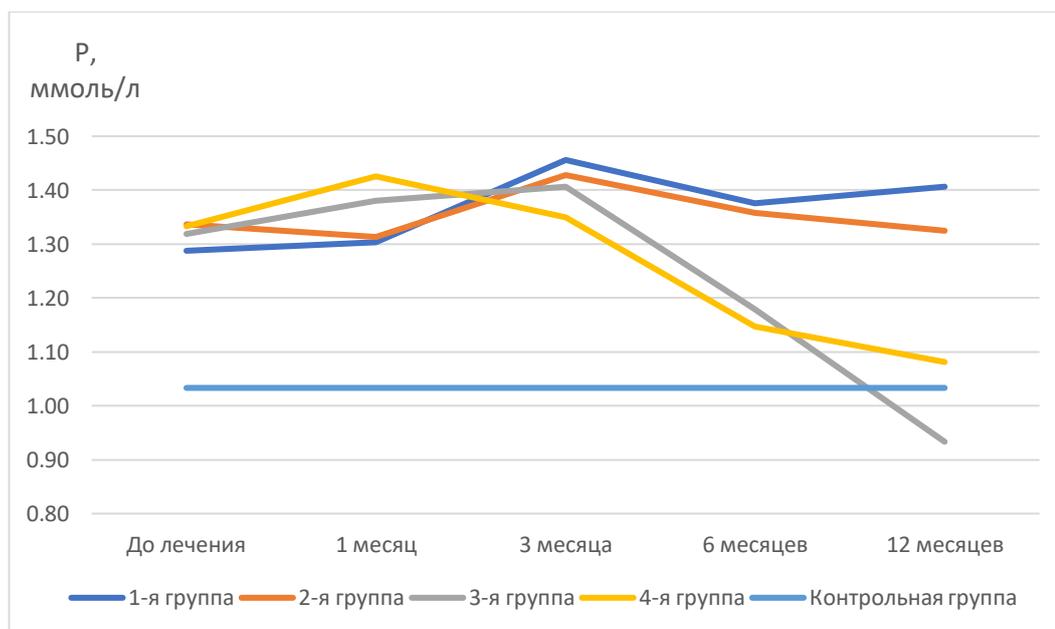


Рисунок 26 – Динамика содержания фосфора в крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки наблюдения

В 3-й и 4-й группе статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня фосфора в крови было зарегистрировано через 6 месяцев лечения (с $1,32 \pm 0,097$ ммоль/л до $1,18 \pm 0,1$ ммоль/л и с $1,33 \pm 0,068$ ммоль/л до $1,15 \pm 0,17$

ммоль/л соответственно), при этом показатели достоверно отличались от значений в 1-й, 2-й группе ($p < 0,001$) и контрольной группе ($p < 0,05$).

Через 12 месяцев уровень фосфора в 4-й группе ($1,08 \pm 0,12$ ммоль/л), в которой при лечении использовали препарат на основе алендроната и альфакальцидола и «Эплан», не составлял статистически значимой разницы по сравнению с контрольной группой ($1,03 \pm 0,16$ ммоль/л, $p > 0,05$), но достоверно отличался от показателей 1-й и 2-й группы ($p < 0,001$). Уровень фосфора в 3-й группе через 12 месяцев оказался достоверно ниже контрольных значений, но при этом не выходил за границы нормальных значений. Результаты динамического наблюдения содержания фосфора во 2-й группе, где применялся «Кальцецин», не показали значительных изменений ($p > 0,05$) за весь период наблюдения. В 1-й группе через 3 месяца обнаружено статистически значимое повышение уровня фосфора (с $1,29 \pm 0,1$ ммоль/л до $1,46 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,001$), однако через 12 месяцев достоверных изменений по сравнению с первоначальным результатом выявлено не было ($p > 0,05$). В то же время уровень фосфора в 1-й и 2-й группе был достоверно повышен ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными значениями в течение всего срока наблюдения.

Таким образом, в группе сочетанной терапии препаратами «Эплан» и «Тевабон» через 12 месяцев наблюдения уровень фосфора достиг контрольных значений, тогда как в остальных группах наблюдались достоверные отличия.

Содержание кальцидиола в крови

При изучении содержания кальцидиола в крови пациентов с ХГП был обнаружен его достоверно ($p < 0,001$) низкий уровень ($18,4$ ($13,8-22,5$) нг/мл, $16,4$ ($12,42-18,9$) нг/мл, $17,8$ ($13,6-20,6$) нг/мл и $17,9$ ($14,1-20,7$) нг/мл для 1-й, 2-й, 3-й 4-й группы соответственно) по сравнению с контрольной группой ($61,3$ ($57,7 - 66,5$) нг/мл), кроме того, у 94% пациентов содержание витамина Д оказалось за границей нижнего порога нормальных значений.

Динамика содержания кальцидиола в крови пациентов всех групп в различные сроки лечения представлена на Рисунке 27.

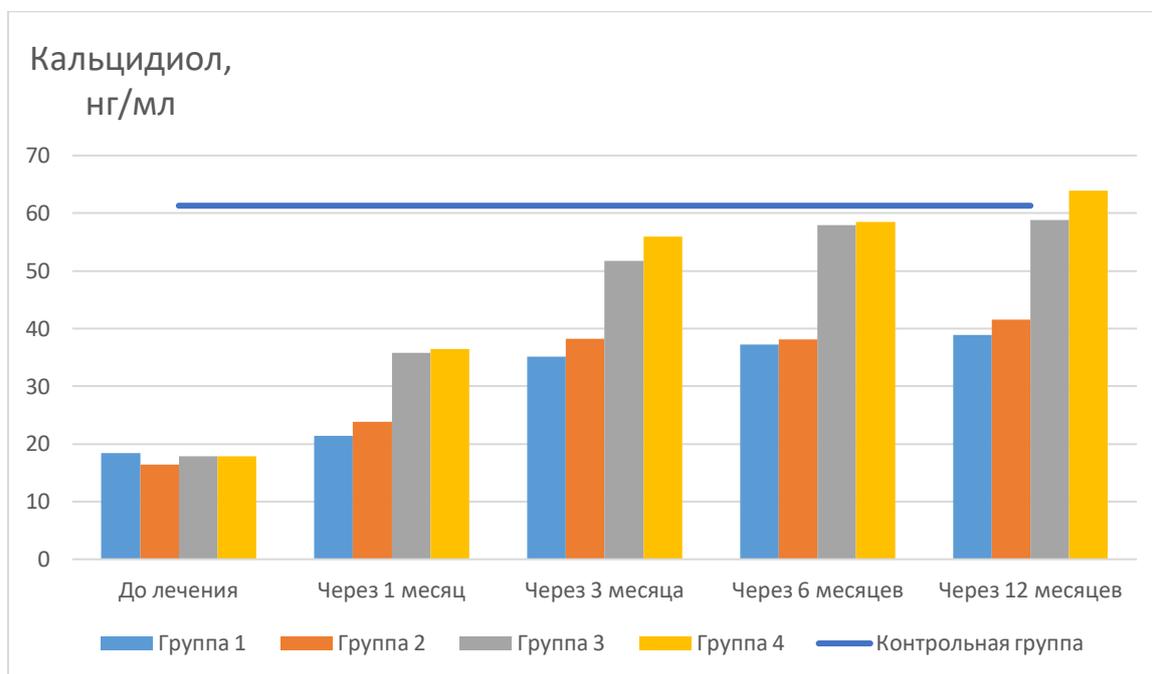


Рисунок 27 – Динамика содержания кальцидиола в крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки лечения

Уже через 1 месяц после начала лечения наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня кальцидиола во 2-й, 3-й и 4-й группе, а в 1-й группе была замечена аналогичная тенденция. Статистически значимое увеличение содержания кальцидиола через 3 месяца лечения было зарегистрировано во всех группах пациентов с ХГП, однако уровень изучаемого показателя в 1-й (35,1 (32,7-39,4) нг/мл) и 2-й (38,2 (35,9-40,5) нг/мл) группе достоверно отличался ($p < 0,001$) от уровня в 3-й (51,7 (48,5-56,2) нг/мл) и 4-й (55,9 (52,7-58,4) нг/мл) группе, в которых содержание кальцидиола приблизилось к значениям в контрольной группе. При последующем динамическом наблюдении тенденция к росту уровня 25(ОН)D₃ сохранялась во всех группах. При этом через 6 и 12 месяцев уровень кальцидиола в крови пациентов 3-й и 4-й группы, принимавших препарат на основе алендроната и альфакальцидиола, не составлял статистически значимой разницы по

сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$) и был достоверно выше показателей в 1-й и 2-й группе, в схему лечения которых входил препарат «Кальцемин» ($p < 0,001$).

Таким образом, лечение пациентов с ХГП с использованием препарата «Тевабон» приводило к ликвидации гиповитаминоза витамина D.

Содержание паратиреоидного гормона в крови

Уровень ПТГ в начале нашего исследования во всех группах пациентов с ХГП хроническим генерализованным пародонтитом был достоверно выше контрольной группы, кроме того, у 46% из них показатель выходил за верхнюю границу нормальных значений для здорового взрослого человека (Таблица 12).

Таблица 12 – Заболеваемость гиперпаратиреозом среди пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на различных сроках наблюдения

Сроки Наблюдения Группы	До лечения	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
	Количество человек				
1 группа	10	8	4	2	2
2 группа	10	9	5	3	2
3 группа	14	5	3	0	0
4 группа	12	2	1	0	0
Всего	46	24	13	5	4

Достоверное снижение уровня ПТГ было зарегистрировано в 4-й группе уже через 1 месяц лечения ($p < 0,001$), в остальных группах также наблюдалась тенденция к снижению данного показателя ($p > 0,05$). Через 3 месяца статистически значимое снижение уровня ПТГ ($p < 0,001$) было обнаружено в 3-й и 4-й группе (Рисунок 28), при этом снижение показателей продолжалось в течение всего периода наблюдения.

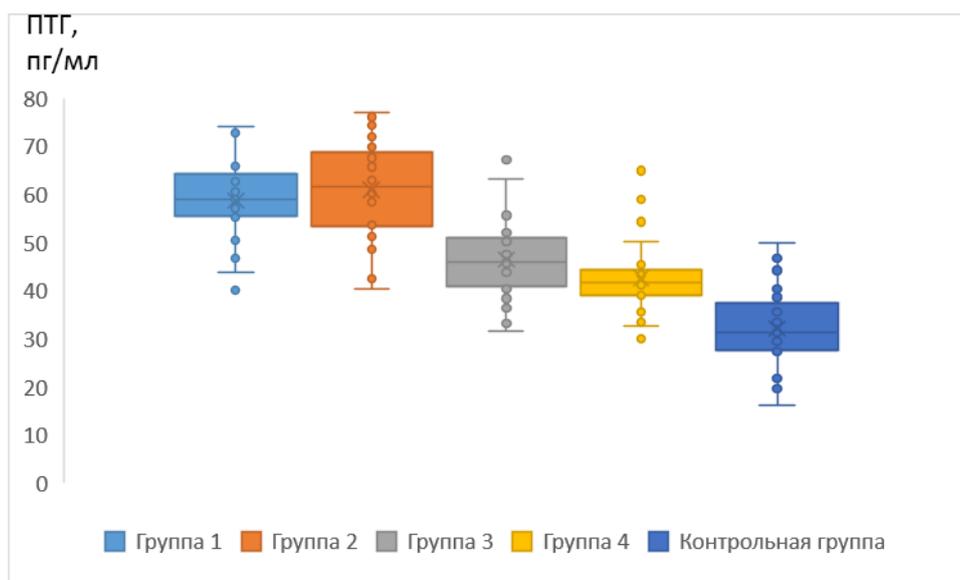


Рисунок 28 – Содержание паратиреоидного гормона в крови у пациентов с ХГП через 3 месяца лечения

Через 6 месяцев содержание гормона в крови у пациентов 4-й группы (36,1 (30,0-39,7) пг/мл) приблизилось к показателям контрольной группы (31,2 (27,4-37,5) пг/мл, $p > 0,05$) (Рисунок 29), а к концу 12-го месяца не было обнаружено значимых отличий от показателей контрольной группы и в 3-й группе (36,7 (29,2- 42,9) пг/мл $p > 0,05$).

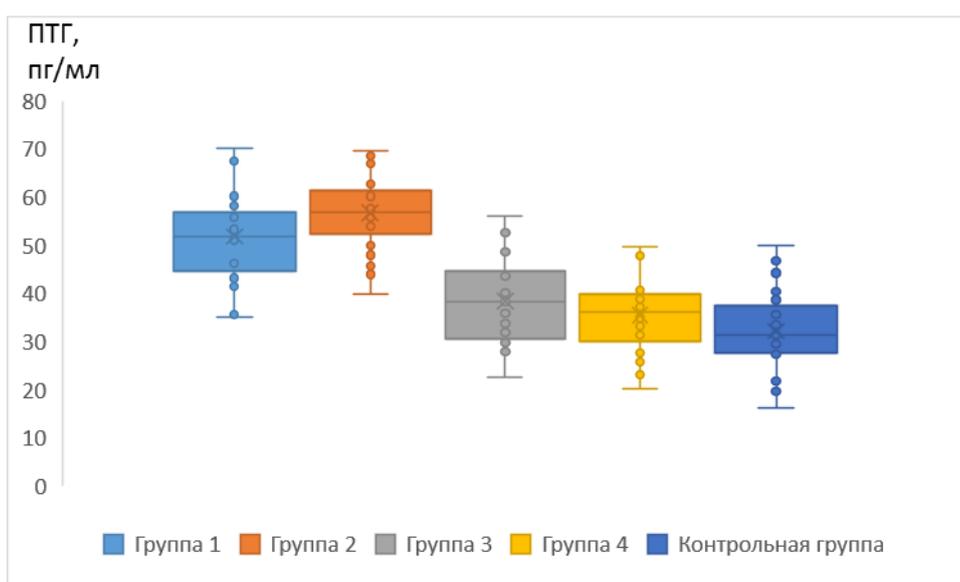


Рисунок 29 – Содержание паратиреоидного гормона в крови у пациентов с ХГП через 6 месяцев наблюдения

В 1-й и 2-й группе пациентов содержание ПТГ достоверно снизилось через 6 месяцев наблюдения ($p < 0,001$ для 1-й группы и $p < 0,05$ для 2-й группы) по сравнению с первоначальным результатом, но оказалось достоверно выше ($p < 0,001$), чем в 3-й, 4-й и контрольной группе.

Аналогичная тенденция для 1-й и 2-й группы определялась и через 12 месяцев наблюдения, при этом сохранялось достоверное отличие уровня ПТГ в этих группах по сравнению с контрольными значениями.

Таким образом, к концу срока наблюдения уровень ПТГ в крови у пациентов, принимавших «Тевабон», соответствовал значениям в контрольной группе.

Содержание кальцитонина в крови

При исследовании крови у пациентов с ХГП уровень кальцитонина оказался в пределах нормальных значений, однако был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) (Рисунок 30).

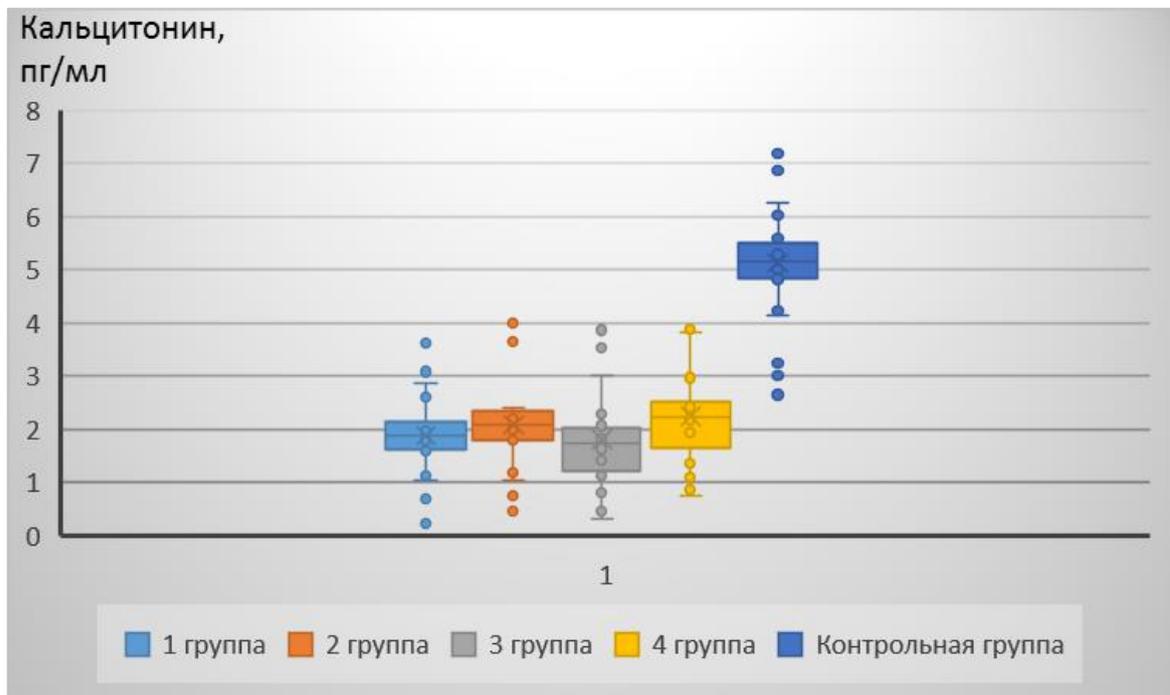


Рисунок 30 – Концентрация кальцитонина в крови пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом до лечения

В течение первых 6 месяцев во всех группах наблюдалось повышение уровня кальцитонина, при этом статистическая значимость результатов в 3-й и 4-й группе ($p < 0,01$) была зарегистрирована уже через 1 месяц (2,28 (2,03-2,49) пг/мл и 3,36 (3,17-3,58) пг/мл соответственно), а в 1-й и 2-й группе - через 3 месяца ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) (Рисунок 31).

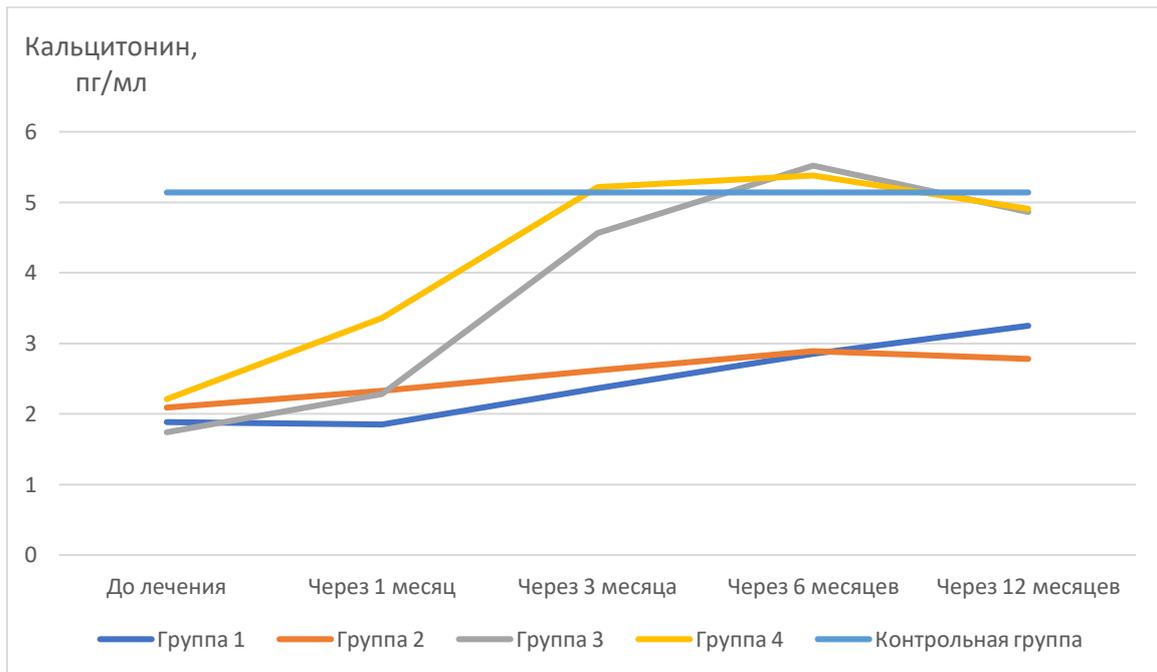


Рисунок 31 – Динамика уровня кальцитонина в крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки наблюдения

В 4-й группе пациентов содержание кальцитонина приблизилось к контрольным значениям через 3 месяца лечения (5,22 (5,03-5,4) пг/мл, $p > 0,05$) и оставалось на этом уровне в течение всего последующего срока наблюдения.

В 3-й группе показатели не отличались от контрольных значений через 6 и 12 месяцев. В 1-й и 2-й группе максимальные значения были зарегистрированы в 12 и 6 месяцев соответственно, однако за весь период наблюдения фиксировалось достоверное ($p < 0,001$) отличие показателей в этих группах по сравнению с контрольной группой.

Как видно, наиболее быстрое и стойкое повышение уровня кальцитонина в крови у пациентов с ХГП было отмечено в 4-й группе, в которой местное лечение включал препарат «Эплан», а общее – «Тевабон».

Таким образом, при лечении пациентов с ХГП наблюдалась нормализация гормонального фона и минерального обмена под воздействием предложенной нами терапии с включением препаратов «Эплан» и «Тевабон».

Содержание остеокальцина в крови

В нашем исследовании было обнаружено достоверно повышенное ($p < 0,001$) содержание ОК в крови во всех группах пациентов с ХГП по сравнению с контрольной группой.

После начала лечения наблюдалось повышение уровня изучаемого показателя во всех группах, при этом максимальные его значения были зарегистрированы через 3 месяца ($34,1 \pm 8,67$ нг/мл, $p < 0,05$; $33,3 \pm 7,67$ нг/мл, $p < 0,05$; $44,1 \pm 8,83$ нг/мл, $p < 0,001$; $42,1 \pm 9,18$ нг/мл, $p < 0,001$ для 1, 2, 3 и 4-й группы соответственно) (Рисунок 32).

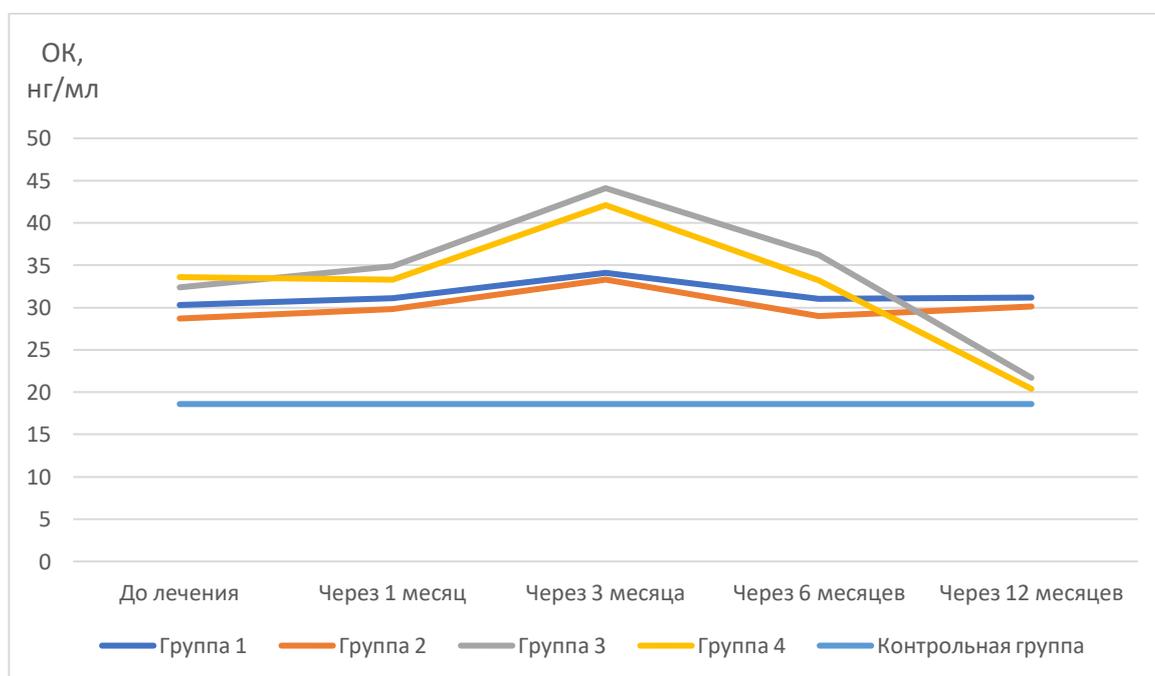


Рисунок 32 – Динамика содержания остеокальцина в крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные периоды наблюдения

Но уже через 1 месяц лечения уровень ОК в 3-й и 4-й группе был достоверно выше, чем в 1-й ($p < 0,05$) и 2-й ($p < 0,001$) группе. Дальнейшее наблюдение показало достоверное снижение уровня изучаемого параметра в крови пациентов всех групп ($p < 0,05$ для 1-й группы, $p < 0,01$ для 2-й группы и $p < 0,001$ для 3-й и 4-й группы) через 6 месяцев по сравнению с предыдущим периодом. Статистически значимыми оказались результаты исследования содержания ОК через 12 месяцев: в 3-й и 4-й группе отличий от контрольной группы обнаружено не было ($p > 0,05$), однако уровень данного показателя в 1-й и 2-й группе был достоверно выше по сравнению с 3-й, 4-й и контрольной группой.

Таким образом, через 3 месяца лечения пациентов с ХГП регистрировалось повышение содержания ОК, особенно выраженное в группах, где применялся препарат на основе алендроната и альфакальцидола, а через 12 месяцев снижение исследуемого показателя до уровня контрольных значений в этих группах.

Содержание щелочной фосфатазы в крови

Исследование активности ЩФ в крови показало достоверно высокий ($p < 0,001$) уровень данного фермента во всех группах пациентов с ХГП по сравнению с контрольной группой. Первые 3 месяца прослеживалась тенденция к увеличению изучаемого показателя во всех группах, кроме того, в 3-й и 4-й группе уже через 1 месяц наблюдался достоверный рост ($p < 0,001$) уровня ЩФ в крови (239 (237-246) Ед/л и 257 (253-264) Ед/л соответственно) (Рисунок 33).

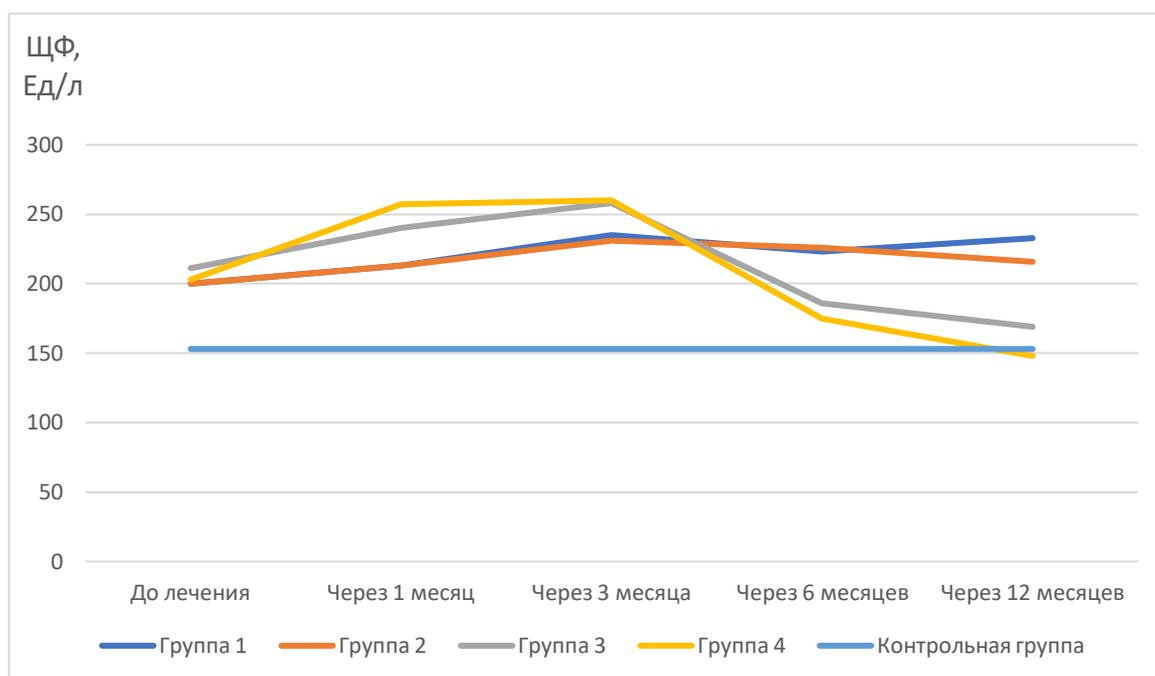


Рисунок 33 – Динамика активности щелочной фосфатазы у пациентов с ХГП в различные сроки наблюдения

Через 6 месяцев было зафиксировано достоверное снижение данного показателя и приближение его к значениям в контрольной группе, хотя достоверное отличие от контрольной группы все еще сохранялось ($p < 0,01$), а через 12 месяцев наблюдения оно исчезло в 4-й группе (147 (140-151) Ед/л, $p > 0,05$). Для 1-й и 2-й группы пациентов с ХГП было характерно повышение уровня ЩФ, которое проявлялось в течение всего периода наблюдения и было достоверно зарегистрировано через 3 месяца лечения ($p < 0,05$). Как видно, показатели в 1-й и 2-й группе достоверно отличались от значений в 3-й и 4-й группе на каждом сроке обследования пациентов: через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Таким образом, наше исследование выявило повышение активности костного метаболизма через 3 месяца лечения, наиболее выраженное в группах, где использовался «Тевабон». Через 12 месяцев наблюдения было зарегистрировано снижение показателей метаболизма костной ткани (ОК и ЩФ) до уровня контрольных значений в группе сочетанного применения препаратов «Эплан» и «Тевабон».

Содержание β -CrossLaps в крови

В процессе исследования было зарегистрировано повышенное содержание β -CrossLaps в крови у пациентов с ХГП по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ для 1-й, 3-й и 4-й группы и $p < 0,01$ для 2-й группы). Достоверное снижение данного показателя через 3 месяца наблюдалось в 3-й ($0,33 \pm 0,12$ нг/мл) и 4-й ($0,23 \pm 0,1$ нг/мл) группе, при этом в 4-й группе к этому сроку наблюдения уровень β -CrossLaps снизился до контрольных значений ($0,25 \pm 0,11$ нг/мл, $p > 0,05$) и оставался на таком уровне все последующее время наблюдения (Рисунок 34).

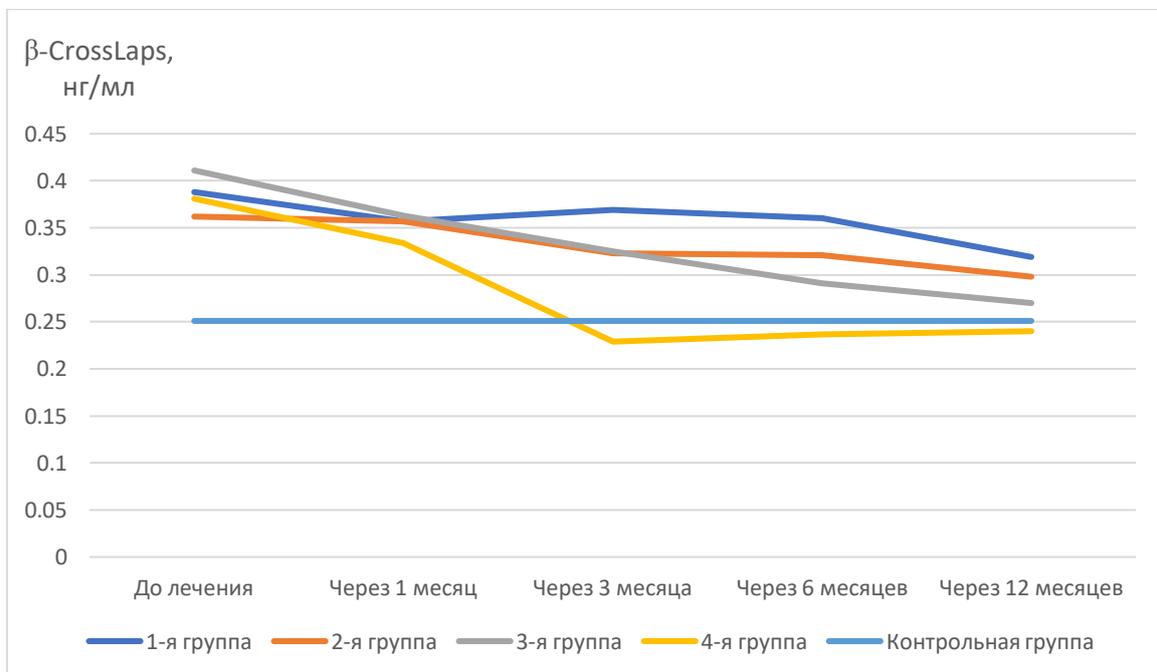


Рисунок 34 – Изменение содержания β -CrossLaps в крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в различные сроки наблюдения

В 3-й группе показатели приблизились к контрольным через 6 месяцев наблюдения ($p > 0,05$). В 1-й и 2-й группе достоверное снижение определилось только к концу срока наблюдения ($p < 0,05$), при этом в 1-й группе сохранялось статистически значимое отличие показателя от значений в контрольной группе за все время наблюдения, а во 2-й группе ($0,30 \pm 0,10$ нг/мл) через 12

месяцев различий с контрольной группой не наблюдалось ($p > 0,05$). При этом значения в 4-й группе были достоверно ниже ($0,24 \pm 0,09$ нг/мл), чем в 1-й и во 2-й группе ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно), а значения в 3-й группе ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты исследования динамики β -CrossLaps в крови пациентов с ХГП продемонстрировали снижение костной резорбции до контрольных значений в группе сочетанной терапии «Эпланом» и «Тевабоном» через 3 месяца с сохранением результата до конца срока наблюдения.

Изучение биохимических показателей выявило разнонаправленные изменения уровней кальция, фосфора и ЩФ в ротовой жидкости, а также ионизированного кальция, фосфора, ОК и ЩФ в крови в различные сроки наблюдения. За все время исследования прослеживалось увеличение содержания общего кальция, кальцидиола, кальцитонина и снижение уровня ПТГ и β -CrossLaps, особенно выраженное в группах сочетанного применения препаратов «Эплан» и «Тевабон». Сравнительный анализ динамики вышеуказанных показателей определил наиболее эффективный метод терапии пациентов с ХГП, в местном лечении которого использовался препарат «Эплан», а общее лечение включало назначение препарата «Тевабон».

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни пациентки Ч., 31 год.

12.12.2015. Жалобы на кровоточивость десен во время приема пищи.

Объективно: слизистая оболочка десны отечна, гиперемирована, зарегистрированы над- и поддесневые зубные отложения, на ортопантограмме от 12.12.2015 деструкция костной ткани, сопровождающаяся уменьшением высоты межальвеолярных перегородок более $\frac{1}{2}$ длины корней зубов. В теле челюсти очаги остеопороза. Структура ткани крупно- и среднелопустистая.

Результаты исследований:

РМА = 63,6; КПИ = 4,23; ИГР-У = 4,67;

Исследование ротовой жидкости: Са = 4,97; Р=6,27; ЩФ=57,8;

Исследование крови: Са общ = 2,35; Ca²⁺ = 1,3; P = 1,33; ЩФ = 198; Кальцитонин = 2,33; Кальцидиол = 15,8; ПТГ = 77,7; ОК = 33,8; b-Cross Laps = 0,51;

МПК = 0,91

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести

План лечения:

1. Профессиональная гигиена полости рта
2. Санация полости рта
3. Консультация стоматолога-ортопеда
4. Консультация стоматолога-хирурга
5. Шинирование подвижных зубов
6. Консультация травматолога-ортопеда
7. Консультация эндокринолога
8. Общее лечение:

«Тевабон»:

- по 1 таблетке алендроната (70 мг) 1 раз в неделю. Таблетку нельзя разжевывать или рассасывать, необходимо принимать не менее чем за 30 мин до употребления пищи, запивая стаканом обычной воды, в связи с тем, что другие напитки (в том числе минеральная вода), пищевые продукты, а также лекарственные средства могут снижать биодоступность алендроната; после приема таблетки в течение не менее 30 мин необходимо оставаться в вертикальном положении (стоя или сидя), в связи с чем перед сном принимать таблетку нельзя; курс – 3 месяца;

- по 1 капсуле альфакальцидиола (1 мкг) 1 раз в сутки ежедневно вечером, капсулы необходимо проглатывать целиком, запивать большим количеством жидкости, курс – 3 месяца.

9. Динамическое наблюдение

Лечение: профессиональная гигиена полости рта: обучение пациента индивидуальной гигиене рта, контролируемая чистка зубов, удаление над- и поддесневых зубных отложений с использованием ультразвукового аппарата Piezon-Master, удаление налета и полирование поверхностей зубов с применением резиновых колпачков, для жевательных поверхностей — вращающихся щеточек, для контактных поверхностей — вращающихся ершиков, резиновых конусов, суперфлоссов, флоссов и абразивных штрипсов, устранение факторов, способствующих скоплению зубного налета, мотивация пациента к профилактике и лечению стоматологических заболеваний. Удаление оставшихся поддесневых зубных отложений и полирование корней зубов с использованием ультразвуковой системы Vector, промывание пародонтальных карманов 0,05% водным раствором «Хлоргексидина». Внесение кашицы, приготовленной ex tempore, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы. Рекомендовано: полноценная диета с достаточным количеством белков и минералов, ограниченным употреблением «быстрых» углеводов, использование в рационе овощей и фруктов. Рекомендована зубная паста «Blend-a-med Pro-Expert Защита десен», ополаскиватель «Listerin».

Повторная явка 13.12.2015

13.12.2015 Жалоб нет, продолжение лечения

Объективно: слизистая оболочка гиперемирована

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, повторное посещение

Лечение: промывание пародонтальных карманов 0,05% водным раствором «Хлоргексидина». Внесение кашицы, приготовленной ex tempore, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы.

Повторная явка 14.12.2015

14.12.2015 Жалоб нет, продолжение лечения

Объективно: слизистая оболочка немного гиперемирована

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, повторное посещение

Лечение: промывание пародонтальных карманов 0,05% водным раствором «Хлоргексидина». Внесение кашицы, приготовленной ex tempore, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы.

Результаты исследований:

РМА = 61,9; КПИ = 4,23; ИГР-У = 0,2;

Исследование ротовой жидкости: Са = 3,21; Р=5,61; ЩФ=16,9;

Повторная явка 15.12.2015

15.12.2015 Жалоб нет, продолжение лечения

Объективно: слизистая оболочка гиперемирована

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, повторное посещение

Лечение: промывание пародонтальных карманов 0,05% водным раствором «Хлоргексидина». Внесение кашицы, приготовленной ex tempore, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы.

Повторная явка 16.12.2015

16.12.2015 Жалоб нет, продолжение лечения

Объективно: слизистая оболочка бледно-розового цвета

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, повторное посещение

Лечение: промывание пародонтальных карманов 0,05% водным раствором «Хлоргексидина». Внесение кашицы, приготовленной ex tempore, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы.

Повторная явка 17.12.2015

17.12.2015 Жалоб нет, продолжение лечения

Объективно: слизистая оболочка бледно-розового цвета

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, повторное посещение

Лечение: промывание пародонтальных карманов 0,05% водным раствором «Хлоргексидина». Внесение кашицы, приготовленной ex tempore, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы.

Повторная явка 18.12.2015

18.12.2015 Жалоб нет, продолжение лечения

Объективно: слизистая оболочка бледно-розового цвета

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, повторное посещение

Лечение: промывание пародонтальных карманов 0,05% водным раствором «Хлоргексидина». Внесение кашицы, приготовленной ex tempore, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы.

Результаты исследований:

РМА = 18,3; КПИ = 2,83; ИГР-У = 0,2;

Исследование ротовой жидкости: Са = 3,61; Р=4,85; ЩФ=14,9;

Повторная явка 12.01.2016

12.01.2016

Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка бледно-розового цвета

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, диспансерное наблюдение

Результаты исследований:

РМА =19,7; КПИ = 2,23; ИГР-У = 0,6;

Исследование ротовой жидкости: Са = 4,78; Р=4,82; ЩФ=17,2;

Исследование крови: Са общ = 2,41; Са²⁺ = 1,29; Р = 1,39; ЩФ = 265; Кальцитонин = 3,14; Кальцидиол = 36,4; ПТГ = 55,3; ОК = 32,6; b-Cross Laps = 0,54;

Повторная явка 12.03.2016

15.03.2016

Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка бледно-розового цвета

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, диспансерное наблюдение

Результаты исследований:

РМА = 12,3; КПИ = 1,28; ИГР-У = 0,8;

Исследование ротовой жидкости: Са = 2,64; Р=2,08; ЩФ=41,9;

Исследование крови: Са общ = 2,48; Са²⁺ = 1,25; Р = 1,35; ЩФ = 257; Кальцитонин = 5,14; Кальцидиол = 52,1; ПТГ = 43,2; ОК = 41,5; b-Cross Laps = 0,24;

Повторная явка 12.06.2016

14.06.2016

Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка бледно-розового цвета

Результаты исследований:

РМА = 16,1; КПИ = 1,54; ИГР-У = 0,67;

Исследование ротовой жидкости: Са = 1,99; Р=4,18; ЩФ=19,3;

Исследование крови: Са общ = 2,51; Са²⁺ = 1,21; Р = 0,96; ЩФ = 172; Кальцитонин = 5,38; Кальцидиол = 59,1; ПТГ = 40,1; ОК = 43,2; b-Cross Laps = 0,12;

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, диспансерное наблюдение

Повторная явка 12.12.2016

15.12.2016

Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка бледно-розового цвета

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, диспансерное наблюдение

Результаты исследований:

РМА = 11,7; КПИ = 3,05; ИГР-У = 1;

Исследование ротовой жидкости: Са = 2,93; Р=4,04; ЩФ=17,3;

Исследование крови: Са общ = 2,48; Са²⁺ = 1,27; Р = 1,22; ЩФ = 148; Кальцитонин = 4,82; Кальцидиол = 74,82; ПТГ = 38,6; ОК = 24,8; b-Cross Laps = 0,18;

МПК = 1,2

Повторная явка 12.06.2017

15.06.2017

Жалоб нет.

Объективно: слизистая оболочка бледно-розового цвета

Диагноз: K05.31 – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, диспансерное наблюдение. Повторная явка через 6 месяцев.

Результаты исследования опубликованы в следующих научных трудах:

1. Успенская, О.А. Усовершенствование местного лечения пародонтита / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Современные тенденции развития науки и технологий: сборник по материалам XXI междунар. науч.-практ. конф. – 2016. - № 12, ч. 2. – С. 106-110.
2. Успенская, О.А. Повышение эффективности местного медикаментозного лечения быстро прогрессирующего пародонтита / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Кафедра. – 2017. - № 59. – С. 28-30. (из перечня ВАК)
3. Успенская, О.А. Изменение биохимических показателей крови при лечении быстро прогрессирующего пародонтита / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, №2. – С. 33-38. (из перечня ВАК)
4. Качесова, Е.С. Особенности обмена кальция при лечении быстро прогрессирующего пародонтита / Е.С. Качесова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 10. – С. 91-93. (из перечня ВАК)
5. Качесова, Е.С. Применение «Эплана» в местном лечении генерализованного пародонтита тяжелой степени / Е.С. Качесова // Dental Forum. – 2017. – № 4 (67). – С. 38. (из перечня ВАК)
6. Качесова, Е. С. Новая схема комплексного лечения агрессивных форм пародонтита / Е.С. Качесова, Е.А. Шевченко, О.А. Успенская // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 209-216. (из перечня ВАК, входит в международную базу цитирования Scopus)
7. Успенская, О.А. Изменение гормонального статуса на фоне лечения быстро прогрессирующего пародонтита / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, №1. – С. 60-64. (из перечня ВАК)
8. Успенская, О.А. Биохимические показатели ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта / О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – Казань. - 2018. – С. 452-456.
9. Качесова, Е.С. Влияние лантана на содержание кальция и фосфора в ротовой жидкости у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Е.С. Качесова // Клинический случай: сборник тезисов научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды». – 2018. – С. 216-217.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Заболевания пародонта представляют одну из наиболее распространенных и сложных патологий в стоматологии, как в России, так и за рубежом [35]

Доля воспалительных заболеваний пародонта в стоматологической заболеваемости неуклонно увеличивается. Распространенность заболеваний пародонта резко возросла вместе с прогрессом цивилизации и достигла в нашей стране 95-100% [75, 94, 7].

Более 50% населения уже к 25-30 годам имеют разнообразные клинические проявления заболеваний пародонта, при этом часть из них носит агрессивный характер течения, что зачастую приводит к изменению реактивности организма пациента, а также к полной потере зубов [2, 8, 45]

Общепризнанным этиологическим фактором воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта является микробный, при этом авторы приводят разные значения индекса гигиены полости рта пациентов с ХГП, но во всех исследованиях уровень гигиены расценивается как «удовлетворительный» или «плохой» [48, 95, 97, 170, 203]. Результаты нашей работы также выявили высокий уровень индекса ИГР-У у пациентов с ХГП до лечения. После проведения лечебно-профилактических мероприятий было замечено достоверное отличие в значении индекса гигиены полости рта у пациентов разных групп. Достоверное снижение данного показателя во 2-й и 4-й группе на 3-й день лечения по сравнению с 1-й и 3-й группой связано, видимо, с включением в схему лечения препарата «Эплан», благодаря которому гигиеническое состояние после проведения профессиональной гигиены полости рта сохранялось долгое время. На 3-й и 7-й день лечения индекс ИГР-У во 2-й и 4-й группе был ниже, чем в контрольной группе, при этом показатели в 1-й и 3-й группе за весь период наблюдения были достоверно выше контрольных значений. Через 1 месяц показатели во всех группах пациентов имели тенденцию к росту, однако достоверные отличия за

все время наблюдения ($p < 0,001$) были обнаружены во всех группах по сравнению с первоначальным результатом, что связано с достаточно сильной мотивацией пациентов, которая играет немаловажную роль в сохранении наилучшего состояния гигиены полости рта и необходимости поддерживающей терапии. Большинство пациентов изначально крайне недоверчиво относятся к необходимости поддерживающей терапии, что обусловлено недостаточным объемом информации [73]. По данным К.Г. Каракова с соавт. (2015 г.) повышение заинтересованности пациентов в поддержании хорошего уровня гигиены полости рта происходит вследствие использования автоматизированной системы «Florida Probe», наглядно демонстрирующей динамику течения заболевания, а также благодаря успешному терапевтическому лечению [163].

При этом, по мнению Н.В. Булкиной с соавт. (2014) поддержание хорошей гигиены полости рта является недостаточным для предотвращения рецидива БПП. В своем исследовании они показали, что при хорошем уровне гигиены (гигиенический индекс не менялся в течение некоторого времени) индекс РМА в одной из групп все равно повышался [183].

Клиническое обследование наших пациентов выявило высокие уровни РМА, КПИ и индекса кровоточивости у пациентов с ХГП ($p < 0,001$), что согласуется с выводами других авторов [28, 75, 79, 86, 95, 97, 176]. Леонова Л.Е. с соавт. обнаружили снижение интенсивности воспаления десны, улучшение гигиенического состояния полости рта, уменьшение глубины пародонтальных карманов через 1 месяц лечения пациентов с ХГП с использованием остеотропного препарата «Кальций-витД₃С» и препарата «Холисал» [100]. В нашем исследовании сочетанное применение препаратов «Эплан» и «Тевабон» показало достоверное снижение воспалительных процессов в тканях пародонта уже на 3-й день лечения, исчезновение признаков воспаления на 7-й день лечения и стойкое сохранение данных результатов в течение 12 месяцев, что согласуется с наблюдениями О.А. Успенской (2015 г.), в исследовании которой на фоне терапии хронического

рецидивирующего афтозного стоматита с применением «Эплана» отмечалось снижение интенсивности воспаления, болевых ощущений, активная эпителизация на 3-й день лечения и заживление афт на 5-й день [201]. В нашем исследовании в 1-й и 3-й группе достоверное снижение индексов было зафиксировано только на 7-й день терапии, при этом показатели достоверно отличались от результатов во 2-й и 4-й группе на этом же сроке. По результатам обследования с использованием системы «Florida Probe» в 4-й группе на 3-й день лечения наблюдалось снижение пародонтальных карманов за счет уменьшения отека. Такие же результаты получил Л.А. Блатун с соавт., наблюдавший значительное сокращение свободного отделяемого в ране на 2-3-и сутки благодаря высокой и длительной осмотической активности препарата «Эплан», исчезновение отека и активизацию процесса тканевой эпителизации к 4-6-м суткам [219].

Кроме того, в нашем исследовании замечено снижение подвижности зубов через 14 дней лечения, более выраженное при использовании в местном лечении препарата «Эплан».

Такие результаты клинического обследования связаны, очевидно, с антимикробным, дегидратирующим, ранозаживляющим действием «Эплана», который способствует очищению раны от некротических тканей, предотвращает повторное инфицирование. Препарат «Эплан» не только сам длительное время может находиться в пародонтальных карманах, но, по-видимому, препятствует вымыванию и метронидазола, усиливая его действие.

Обезболивающий и ранозаживляющий эффект препарата «Эплан» подтвердили пациенты 2-й и 4-й группы, которые заметили снижение кровоточивости и болевых ощущений уже на 2-й день лечения.

Достоверные отличия индекса КПИ в 3-й группе обследуемых по сравнению с 1-й через 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$) наблюдения связаны, видимо, с воздействием алендроната в сочетании с альфакальцидолом на восстановление тканей пародонта, что подтверждается также большим снижением глубины пародонтальных карманов в этот период в 3-й группе

пациентов по сравнению с 1-й группой при обследовании системой «Florida Probe». Кроме того, доказан противовоспалительный эффект препаратов витамина D. Механизм такого действия заключается в следующем: эпителиальные клетки десны продуцируют антимикробные пептиды β -дефесины и кателицидин, которые модулируют врожденный иммунитет, при этом активная форма витамина D повышает экспрессию и антибактериальную активность кателицидина [216, 117]. В работах Е.А. Мокровой (2016 г.) также показана клиническая эффективность препарата витамина D₃ + кальций у лиц с недостаточностью данного витамина, применение которого в течение 5 месяцев приводило к стойкому снижению индекса РМА и пародонтальных индексов [59, 122].

Особенно важно для улучшения качества жизни пациентов увеличение длительности ремиссий, что мы могли наблюдать в 4-й группе при сочетанном применении «Эплана» и «Тевабона», в которой из 25 пациентов в течение 20 месяцев наблюдения обострение заболевания было зафиксировано в 2 случаях, при этом в 1-й группе с традиционной схемой лечения за этот же период было зарегистрировано 24 случая обострения у 25 человек.

Таким образом, результаты клинического обследования свидетельствуют о повышении эффективности терапии ХГП при включении в схему лечения препаратов «Эплан» и «Тевабон».

Биохимическое исследование ротовой жидкости продемонстрировало повышенное содержание кальция и фосфора, что соответствовало результатам других авторов [187, 236, 251, 257, 266, 297, 338, 339]. Однако в работах Т. Kuraner была обнаружена обратная тенденция. В исследовании Е. И. Александрова (2013 г.) прием препарата «Кальций Д₃ Никомед» и остеотропного препарата «Остеовит» повышал уровень кальция в ротовой жидкости. В нашем исследовании на фоне приема «Кальцемина» в 1-й группе и «Тевабона» в 3-й группе были замечены аналогичные изменения уже на 3-й день лечения. При этом во 2-й и 4-й группе, где применялись те же препараты, наблюдалась обратная тенденция, что, должно быть, связано с усилением

метаболизма в тканях пародонта, за счет применения препарата «Эплан», при этом идет использование кальция в качестве строительного материала. Несмотря на увеличение поступления кальция извне и улучшение его всасывания, метаболизм в тканях пародонта на 3-й и 7-й день оказался довольно активным в группах, где применялся «Эплан», и суммарным результатом стало снижение кальция в ротовой жидкости. При этом через месяц увеличение содержание кальция стало заметно во всех группах.

Снижение содержания кальция и фосфора в ротовой жидкости через 3 месяца лечения ($p < 0,001$) у пациентов, принимавших алендронат и альфакальцидол, может быть связано с началом активного остеогенеза в этот период на фоне приема данных препаратов, образованием первичных очагов кристаллизации с участием кальция и фосфора.

Григорович с соавт. (2009 г.) наблюдали снижение концентрации фосфора в ротовой жидкости на фоне лечения ХГП препаратом «Асепта» через 14 дней лечения, тем самым показывая, что неорганический состав слюны зависит в том числе и от наличия воспаления в тканях пародонта [44, 272]. В нашем исследовании содержание кальция и фосфора также зависело от проведенного лечения, видимо, вследствие применения препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен. Это предположение подтверждается изменениями уровня кальция не только в ротовой жидкости, но и в крови.

Исходное содержание общего, ионизированного кальция и фосфора в крови пациентов с ХГП было в пределах нормы. Подобная картина наблюдалась и в исследовании Л.Е. Леоновой с соавт. [99]

Однако в нашей работе уровень общего кальция в крови пациентов с ХГП оказался ниже, чем в контрольной группе, что соответствовало исследованиям С.Ф. Hildebolt и А. Ramesh [232, 298]. Недостаток кальция сказывается на процессах минерализации костной ткани [29].

При этом уровень ионизированного кальция и фосфора в нашем исследовании изначально был выше, чем в контрольной группе. Повышенный

уровень ионизированного кальция у пациентов с агрессивным пародонтитом наблюдал и В.Г. Атрушкевич с соавт [7]. Возможно, это связано с повышенным содержанием ПТГ в крови, снижением кальцитриола и усиленным метаболизмом костной ткани, сдвинутым в сторону резорбции, при которой происходит мобилизация кальция и фосфатов из костей и повышение его в крови. Кроме того, гиперфосфатемия способствует снижению числа Са-рецепторов, через которые кальций может стимулировать синтез кальцитриола в почках, и ингибировать 1-гидроксилазу, осуществляющую синтез активной формы витамина D. В исследовании показателей крови у пациентов с хронической патологией почек установлено, что фосфор плазмы непосредственно стимулирует секрецию ПТГ, независимо от кальция и кальцитриола [34]. В работе А.В. Казаковой с соавт. (2016 г.) было замечено пониженное содержание ионизированного кальция в крови у части пациентов с ХГП, которое повышалось на фоне лечения остеогеноном [72]. В нашем исследовании при изначально повышенном уровне ионизированного кальция в крови через 1 месяц наблюдалось еще большее его повышение во всех группах, что связано с его активным поступлением в организм вследствие назначенного лечения. S. A. Shapses et al. заметили снижение уровня кальция в крови вследствие применения алендроната при лечении системного остеопороза у женщин в постменопаузу [275], L.A. de Aguilera-Barreiro et al. отмечали аналогичную тенденцию при использовании алендроната в лечении пациентов с целиакией. Результаты нашего исследования также выявили снижение Ca^{2+} у пациентов, принимавших алендронат, что было зарегистрировано к 4-му и 7-му месяцу наблюдения. Такая же тенденция наблюдалась и при изучении содержания фосфора в крови. Такие результаты в этот период можно объяснить активным остеогенезом, при котором кальций и фосфор являются строительным материалом и депонируются из кровеносного русла в кость. А. Г. Гулюк с соавт. (2013 г.) показали снижение кальция в крови и повышение щелочной фосфатазы во время интенсивных процессов в посттравматической

альвеолярной кости у крыс [47]. В исследовании А. В. Древаль (2006 г.) при лечении постменопаузального остеопороза алендронат снижал содержание не только ионизированного кальция, но и общего. Снижение кальция и фосфора на фоне применения «Кальций Д₃ Никомед» наблюдали Е.И. Александров с соавт. (2013 г.) [77]. Однако в нашем исследовании было зафиксировано повышение общего кальция через 3 и 6 месяцев наблюдения, особенно выраженное в группах, где применялся «Тевабон» ($p < 0,001$). Это объясняется, видимо, воздействием комбинированного применения алендроната и альфакальцидола.

Следует отметить, что в 3-й и 4-й группе содержание Са и Р в крови и ротовой жидкости через 6 и 12 месяцев не отличались от контрольной группы. Таким образом, применение препарата «Тевабон» в лечении ХГП привело к восстановлению минерального обмена. Сформулированные выводы подтверждаются и результатами исследования гормонального статуса.

Повышенное содержание ПТГ в крови пациентов с ХГП, выявленное в нашем исследовании, может быть одним из факторов возникновения и развития заболевания. В работах С. Марсосси повышение ПТГ при первичном гиперпаратиреозе ассоциировалось с потерей костной ткани. Гормон провоцирует активацию остеокластов, остеолиз и мобилизацию кальция из костей во внеклеточную жидкость [308]. Вторичный гиперпаратиреоз у 46% пациентов мог быть следствием дефицита витамина D, который наблюдался в нашем исследовании у 94% пациентов с ХГП [104, 214]. Снижение кальцидиола при пародонтите наблюдали также другие авторы [298, 306, 319, 323]. В исследованиях G. N. Antonoglou и A. E. Millen было показано отсутствие связи между этими показателями. При недостатке кальцитриола нарушается образование аморфного фосфата кальция и кристаллов гидроксиапатита в органическом матриксе костной ткани, что приводит к остеомалации [307, 361].

Снижение ПТГ у пациентов, принимавших «Тевабон», фиксировалось на всех сроках наблюдения, при этом через 6 и 12 месяцев не было различий в

показателях с контрольной группой. R. Cesario установил, что бисфосфонаты не оказывают влияния на содержания ПТГ в крови, результаты S. A. Shapses et al., И. В. Горб-Гаврильченко, Н. В. Торопцовой (2010 г.), напротив, продемонстрировали снижение ПТГ при лечении системного остеопороза алендронатом [43, 194, 195, 274, 275], а A. Ikedo с соавт. регистрировали снижение гормона вследствие приема препаратов витамина D у девочек средней школы. Подавление ПТГ альфакальцидолом может быть как косвенным, так и прямым. Первый путь осуществляется благодаря увеличению синтеза кальций-связывающего белка, чувствительности к кальцию и, соответственно, повышению его абсорбции в кишечнике и аккумуляции клетками костной ткани [345]. Непосредственное влияние производных витамина D на уровень ПТГ в сыворотке крови происходит за счет подавления пролиферации клеток в паращитовидных железах, снижения синтеза гормона, регулирующего транскрипцию гена ПТГ, и уменьшение его продукции [34, 273]. Таким образом, можно утверждать, что снижение ПТГ в нашем исследовании происходило за счет влияния комбинированного воздействия алендроната и альфакальцидола. В то же время уровень кальцидиола под воздействием этих препаратов повышался, что согласуется с другими исследованиями, где использовали такую терапию при лечении системного остеопороза [64, 275]. Однако повышение кальцидиола в нашем исследовании было отмечено и в группах, где назначался препарат «Кальцемин», но при этом значительного снижения ПТГ в этих группах в течение первых трех месяцев не наблюдалось.

У всех пациентов с ХГП уровень кальцитонина был достоверно ниже здоровых пациентов, что соответствует исследованиям В. Г. Атрушкевич с соавт. (2017 г.). Повышение содержания кальцитонина наблюдалось в группах, где был назначен «Тевабон», однако сведений о влиянии алендроната на уровень данного гормона нет. Возможно, происходило компенсаторное увеличение его уровня, вследствие изменения фосфорно-кальциевого обмена, а также под воздействием альфакальцидола. Кроме того, снижение уровня

ПТГ (с $65,0 \pm 9,90$ пг/мл до $50,3 \pm 9,57$ пг/мл) и повышение содержания кальцитонина (с $2,21$ ($1,64-2,52$) пг/мл до $3,36$ ($3,17-3,58$) пг/мл) в крови через 1 месяц лечения было особенно выражено в основной группе, где в местной терапии применялся метронидазол в сочетании с «Эпланом». Кальцитонин, подавляя активность остеокластов, тормозит резорбцию костного матрикса, в результате чего деминерализация костной ткани и отток из нее кальция снижается, при этом уровни секреции кальцитонина и ПТГ связаны обратной связью [108]. Можно предположить, что активные регенераторные процессы в пародонте, в том числе восстановление костной ткани при местном применении данных препаратов, оказали системное влияние на костный метаболизм в целом. Кроме того, доказана фосфат-связывающая активность лантана при системном применении, которая приводит к снижению уровня ПТГ в крови, уменьшению чрезмерно высокого метаболизма костной ткани. Егшатын Л.В. с соавт. (2014 г.) описывают отсутствие дефекта минерализации костной ткани через 1 год лечения соединениями лантана пациентов с нарушением костного метаболизма при хронической почечной недостаточности [55]. В связи с этими данными можно предположить, что частичное всасывание препарата «Эплан» в полости рта оказывает и системное влияние на гормональный статус пациентов.

Таким образом, сочетанная терапия «Тевабона» и «Эплана» привела к быстрой нормализации гормонального статуса и костного метаболизма. Но более показательными маркерами обмена костной ткани являются уровни ОК, ЩФ и β -CrossLaps.

Во многих исследованиях выявлено повышенное содержание ОК при остеопорозе, и доказано участие ОК в регуляции процессов резорбции [123]. При этом многими авторами повышение концентрации ОК в крови рассматривается как индикатор усиления остеопороза [66, 246, 335]. Однако в работе В. Г. Атрушкевич (2017 г.) уровень ОК в крови при агрессивном пародонтите был снижен, при этом авторы подчеркивают, что при данной патологии возможно угнетение костеобразования без изменения скорости

резорбции. Нами была изучена динамика показателей метаболизма не только костеобразования (ОК и ЩФ), но и костной резорбции (β -CrossLaps), которая выявила повышенное содержание β -CrossLaps у пациентов с ХГП по сравнению с контрольной группой. В связи с этим, можно сделать вывод об усилении резорбции костной ткани у пациентов с ХГП. Такие результаты согласуются с исследованием Н.А. Корж с соавт. (2013 г.), которые изучали процессы репаративного остеогенеза бедренной кости у крыс, и сформулировали заключение о том, что повышенный уровень ОК крови свидетельствует об усилении костного метаболизма с преобладанием резорбции [6].

И.Р. Ярмошук с соавт. (2016 г.) выявили снижение концентрации ОК у пациентов с ХГП на фоне остеопении по сравнению со здоровыми людьми, а на фоне лечения алендронатом наблюдали повышение данного показателя через 3 и 6 месяцев [224]. В нашем исследовании наблюдалось повышение уровня ОК через 3 месяца лечения, особенно выраженное в группах, где применяли «Тевабон» (с $33,6 \pm 8,78$ нг/мл до $42,1 \pm 9,18$ нг/мл, $p < 0,001$), что согласуется с данными Б. В. Заводовского с соавт. (2015 г.), наблюдавшего увеличение уровня ОК на фоне приема альфакальцидола при лечении системного остеопороза у пациентов с системной красной волчанкой [59]. Это, видимо, связано с активной фазой остеогенеза в этот период, минерализацией и прогрессивной дифференцировкой остеобластов, что приводит к усиленной выработке ОК [66, 156]. Кроме того, в этот период наших наблюдений регистрировалось снижение маркера костной резорбции β -CrossLaps, следовательно, повышение уровня ОК в крови в этом случае не связано с усилением rarefакции костной ткани. Снижение ОК под действием кальций-содержащих препаратов наблюдали также Ж. Е. Белая с соавт. (2007 г.) у женщин в постменопаузу. Снижение ОК через 6 месяцев под воздействием алендроната согласуется с исследованиями J Pic et al., E. Kukukalic-Selimovic, A. В. Древаль с соавт. (2006 г.) при лечении системного остеопороза, Н.А. Муралева (2011г.) в эксперименте на крысах [123, 277,

291]. Основной фармакологический эффект бисфосфонатов заключается в угнетении костной резорбции, снижении секреции лизосомальных ферментов, остеокластов, активации ремоделирования за счет уменьшения активности и гибели остеокластов. Бисфосфонаты уменьшают или предупреждают негативное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции [155]. С нашими наблюдениями согласуется исследование Л. В. Кузнецовой с соавт. (2008 г.), которые не выявили достоверных изменений в МПКТ и показателей костного метаболизма (уровень ОК был на верхней границе нормы) при лечении постменопаузального остеопороза препаратом «Кальций Д₃ Никомед», при этом лечение алендронатом в сочетании с препаратом кальция повышало содержание ОК в 1,15 раза. Большая часть синтезируемого остеобластами ОК включается в костный матрикс. ОК имеет высокое сродство к гидроксиапатитам и за счет этого формирует в кости комплексы с микрокристаллами гидроксиапатита. Часть вновь синтезируемого ОК сразу диффундирует в кровь. При повышенном метаболизме костной ткани, но сниженных процессах минерализации синтезируемый ОК остается невостребованным и выходит в большом количестве в кровяное русло [96].

Динамика, похожая на изменения содержания ОК в крови в нашем исследовании, была обнаружена нами при изучении активности ЩФ крови. До лечения уровень фермента был выше контрольных значений, что согласуется с данными ряда авторов [333, 336]. Однако в исследовании P. Gilbert была замечена обратная тенденция [231], а S Nishi et al. не выявили связи между пародонтитом и ЩФ крови [285]. Снижение уровня ЩФ в крови при лечении бисфосфонатами наблюдали X. Хи при лечении несовершенного остеогенеза [344], E Kukukalic-Selimovic при лечении системного остеопороза у женщин [291], в частности, алендронат приводил к уменьшению активности ЩФ в работах J. Iwamoto, Н. В. Торопцовой (2010 г.), А. В. Древаль (2006 г.) при лечении системного остеопороза [194, 222, 288]. Первоначальное повышение ОК и ЩФ крови в нашем исследовании связано с активацией остеобластов,

участием их в созревании костного матрикса и его минерализацией [96], что согласуется с работами Л.В. Кузнецовой 2016 при лечении системного остеопороза. ЩФ гидролизует эфиры фосфорной кислоты, активизирует минерализацию костной ткани, переносит $(PO_4)^{3-}$ к компонентам органического матрикса, участвуя в образовании ядер кристаллизации, обеспечивая остеогенез. В нашей работе впоследствии через 6 месяцев наблюдалось снижение маркеров метаболизма костной ткани. На фоне лечения препаратами на основе кальция и витамина D снижение ЩФ в крови крыс наблюдали также Л.Ю. Островская с соавт. (2012 г.) [218].

Результаты нашего исследования показали повышенную активность ЩФ ротовой жидкости у пациентов с ХГП, что совпало с данными ряда авторов [268, 269, 289, 290, 329, 331, 351]. Это связано с активностью микроорганизмов, и является отражением степени воспаления тканей пародонта [263, 265, 285]. При этом Р. А. Василиадис, (2014 г.) нашел взаимосвязь активности ЩФ ротовой жидкости со степенью пародонтита [78]. Таким образом, снижение активности ЩФ ротовой жидкости на 7-й день лечения во всех группах свидетельствовало об эффективности местной терапии, при этом, применение препарата «Эплан» позволило добиться снижения уровня ЩФ до контрольных значений уже на 3-й день лечения (16,8 (15,0-17,9) Ед/л для 2 группы и 13,8 (7,36-15,9) Ед/л для 4 группы при значениях в группе контроля 15,6 (10,9-17,2) Ед/л). Это можно объяснить антимикробной активностью «Эплана», а также противовоспалительными свойствами данного препарата. Повышение активности ЩФ через 3 месяца лечения у пациентов с ХГП, особенно выраженное в группах, где применялся препарат «Тевабон», видимо, объясняется усилением минерализации в костной ткани, поскольку возобновления воспалительных процессов в тканях пародонта, судя по уровню индекса РМА и результатам обследования на системе «Florida Probe», в этот период не наблюдалось. Увеличение уровня ЩФ в десневой жидкости при активации реконструктивных процессов в

тканях пародонта у ортодонтических пациентов под влиянием альфакальцидола наблюдали Д.А. Селезнев с соавт. (2010 г.).

Снижение минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузу с ХГП на фоне системного остеопороза выявлено О.А. Исмаиловой с соавт. (2017 г.), которые установили зависимость показателей пародонтальных индексов и МПКТ. В нашем исследовании также было обнаружено снижение МПКТ. Результаты нашей работы демонстрируют повышение МПКТ в группах, где пациентам назначался «Тевабон». Эти данные согласуются с выводами О. А. Никитинской с соавт. (2016 г.), которые регистрировали увеличение МПКТ под воздействием алендроната при лечении остеопороза [156]. Отмечены анаболические эффекты бисфосфонатов, их способность блокировать апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулируя образование новой кости [155]. Увеличение МПКТ на фоне лечения остеопороза альфакальцидолом описывали Б.В. Заводовский с соавт. (2015г.), Н. А. Корж с соавт. (2013г.), при этом в своем исследовании они отмечают, что применение препаратов кальция не останавливало усугубление остеопороза с течением времени [6, 59]. Наше исследование показало увеличение МПКТ под действием применения алендроната и альфакальцидола, что согласуется с работами, в которых данная комбинированная терапия применялась при лечении системного остеопороза [174, 180, 194, 195]. Однако в нашем исследовании повышение МПКТ через 12 месяцев наблюдалось также в одной из групп, где «Тевабон» не назначался, но применялся «Эплан». Такой эффект данного препарата можно объяснить системным воздействием соединений лантана на костную ткань, а также за счет его фосфат-связывающей активности.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали необходимость определения у пациентов с ХГП таких показателей, как содержание кальция, фосфора, триады гормонов, регулирующих минеральный обмен, и маркеров костного метаболизма в связи с их влиянием на процессы, происходящие в пародонте при развитии заболевания. Кроме того, отмечались

некоторые изменения гормонального фона (снижение кальцитриола и кальцитонина, повышение паратиреоидного гормона), которые могут быть одним из этиологических факторов ХГП.

Результаты нашего исследования также продемонстрировали клиническое улучшение, нормализацию гормонального фона, показателей метаболизма костной ткани на фоне применения в схеме комплексного этиопатогенетического лечения препаратов «Эплан» и «Тевабон».

ВЫВОДЫ

1. Результаты клинического обследования продемонстрировали высокий уровень воспалительных процессов ($\text{РМА} = 62,4 \pm 11,4\%$) и увеличение индекса КПИ у пациентов с агрессивным пародонтитом по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$), при этом у 98% обследованных пациентов до лечения обнаружена неудовлетворительная гигиена полости рта. Результаты денситометрии проксимального отдела бедра выявили снижение показателей минеральной плотности костной ткани у всех обследуемых по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$)
2. Анализ исходных биохимических показателей ротовой жидкости у пациентов с агрессивным пародонтитом указывает на повышение уровня кальция общего, фосфора неорганического и щелочной фосфатазы по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$). Результаты исходного биохимического обследования сыворотки крови выявили нарушения минерального обмена и костного метаболизма: повышение паратиреоидного гормона в 46% случаев, снижение кальцитриола у 94% пациентов по сравнению с нормативными значениями, повышенные показатели костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин) и костной резорбции (β -CrossLaps), снижение уровня кальцитонина по сравнению с контрольными наблюдениями ($p < 0,001$).
3. Динамика исследуемых клинических показателей на этапах лечения пациентов с агрессивным пародонтитом обосновывает преимущества использования препарата на основе гликолана «Эплан» в качестве эффективного средства местной медикаментозной терапии в сочетании с препаратом «Тевабон» для системного применения. На 3-й день лечения при использовании оригинальной схемы медикаментозной терапии наблюдалось снижение индекса КПИ в 1,5 раза, а индекса РМА

- почти в 2 раза ($p < 0,001$), уменьшение глубины пародонтальных карманов в 1,4 раза.
4. В результате сочетанной терапии препаратами на основе гликолана, алендроната и альфакальцидола наблюдались наиболее выраженные изменения, при которых через 12 месяцев наблюдения биохимические показатели ротовой жидкости и сыворотки крови соответствовали контрольным значениям, отмечалась нормализация гормонального статуса и маркеров костного метаболизма, что свидетельствовало о наилучшем результате при лечении пациентов с агрессивным пародонтитом.
 5. Сравнительный проспективный анализ эффективности применения различных схем медикаментозного лечения пациентов с агрессивным пародонтитом выявляет преимущества использования препаратов на основе гликолана и алендроната с альфакальцидолом для ускорения процессов восстановления тканей пародонта, сокращения продолжительности терапии и достижения стойкой длительной ремиссии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с агрессивным пародонтитом необходимо проведение комплексного обследования с оценкой показателей костного метаболизма и гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, для составления персонифицированной этиопатогенетической схемы лечения.
2. При составлении плана комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита необходима консультация стоматолога-хирурга, стоматолога-ортопеда, специалистов других профилей (эндокринологов, гинекологов, ортопедов).
3. Для повышения эффективности терапии больных с агрессивным пародонтитом рекомендуется включать в схемы лечения препараты, влияющие на обмен костной ткани.
4. В составе местной терапии наиболее эффективно применение препарата «Эплан», обладающего антимикробным, противовоспалительным, дегидратирующим, ранозаживляющим действием.
5. Схема и методика лечения пациентов с агрессивным пародонтитом:
 - местное лечение хронического генерализованного пародонтита должно включать профессиональную гигиену полости рта, полирование корней зубов с использованием ультразвуковой системы Vector, промывание пародонтальных карманов антисептическим 0,05% раствором «Хлоргексидина», закладывание в пародонтальные карманы смесь в виде кашицы, приготовленной *ex tempore*, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы. Процедуру проводить ежедневно в течение 7 дней;
 - общее лечение включает назначение препарата «Тевабон» в дозировке: по 1 таблетке алендроната по 70 мг 1 раз в неделю и по 1 капсуле альфакальцидиола по 1 мкг ежедневно в течение 3 месяцев.

Важная роль в сокращении количества обострений и увеличении сроков ремиссии заболевания отводится динамическому наблюдению пациентов, которое должно проводиться каждые 3 месяца с целью коррекции гигиены полости рта и проведения по показаниям повторного курса местного лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БПП – быстро прогрессирующий пародонтит

ИГР-У – упрощенный индекс гигиены полости рта

КПИ – комплексный пародонтальный индекс

МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем Всемирной организации здравоохранения десятого пересмотра.

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ОК – остеокальцин

ПТГ – паратиреоидный гормон (паратгормон)

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ЩФ – щелочная фосфатаза

BoP - Bleeding on Probing – индекс кровоточивости десны при зондировании

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

β -CrossLaps – β -СТх – β -изомеризованные С-концевые телопептиды, продукты распада коллагена 1 типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, М. Д. Изучение влияния характера питания на содержание кальция в слюне / М. Д. Абдуллаев // Актуальные проблемы медицины материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. – 2017. – С. 20-23.
2. Аверьянов, С. В. Современные аспекты лечебно-профилактической терапии воспалительного заболевания пародонта / С. В. Аверьянов, Э. Ф. Галиуллина, Д. Ф. Шакиров // Успехи современной науки и образования. – 2017. - Т. 4, № 3. – С. 71-76.
3. Агафонова, Е. В. Оптимизация комплекса лечебных мероприятий у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Е. В. Агафонова, Л. Б. Фролова // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 176-179.
4. Адьювантная терапия бисфосфонатами в комбинированной терапии костных метастазов папиллярного рака щитовидной железы / А. Д Каприн, А. П. Поляков, П. О. Румянцев [и др.] // Исследование и практика в медицине. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 93-99.
5. Алексеева, И. А. Кариесрезистентность твердых тканей зубов у подростков: критерии диагностики / И. А. Алексеева, Л. А. Щеплягина, Л. П. Кисельникова // Лечение и профилактика. – 2014. – № 4 (12). – С. 76-77.
6. Альфакальцидол в регенерации кости / Н. А. Корж, Н. В. Дедух, Л. Д. Горидова [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 1. – С. 73-83.
7. Атрушкевич, В. Г. Особенности минерального и костного обмена у пациентов в зависимости от характера течения пародонтита / В. Г. Атрушкевич, К. Д. Дмитриева // Лечение и профилактика. – 2017. – № 2 (22). – С. 85-92.
8. Атрушкевич, В. Г. Использование ингибиторов RANKL в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / В. Г. Атрушкевич, Г. Н. Берченко, К. Д. Школьная // Лечение и профилактика. – 2016. – № 1 (17). – С. 71-76.
9. Ахлопова, В.О. Обмен кальция и его гормональная регуляция / В. О. Ахлопова, В. Б. Брин // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – № 2. – С. 38-46.

10. Амхадова, М. А. Комплексное лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с применением фотодинамической терапии / М. А. Амхадова, И. С. Копецкий, В. В. Прокопьев // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1 №2. – С. 31-34.
11. Амхадова, М. А. Эффективность применения фотодинамической терапии в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / М. А. Амхадова, И. С. Копецкий, В. В. Прокопьев // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 12-15.
12. Ашуров, Г. Г. К вопросу о прогрессировании деструктивных явлений в альвеолярном отростке у пациентов с соматическими заболеваниями / Г. Г. Ашуров, Ш. Ф. Джураева, Б. М. Каримов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т. 21. – № 2. – С. 25-28.
13. Барер, Г. М. Пародонтит у больных сахарным диабетом I типа (обзор литературы) / Г. М. Барер, К. Р. Григорян // Пародонтология. – 2006. – № 2 (39). – С. 6-10.
14. Баяхметова, А. А. Характеристика микрофлоры пародонтальных карманов при пародонтите / А. А. Баяхметова, А. Екишева // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – № 5-3 (25). – С. 15-20.
15. Безрукова, И. В. Быстропрогрессирующий пародонтит / И. В. Безрукова. – М., 2004. – 144с.
16. Безрукова, И. В. Озонотерапия в пародонтологической практике / И. В. Безрукова, Н. Б. Петрухина. – М.: МИА, 2008. — 88 с.
17. Белоусов, Н. Н. Личностные особенности пациентов как фактор риска развития тяжелой степени хронического генерализованного пародонтита / Н. Н. Белоусов // Институт стоматологии. – 2009. – № 2. – С. 10-11.
18. Биктимерова, О. О. Динамика клинических, иммунологических и микробиологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести при лечении пробиотика / О. О. Биктимерова, Т. Л. Рединова // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 2 (79). – С. 10-15.
19. Блашкова, С. Л. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне ишемической болезни сердца до и после аортокоронарного шунтирования / С. Л. Блашкова, Е. М. Василевская // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 4 (77). – С. 28-32.

20. Блашкова, С. Л. Особенности процессов иммунной регуляции в тканях пародонта у лиц, находящихся на ортодонтическом лечении / С. Л. Блашкова, И. Г. Мустафин, Г. Р. Халиуллина // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 3 (80). – С. 23-2.
21. Блашкова, С. Л. Распространенность пародонтита у взрослого населения в г. Казани / С. Л. Блашкова, Н. А. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 5. – С. 737-738.
22. Большедворская, Н. Е. Этиопатогенетические особенности воспалительных заболеваний пародонта / Н. Е. Большедворская, Е. М. Казанкова // Безопасность здоровья человека. – 2017. – № 3. – С. 26-35.
23. Бондаренко, Е. А. Фаготерапия воспалительных заболеваний пародонта / Е. А. Бондаренко, О. С. Гилева, Ю. Н. Маслов // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2010. – № 2. – С. 22-24.
24. Бритова, А. А. Влияние Звукового скейлинга зубного камня на свойства ротовой жидкости стоматологических пациентов / А. А. Бритова, А. В. Кириллова // Вестник Новгородского государственного университета. – 2015. – № 2 (85). – С. 76-79.
25. Буйко, М. А. Остеонекроз челюстей как осложнение терапии бисфосфонатами в стоматологической практике / В. Г. Атрушкевич, М. А. Буйко // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – №2. – С. 19-21.
26. Булкина, Н. В. Быстро прогрессирующий пародонтит: новые аспекты патогенеза и комплексной терапии / Н. В. Булкина, А. П. Ведяева // Пародонтология. – 2012. – № 4 (65). – С. 13-18.
27. Булкина, Н. В. К вопросу об этиологии и патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита / Н. В. Булкина, А. П. Ведяева // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 50-52.
28. Бутюгин, И. А. Оценка эффективности применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / И. А. Бутюгин, И. И. Долгушин // Современные науки : актуальные проблемы теории и практики. – 2015. – № 12. – С. 133-139.
29. Васильева, М. Б. Сравнительный минеральный состав плазмы крови у собак с хроническим катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом / М. Б. Васильева // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2009. – №4. – С. 24-26.

30. Виноградова, Н. Г. Распространенность и клинические особенности медикаментозно ассоциированных остеонекрозов челюстей / Н. Г. Виноградова, К. В. Львов, М. П. Харитонов // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, №4. – С. 38-42.
31. Влияние периапикальных очагов инфекции на микроциркуляцию пародонта у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, Е. Д. Кучумова, В. А. Осипова // Пародонтология. – 2005. – № 1 (34). – С. 10-16.
32. Возможности фоново-резонансного излучения в комплексном лечении заболеваний пародонта / Е. А. Дурново, Ю. П. Потехина, А. В. Ярцева [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – № 1 (25). – С. 204-206.
33. Возрастные и гендерные аспекты изменения минеральной плотности опорно-двигательного аппарата, зубов и пародонта / С. Ю. Максюков, Д. Н. Гаджиева, О. И. Шахбазов, Е. С. Беликова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 74-79.
34. Волгина, Г. Гиперпаратиреоз при хронической патологии почек / Г. Волгина // Врач. – 2005. – № 9. – С. 60-65.
35. Гажва, С. И. Медикаментозные схемы консервативного лечения хронических форм пародонтитов / С. И. Гажва, А. И. Воронина, Д. А. Кулькова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5-1. – С. 55-57.
36. Гажва, С. И. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта / С. И. Гажва, Р. С. Гулуев // Обзор стоматологии. – 2012. – № 1. – С.13-14.
37. Галицкая, В. В. Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения. Обзор избранных глав руководства европейской тиреоидной ассоциации 2015 года "diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism" / В. В. Галицкая // Международный эндокринологический журнал. – 2016. - № 7 (79). – С. 61-63.
38. Генерализованный пародонтит и системный остеопороз. Клинико-рентгенологическая оценка (Часть III) / А. В. Цимбалистов, Г. Б. Шторина, И. А. Гарапач, Е. Д. Жидких // Институт стоматологии. – 2008. – № 1. – С. 80-82.
39. Генетически обусловленное нарушение минерального обмена как фактор риска развития хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением / В. Г. Атрушкевич, А. В. Поляков, А. И. Зиновьева [и др.] // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI Веке». – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 28-29.

40. Гибадуллина, Н. В. Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта с использованием нативной гирудотерапии и гирудофармакотерапии / Н. В. Гибадуллина, О. С. Гилева, А. Д. Шустов. – Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздравсоцразвития», 2006.
41. Гилева, О. С. Заболевания пародонта у вич-инфицированных больных: распространенность и особенности клинических проявлений в зависимости от приверженности антиретровирусной терапии / О. С. Гилева, В. А. Садилова // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, № 2. – С. 34-42.
42. Голицина, А. А. Анализ локальных показателей цитокинового статуса у пациентов с пародонтитом на фоне сахарного диабета 2 типа / А. А. Голицина, Ю. В. Югай, Е. В. Маркелова // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – № 8-3 (28). – С. 22-27.
43. Горб-Гаврильченко И. В. Опыт лечения генерализованного пародонтита на фоне овариэктомии остеотропными препаратами / И. В. Горб-Гаврильченко, Т. Н. Стрельченя // Український стоматологічний альманах. – 2013. – № 3. – С. 16-19.
44. Григорович, Э. Ш. Изменение свойств ротовой жидкости у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне проведения курса базовой терапии с использованием линейки препаратов «Асепта» / Э. Ш. Григорович, К. И. Арсентьева // Институт стоматологии. – 2009. – № 3. – С. 54-56.
45. Грудянов, А. И. Взаимосвязь пародонтита и заболеваний сердечно-сосудистой системы / А. И. Грудянов, О. Н. Ткачева, Т. В. Абрамова // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 4-7.
46. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М: МИА, 2009. – 336 с.
47. Гулюк, А. Г. Взаимосвязь маркеров остеогенеза и процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости у крыс / А. Г. Гулюк, Е. В. Желнин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-3. – С. 534-539.
48. Денситометрические показатели альвеолярной кости пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Р. Р. Хайбуллина, Л. П. Герасимова, А. Р. Хайбуллина, А. А. Изосимов // Дневник Казанской медицинской школы. – 2017. – № 2 (16). – С. 100-103.
49. Диагностика перфузии и оксигенации в микроциркуляторном звене пародонта при различных вариантах терапии хронического генерализованного пародонтита / Ф. Л. Тибилова, М. Г. Дзгоева, С. К.

- Хетагуров, Н. И. Крихели // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 142-143.
50. Диагностическая ценность метода клиновидной дегидратации при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Е. А. Дурново, А. В. Ярцева, Н. А. Беспалова [и др.] // Стоматология XXI века: актуальные аспекты. – 2013. – С. 80-84.
51. Динамика клинических и лабораторных показателей в процессе комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома / Фирсова И. В. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 68.
52. Дмитриева, Л. А. Клиническая оценка стоматологического статуса пациентов с системным остеопорозом на фоне ревматоидного артрита / Л. А. Дмитриева, В. Г. Атрушкевич // Пародонтология. – 2006. – № 4 (41). – С. 24-27.
53. Дударь, М. В. Современные направления медикаментозной терапии хронического генерализованного пародонтита / М. В. Дударь, Л. С. Васильева, В. Д. Молоков // Бюллетень ВосточноСибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1, № 6 (112). – С. 197-205.
54. Евстигнеева, Л. П. Диагностика остеопороза позвоночника (Систематический обзор) / Л. П. Евстигнеева // Клиницист. – 2007. – № 6. – С. 13-20.
55. Егшатын, Л. В. Медикаментозные методы коррекции почечной остеодистрофии / Л. В. Егшатын, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 2. – С. 29-35.
56. Ермольев, С. Н. Возрастные изменения показателей эходенситометрии нижней челюсти при системном остеопорозе / С. Н. Ермольев, М. С. Седова, М. В. Гунько // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2007. – Т. 9, № 7. – С. 270-271.
57. Жулев, Е. Н. Лечение заболеваний пародонта / Е. Н. Жулев, Н. В. Круглова, А. В. Кочубейник. – Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2016. – 162 с.
58. Заболотный, Т. Д. Состояние местного и системного иммунитета у больных с разным течением генерализованного пародонтита / Т. Д. Заболотный, Ю. Л. Бандрицкий, В. Т. Дыдык // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 6. – С. 23-25.

59. Заводовский, Б. В. Возможности альфакальцидола при фармакологической коррекции нарушений ремоделирования костной ткани у больных системной красной волчанкой / Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова, Ю. В. Полякова // Символ науки. – 2015. – № 8. – С. 258-260.
60. Закиров, Т. В. особенности иммунной системы у больных агрессивным пародонтитом / Т. В. Закиров, Е. В. Брусникина, Т. Н. Тарасевич // Стоматология для всех. – 2015. – № 3. – С. 46-49.
61. Закиров, Т. В. Иммунологическая характеристика пациентов с агрессивным генерализованным пародонтитом / Т. В. Закиров, Н. В. Ожгихина, Е. С. Иощенко // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 7 (121). – С. 28-32.
62. Значение некоторых интерлейкинов в патогенезе пародонтита / В. В. Базарный [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 35-39.
63. Зорина, О. А. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития агрессивного пародонтита / О. А. Зорина, О. А. Борискина, Д. В. Ребриков // Стоматология. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 28-30.
64. Зоткин, Е. Г. Алендронат: история и перспективы первого азотсодержащего бисфосфоната. Комбинация алендроната с витамином D / Е. Г. Зоткин // Эндокринология. – 2010. – № 6. – С. 68-70.
65. Зоткин, Е. Г. Обзор основных клинических исследований алендроната / Е. Г. Зоткин // Современная ревматология. – 2010. – № 1. – С. 70-75.
66. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Э. Г. Ведешина [и др.] // Институт стоматологии. – 2016. – № 1. – С. 64-66.
67. Изменение обмена и минеральной плотности костной ткани при 6 месячной терапии оссином у больных ревматоидным артритом / Е. А. Купавцева, Н. Г. Клюквина, Р. М. Балабанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 4. – С. 53-57.
68. Икрамов А. И. Сравнительные данные денситометрии поясничных позвонков у женщин фертильного и менопаузального возраста Хорезмской области / А. И. Икрамов, К. Ш. Атабаева, М. Ф. Максудов // Медицинская визуализация. – 2010. – № 3. – С. 106-110.
69. Ильина, Р. Ю. Состояние костной ткани альвеолярного отростка при хроническом генерализованном пародонтите у психически больных / Р.

- Ю. Ильина, Е. В. Уракова // Практическая медицина. – 2012. – Т. 2, № 8 (64). – С. 86-89.
70. Использование кальцитонина (Випрены) у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани и неосложненными компрессионными переломами тел позвонков / Е. А. Куляев, О. В. Цыганкова, А. В. Графов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 28. – С. 8-12.
71. К вопросу диагностики пародонтита: существующие возможности и клинические потребности / Е. Н. Светлакова, Е. А. Семенцова, Л. Г. Полушина [и др.] // Журнал научных статей “Здоровье и образование в XXI веке”. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 34-37.
72. Казакова, А. В. Оценка кальций- фосфорного обмена и маркеров метаболизма костной ткани в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени / А. В. Казакова, М. Н. Гуртовая // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 25-29.
73. Казанкова, Е. М. Мотивация в терапии пародонтита / Е. М. Казанкова, В. М. Галченко, С. Ю. Бывальцева // Научный альманах. – 2016. – № 4-3 (18). – С. 324-326.
74. Казанцев, А. В. Квч-терапия в комплексном лечении пародонтита у пациентов с зубочелюстными аномалиями: патогенетические и гендерные аспекты / А. В. Казанцев, Д. Е. Суетенков, И. В. Фирсова // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 18-26.
75. Казарина, Л. Н. Клинико-лабораторные параллели изменений биохимического статуса пародонта у больных хроническим пародонтитом и метаболическим синдромом на фоне терапии статинами / Л. Н. Казарина, С. М. Болсуновский, О. О. Гущина // Журнал научных статей “Здоровье и образование в XXI веке”. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 52-55.
76. Казарина Л. Н., Влияние симвастатина на изменение биохимического статуса у больных хроническим пародонтитом и метаболическим синдромом / Л. Н. Казарина, С. М. Болсуновский, А. Е. Пурсанова / Пародонтология. – 2016. – № 4 (81). – 61-68.
77. Кариес зубов, хронический генерализованный пародонтит и дефицит эстрогенов и электролитов у женщин / Е. И. Александров, Г. Ю. Агафонова, И. Н. Александров [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 81-84.

78. Клинико-диагностическая оценка ферментов ротовой жидкости у больных с пародонтитами различной степени тяжести // Р. А. Василиадис, Н. А. Бельская, Г. Б. Вайнер [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-6. – С. 1056-1061.
79. Клинические результаты применения стимулятора репаративного остеогенеза в комплексном лечении генерализованного пародонтита / И. И. Соколова, Т. В. Томилина, Л. В. Воропаева [и др.] // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 137-138.
80. Количественная характеристика кристаллизации ротовой жидкости в динамике лечения воспалительных заболеваний пародонта / Н. В. Булкина, В.Т. Поделинская, Е. Н. Полосухина, В. М. Моргунова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 152.
81. Кирова, Е. Г. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с дисплазией соединительной ткани: морфологическая характеристика, принципы клинического подхода / Е. Г. Кирова, В. П. Конев, Т. В. Сунцова // Институт стоматологии. – 2009. – Т.4, № 45. – С. 68-69.
82. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим пародонтитом / Л. Г. Полушина, Е. Н. Светлакова, Ю. В. Мандра, В. В. Базарный // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 193.
83. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при пародонтите / Л. Г. Полушина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 803-806.
84. Клинико-рентгенологические параллели генерализованных форм агрессивного и хронического пародонтита / Т. Т. Нацвлишвили, А. В. Цимбалистов, Г. Б. Шторина, Т. И. Кадурина // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 97-100.
85. Клиническая оценка состояния пародонта при медикаментозной коррекции недостаточности витамина Д у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени в динамике / И. В. Фирсова, А. В. Поройская, Ю. А. Македонская, Е. Б. Марымова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2017. – № 3.– С. 31-35.
86. Клиническая оценка эффективности применения терпенсодержащего препарата в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / М. В. Дударь, В. Д. Молоков, О. Н. Тирская [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т. 2, № 5-2. – С. 133-136.

87. Клинические аспекты использования дентальной объемной томографии для диагностики вида костных дефектов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / А. Ю. Васильев, Л. Н. Максимовская, П. В. Куприн, М. А. Соколова // *Стоматология для всех*. – 2013. – № 3. – С. 56-60.
88. Клинические и морфологические особенности воспалительного поражения пародонта при лимфопролиферативных заболеваниях / Т. Г. Петрова [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. – 2008. – № 4 (28). – С. 26-31.
89. Ковалевский, А. М. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (часть 1) / А. М. Ковалевский, В. А. Ковалевский // *Институт стоматологии*. – 2017. – № 77 (4). – С. 88-90.
90. Кордияк, О. И. Минеральный состав костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти у крыс при пародонтите / О. И. Кордияк, З. З. Масна, Г. В. Грищук // *Здравоохранение*. – 2014. – № 6. – С. 13-17.
91. Крихели, Н. И. Изменение микробиологических и биохимических показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени после включения фотодинамической терапии в план комплексного лечения / Н. И. Крихели, А. Е. Попова // *Российская стоматология*. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 4-11.
92. Крихели, Н. И. Изменение стоматологического статуса у пациентов при включении фотодинамической терапии в план комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести / Н. И. Крихели, Е. В. Пустовойт, А. Е. Попова // *Российская стоматология*. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 16-22.
93. Круглова, Н. В. Оценка эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Круглова Наталия Валерьевна. – Н. Новгород, 2011. – 155 с.
94. Круглова, Н. В. Методы исследования пародонтального микробиома / Н. В. Круглова, Н. В. Тиунова, Е. В. Китаева // *Стоматология для всех*. – 2015. – № 3. – С. 20-23.
95. Крючкова, Н. А. Эффективность использования комбинации минералсодержащих лекарственных препаратов при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н. А. Крючкова, Э. С. Темкин, Б. Б. Сысуев // *Символ науки*. – 2016. – № 12-3 (24). – С. 154-157.
96. Кузнецова, Л.В. Роль оценки биохимических маркеров костного обмена в контроле лечения постменопаузального остеопороза / Л.В. Кузнецова,

- И.Е. Зазерская, Д.С. Судаков // Научно-практический журнал “Клинико-лабораторный консилиум”. – 2008. – № 5. – С. 39-45.
97. Лайпанова, Ф. М. Выбор антимикробных средств для лечения заболеваний пародонта / Ф. М. Лайпанова // Научный альманах. – 2016. - № 5-3 (19). – С. 262-267.
98. Ларионова, Т. А. Рентгеновская абсорбциометрия в анализе минеральной плотности костной ткани у ортопедотравматологических больных / Т. А. Ларионова, Н. В. Сазонова, Е. Н. Овчинников // Гений ортопедии. – 2009. – № 3. – С. 98-102.
99. Леонова, Л. Е. Оценка эффективности комплексного лечения больных пародонтитом на основании клинико-рентгенологических и биохимических показателей / Л. Е. Леонова, А.А. Ковтун, Г. А. Павлова // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, № 2. – С. 103-108.
100. Леонова, Л. Е. Сравнительная оценка эффективности лечения больных пародонтитом с применением остеотропных препаратов / Л. Е. Леонова, А. А. Ковтун, Г. А. Павлова // Пародонтология. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 32-35.
101. Лесняк, О. М. Остеопороз у мужчин – проблема, недооцененная клинической медициной / О. М. Лесняк // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 17. – С. 28-32.
102. Лукиных, Л. М. Хронический генерализованный пародонтит. Часть I. Современный взгляд на этиологию и патогенез / Л. М. Лукиных, Н. В. Круглова // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 123-125.
103. Лукиных, Л. М. Чтение рентгенограмм зубов и челюстей в различные возрастные периоды в норме и при патологии / Л. М. Лукиных, О. А. Успенская. – Н. Новгород : Издательство НижГМА, 2014.
104. Мазырко Е. В. Гиперпаратиреозы. Клиническая картина. Опыт рентгенодиагностики изменений костной системы и мягких тканей / Е. В. Мазырко, А. А. Григорьев, В. Ю. Шкаредных // Медицинская визуализация. – 2010. – № 2. – С. 40-47.
105. Мальцев, С. В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2014. – № 9 (85). – С. 12-18.
106. Маркеры остеогенеза в периферической крови как патогенетические факторы и предикторы системных эффектов

- имплантатов для остеосинтеза / Т. В. Дружинина, И. А. Хлусов, А. В. Карлов, А. В. Ростовцев // Гений ортопедии. – 2007. – № 4. – С. 83-88.
107. Матриксные металлопротеиназы и воспалительные цитокины в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами / Н. Е. Кушлинский [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 1. – С. 82-87.
108. Масалова, Н. Н. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в норме и при нарушении функции щитовидной железы / Н. Н. Масалова, Р. В. Захаренко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 122-125.
109. Местная медикаментозная терапия у больных пародонтитом с использованием препарата «Холисал» / А. Е. Леонова, Г. А. Павлова, Г. Н. Таболина, В. Ф. Коломойцев // Пародонтология – 2006. – № 2 (39). – С. 70-76.
110. Мизиева, С. М. Нуждаемость в лечении болезней пародонта среди школьников г. Нальчик / С. М. Мизиева // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – № 9. – С. 57-58.
111. Микробиологическая оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита с применением новой фармакологической композиции / А. И. Руманова, Т. Х. Тимохина, Я. И. Паромова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – № 4 (92). – С. 69-72.
112. Микробиоценоз пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне тонзиллярной патологии и без нее / М. И. Гумерова, А. Ф. Азнабаева, Т. С. Чемикосова, Р. Ф. Хуснарязанова // Пародонтология. – 2007. – №2 (43). – С. 37-39.
113. Мирсаева, Ф. З. Комплексная профилактика обострения хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного возраста в лютеиновой фазе менструального цикла / Ф. З. Мирсаева, Э. Ю. Акбулатова // Пародонтология. – 2014. – № 4 (73). – С. 68-71.
114. Мирсаева, Ф. З. Лечение обострения хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного возраста в фолликулиновой фазе менструального цикла / Ф. З. Мирсаева, Л. Ф. Губайдуллина // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 4 (81). – С. 52-55.
115. Мирсаева, Ф. З. Обострение хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного возраста в лютеиновой фазе

- менструального цикла / Ф. З. Мирсаева, Э. Ю. Акбулатова // Проблемы стоматологии. – 2011. – № 3. – С. 32-34.
116. Мирсаева, Ф. З. Экспресс-диагностика заболеваний внутренних органов у больных хроническим генерализованным пародонтитом / Ф. З. Мирсаева // Пародонтология. – 2013. – Т. 18, № 3 (68). – С. 55-58.
117. Михайличенко, В. Ю. Остеобластокластома как клиническая маска первичного гиперпаратиреоза / В. Ю. Михайличенко, Н. Э. Каракурсаков, К. А. Мирошник // Злокачественные опухоли. – 2017. – № 1 (22). – С. 26-29.
118. Михайлов, А. Е. Морфологическая характеристика хронического генерализованного пародонтита как системного дистрофического процесса / А. Е. Михайлов, Н. Л. Кузнецова // Электронный научный журнал «Системная интеграция в здравоохранении». – 2009. – № 1 (3). – С. 35-39.
119. Михайлова, Е. Г. Применение препаратов с бактериофагами при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Е. Г. Михайлова, И. С. Копецкий // Сборник научных тезисов и статей "Здоровье и образование в XXI Веке". – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 265.
120. Моделирование и лечение воспалительных заболеваний пародонта в эксперименте / Е. Н. Жулев, А. В. Кочубейник, Н. Б. Мельникова, Р. Д. Лапшин // Медицинский альманах. – 2015. – № 3 (38). – С. 165-168.
121. Мокрова, Е. А. Д- витаминная недостаточность и ее влияние на состояние пародонта / Е. А. Мокрова // Символ науки. – 2016. – № 4-4 (16). – С. 107-109.
122. Мокрова, Е. А. Динамика основных клинических показателей пародонтологического статуса пациентов с недостаточностью витамина Д на фоне комплексного лечения / Е. А. Мокрова, И. В. Фирсова, Б. В. Заводовский // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 109.
123. Муралева, Н. А. Влияние алендроната натрия на состояние костной ткани преждевременно стареющих крыс OXYS / Н. А. Муралева, М. А. Садовой, Н. Г. Колосова // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 1. – С. 143-146.
124. Мурзова, Т. В. Пути повышения качества стоматологической помощи при лечении заболеваний пародонта / Т. В. Мурзова, И. В. Постнова, Р. С. Матвеев // X Международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке». Инновационные технологии в биологии и медицине. – 2009. – 135-138.

125. Мухамеджанова, Л. Р. Микроэлементы костной ткани у больных генерализованным пародонтитом / Л. Р. Мухамеджанова, И. М. Галиев // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 2. – С. 123-124.
126. Мухамеджанова, Л. Р. Оценка тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта на фоне системного остеопороза у психически больных методом ультразвуковой денситометрии костной ткани / Л. Р. Мухамеджанова, Р. Ю. Ильина // Вестник Чувашского университета. – 2014. – № 2. – С. 300-305.
127. Мухамеджанова, Л. Р. Применение ароматных вод при генерализованном пародонтите / Л. Р. Мухамеджанова, Н. М. Насыбуллина, Р. Г. Кузнецова // Практическая медицина. – 2014. – Т. 1, № 4 (80). – С. 75-78.
128. Мухамеджанова, Л. Р. Рентгеноспектральный анализ костной ткани в клинической пародонтологии / Л. Р. Мухамеджанова, Н. М. Хуснуллин // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 4. – С. 116-117.
129. Нахманов, В. В. Состояние пародонта в зависимости от потери минеральной плотности костной ткани человека / В. В. Нахманов, Б. А. Будаев, Ю. Л. Писаревский // В сборнике: Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 20-летию стоматологического отделения Медицинского института ФГАОУ ВПО “Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова.” Ответственный редактор И. Д. Ушницкий. – 2016. – С. 203-209.
130. Нацвлишвили, Т. Т. Генетические аспекты пародонтита. Достижения и перспективы / Т. Т. Нацвлишвили, Т. И. Кадурина, А. В. Цимбалистов // Институт стоматологии. – 2011. – Т. 4, № 53. – С. 92-93.
131. Нестеров, О. В. Математическое моделирование в оптимизации терапии быстро прогрессирующего пародонтита / О. В. Нестеров, Л. Б. Фролова // Практическая медицина. – 2009. – №1 (33). – С. 93-94.
132. Нестеров, О. В. Состояние мукозального иммунитета в развитии быстро прогрессирующего пародонтита / О. В. Нестеров, Л. Б. Фролова, Е. Е. Нестерова // Современное искусство медицины. – 2012. – № 4 (6). – С. 27-32.
133. Никитинская, О. А. Лекарственные каникулы при лечении бисфосфонатами / О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 27. – С. 48-52.

134. Новые подходы к лечению воспалительных заболеваний пародонта / О. С. Гилева, Е. А. Бондаренко, Н. В. Гибадуллина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 5 (83). – С. 22-27.
135. Новые технологии в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Т. Н. Модина, С. С. Молькова, Н. А. Копылова [и др.] // Пародонтология. – 2005. – № 1 (34). – С. 46-49.
136. Особенности диагностики и лечения ксеростомического синдрома при заболеваниях пародонта и слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / О. С. Гилева, Е. Н. Смирнова, А. А. Позднякова [и др.] // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 20. – С. 1340-1345.
137. Особенности минерального обмена у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом / А. Ш. Галикеева, А. И. Булгакова, Т. К. Ларионова [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2007. – № 4 (20). – С. 97-98.
138. Особенности ортопедического лечения хронического генерализованного пародонтита / Е. Н. Жулев, М. Ю. Саакян, Е. Е. Щепетнова [и др.] // Маэстро стоматологии. – 2012. – № 46. – С. 48-53.
139. Особенности функционального состояния жевательных мышц у пациентов с пародонтитом различной степени тяжести / Л. Н. Максимовская [и др.] / Институт стоматологии. – 2009. – № 4. – С. 36-37.
140. Оценка комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома по клинико-иммунологическим показателям / И. В. Старикова, Н. Н. Триголос, И. В. Фирсова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2 (54). – С. 109-113.
141. Оценка эффективности лечения быстро прогрессирующего пародонтита с применением КВЧ-лазерной терапии / А. В. Зеленова, Е. В. Токмакова, О. Ю. Гусева, Е. А. Евсеева // Бюллетень медицинских интернет конференций. – 2014. – Т.4, № 12. – С. 1327-1330.
142. Оценка эффективности лечения пациентов с хроническим пародонтитом на фоне недостаточности витамина Д / Е. А. Мокрова, И. В. Фирсова, Б. В. Заводовский, Ю. А. Македонова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 3 (47). – С. 43-45.
143. Ошноков, А. К. Динамика цитокинов десневой жидкости у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне комплексной терапии с использованием VECTOR-методики / А. К. Ошноков, Е. А. Брагин, Л. Ю.

- Барычева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 115.
144. Павлова, Т. В. Влияние гипертиреоза на изменение стоматологических индексов / Т. В. Павлова, Э. К. Пешкова // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 8. – С. 29-31.
145. Пампутис, С. Н. Значение витамина D в диагностике и лечении гиперпаратиреоза / С. Н. Пампутис, Ю. К. Александров, Е. Н. Лопатникова // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 32. – С. 56-60.
146. Парахонский, А. П. Иммуномодулирующие эффекты витамина D / А. П. Парахонский // Заметки ученого. – 2015. – № 1-1. – С. 180-187.
147. Пародонтит / Под ред. проф. Л. А. Дмитриевой. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 504 с.
148. Патогенетические критерии оценки эффективности лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом / Д. В. Земерова [и др.] // Пародонтология. – 2012. – № 2 (63). – С. 16-20.
149. Патоморфологическая характеристика лечебного эффекта «Мексидола» у больных с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета второго типа / В. А. Попков, В. К. Леонтьев, Л. А. Фаустов [и др.] // Пародонтология. – 2007. – № 1 (42). – С. 20-25.
150. Петрова, Т. Г. Клинико-морфологические особенности течения воспалительных заболеваний пародонта у больных лимфомами на фоне полихимиотерапии / Т. Г. Петрова // Институт стоматологии. – 2008. – № 4. – С. 60-61.
151. Побожьева, Л. В. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения / Л. В. Побожьева, И. С. Копецкий // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 9-13.
152. Повышение эффективности лечения пародонтита посредством использования аппарата "Вектор" / К. Г. Караков, А. В. Еременко, Э. Э. Хачатурян [и др.] // Вестник научных конференций. – 2015. – № 2-5 (2). – С. 66-68.
153. Повышение эффективности местного лечения хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта, ассоциированных с helicobacter pylori-инфекцией / Е. С. Орлова, С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16, № 2-1 (82). – С. 22-25.

154. Поддерживающее лечение после дентальной имплантации / Ю. Ю. Яров, Ю. И. Силенко, В. М. Дворник, П. В. Куц // // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 5-6. – С. 71-74.
155. Подходы к терапии остеопороза с учетом эффективности и безопасности / И. С. Дыдыкина, П. С. Коваленко, Е. С. Веткова, Ю. В. Муравьев // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 27. – С. 38-45.
156. Показатели витамина D3, остеокальцина, кальцитонина, паратиреоидного гормона и особенности питания женщин менопаузального возраста / С. В. Шмелева, В. С. Макеева, Т. И. Бонкало, В. П. Карташев и др. // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 5. – С.98-99.
157. Показатели качества костной ткани челюсти в скрининговой диагностике болезней пародонта / В. М. Щербич, С. Н. Московский, В. П. Конев, А. Ф. Сулимов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 588-590.
158. Понукалина, Е. В. О роли нарушений сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза в патогенезе микроциркуляторных расстройств при быстро прогрессирующем пародонтите / Е. В. Понукалина, Н. В. Булкина, И. Н. Карпенко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 1 (19). – С. 51-54.
159. Попова, А. Е. Опыт применения светоактивируемой дезинфекции в лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести / А. Е. Попова, Крихели Н. И. // Российская стоматология. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 25-29.
160. Попова, А. Е. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического пародонтита / А. Е. Попова, Н. И. Крихели // Российская стоматология. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 31-37.
161. Почтаренко В. А. Влияние ФИММ и ТИМП-3 генного полиморфизма на развитие пародонтита / В. А. Почтаренко, О. О. Янушевич, К. Приор // Пародонтология. – 2006. – №1 (38). – С. 8-13
162. Почтаренко, В. А. Генетический статус человека как фактор развития воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / В. А. Почтаренко, О. О. Янушевич, К. Приор // Пародонтология. – 2005. – № 4 (37). – С. 8-11.
163. Преимущества системы "Florida Probe" в формировании мотивации к профилактике и лечению заболеваний пародонта / К. Г. Карakov, А. В. Ерёмченко, Н. А. Мордасов, М. А. Цурова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2015. – № 7-1. – С. 85-88.

164. Приверженность больных постменопаузальным остеопорозом комбинированной терапии алендронатом натрия и колекальциферолом и ее влияние на эффективность лечения / Л. А. Марченкова, А. В. Древаль, Е. А. Прохорова, В. А. Лосева // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 4. – С. 22-29.
165. Применение иммуномодулятора для коррекции воспалительного процесса в тканях пародонта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Т. И. Сашкина, Г. В. Порядин, Г. С. Рунова [и др.] // Российская стоматология. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 38-41.
166. Применение статинов для профилактики воспалительных заболеваний пародонта у больных ишемической болезнью сердца / Т. Г. Петрова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 48a-48b.
167. Применение ультразвуковой системы «Vector» в лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / С. А. Вострикова, А. В. Лепилин, Я. Г. Карабушина, Е. К. Маклецова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 2 (20). – С. 132-136.
168. Пронченко, И. А. Состояние обмена костной ткани и его регуляции у потенциальных реципиентов донорского сердца / И. А. Пронченко, Т. К. Колиашвили, В. П. Бузулина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 46-51.
169. Рабухина, Н. А. Рентгенодиагностика в стоматологии / Н. А. Рабухина, А. П. Аржанцев. – М.: 000 "Медицинское информационное агентство", 1999. – 452 с
170. Рединова, Т. Л. Сила давления зубной щетки при чистке зубов и ее значимость в развитии заболеваний пародонта / Т. Л. Рединова, О. В. Третьякова // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 1 (78). – С. 53-57
171. Резник, М. Е. Влияние гормонов щитовидной железы на работоспособность и силовые характеристики скелетной мускулатуры / М. Е. Резник, А. В. Абакумова // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2007. – № 11. – С. 82-85.
172. Результаты комплексной пародонтальной терапии с применением аппарата “Вектор” и антибактериальной фотодинамической лазерной системы / А. В. Ерременко, К. Г. Карakov, Э. Э. Хачатурян [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 15. – С. 147.

173. Рентгенологическая диагностика при хроническом генерализованном пародонтите, осложненном постменопаузальным остеопорозом / О. А. Исмаилова, Н. В. Еремина, В. И. Струков, Н. М. Смирнов // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 11. – С. 1385-1386.
174. Родионова, С. С. Влияние алендроната в комбинации с альфакальцидолом на формирование биологической стабильности эндопротеза тазобедренного сустава у лиц с системным остеопорозом / С. С. Родионова, Т. Н. Тургумбаев // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – № 1. – С. 24-28.
175. Роль антиоксидантного компонента в терапии хронического генерализованного пародонтита / А. Г. Захаркин, В. А. Прытков, С. Ю. Брагина, А. П. Власов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 2 (107). – С. 76-79.
176. Роль кальций-рН-зависимых механизмов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / И. В. Николаев, Е. О. Ландесман, Е. В. Степанова [и др.] // Вестник РУДН. – 2008. – № 2. – С. 11-18.
177. Селезнев, Д. А. Оценка влияния альфакальцидола на скорость ремоделирования костной ткани пародонта у ортодонтических пациентов по уровню активности щелочной фосфатазы в десневой жидкости / Д. А. Селезнев, Э. А. Базикян // Стоматология. – 2010. – № 4. – С. 20-24.
178. Симакова, Т. Г. Применение антиоксидантов в лечении заболеваний пародонта (обзор) / Т. Г. Симакова, М. М. Пожарицкая // Институт стоматологии. – 2007. – Т. 1, № 34. – С. 105-109.
179. Симонова, К. К. Некоторые аспекты этиопатогенетического лечения воспалительных заболеваний пародонта / К. К. Симонова, Е. В. Мокренко // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 86-88.
180. Скрипникова, И. А. Перспективы применения алендроната для лечения постменопаузального остеопороза / И. А. Скрипникова // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 46. – С. 40-46.
181. Сметник, В. П. Постменопаузальный остеопороз / В. П. Сметник // Медицинский совет. – 2012. – № 6. – С. 42-47.
182. Современные аспекты вторичной профилактики заболеваний пародонта / О. И. Олейник, К. П. Кубышкина, Н. В. Чиркова, Н. А. Полушкина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – № 69. – С. 73-78.

183. Современные аспекты терапии гемодинамических нарушений у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Н. В. Булкина, А. В. Зеленова, Е. В. Токмакова, Л. В. Башкова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1046.
184. Современные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта / Н. А. Пономарева, А. А. Гуськова, Е. Н. Митина, М. И. Гришин // Журнал научных статей “Здоровье и образование в XXI веке”. – 2017. – Т. 19, № 10. – С. 123-125.
185. Современные подходы в консервативном лечении хронического генерализованного пародонтита / Л. В. Карданова, А. О. Балкаров, К. А. Шхагапсоева, С. М. Баразбиева // Успехи современной науки. – 2017. – № 11. – С. 147-154.
186. Современные подходы к консервативному лечению заболеваний пародонта (обзор) / О. И. Олейник, О. П. Красникова, Е. А. Алферова [и др.] // Новые задачи современной медицины : материалы IV Международной научной конференции. (г. Санкт-Петербург, декабрь 2016г.) – СПб. : Свое издательство. – 2016. – С. 47-51.
187. Совцова, К. Э. Клинико-биохимические показатели ротовой жидкости у больных пародонтитом / К. Э. Совцова, В. Б. Бородулин, Н. А. Бельская // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 297-298.
188. Состояние микроциркуляции у больных быстро прогрессирующим пародонтитом до и после лечения / А. В. Зеленова, Н. В. Булкина, В. Ф. Киричук [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 68.
189. Состояние тканей пародонта у женщин в постменопаузальном периоде / О. А. Исмаилова, Н. В. Еремина, Т. В. Посметная [и др.] // Сборник научных работ XII научно-практической конференции с международным участием “ Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных”. – 2017. – С. 41-50.
190. Староверова, К. В. Пародонтологический статус женщин репродуктивного возраста, принимающих низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы / К. В. Староверова // Институт стоматологии. – 2009. – № 4. – С. 64-66.
191. Терапевтический подход к лечению хронического генерализованного пародонтита на фоне системного остеопороза / К. Г.

- Караков, Т. Н. Власова, А. В. Оганян [и др.] // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 9 (272). – С. 59-60.
192. Тимофеева, Л. В. Особенности микроэлементарного состава биосубстратов у больных генерализованным пародонтитом / Л. В. Тимофеева // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 6. – С. 849-852.
193. Топическая фаготерапия в комплексном лечении гингивита и пародонтита / О. С. Гилева, Е. А. Бондаренко, Н. В. Гибадуллина [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 28, № 2. – С. 87-93.
194. Торопцова, Н. В. Лечение остеопороза: опыт применения алендроната / Н. В. Торопцова // РМЖ. – 2010. - Т. 18, № 2. – С. 86-89.
195. Торопцова, Н. В. Роль витамина D в эффективности антирезорбтивной терапии / Н. В. Торопцова // Современная ревматология. – 2009. – № 2. – С. 78-81.
196. Трунин, Д. А. Хронический пародонтит, коморбидный с остеоартритом коленных суставов: индукция и пролонгация ремиссии, исходы вмешательства / Д. А. Трунин, Б. Л. Мовшович, А. Ф. Нетесов // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 35-36.
197. Урясьева, Э. В. Динамика степени активности ферментных систем пародонта на фоне травматической окклюзии / Э. В. Урясьева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 2 (107). – С. 129-132.
198. Усова, Н. Ф. Воспалительные заболевания пародонта : патогенез, принципы комплексного лечения / Н. Ф. Усова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 141-144.
199. Успенская, О. А. Изменения местного иммунитета полости рта у пациенток с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне урогенитальной инфекции / О. А. Успенская, Л. Н. Казарина, Е. А. Шевченко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – С. 1365.
200. Успенская, О. А. Исследование влияния ряда лекарственных препаратов на течение местных воспалительных процессов ротовой полости и урогенитального тракта у беременных с ХПН / О. А. Успенская, Е. А. Шевченко // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-4. – С. 837-839.
201. Успенская, О. А. Клиническое обоснование эффективности применения атаракса и эплана в комплексном лечении хронического

- рецидивирующего афтозного стоматита, отягощенного урогенитальной патологией / О. А. Успенская // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 1-2. – С. 188-190.
202. Фролова, Л. Б. Новые подходы к оптимизации терапии быстро прогрессирующего пародонтита / Л. Б. Фролова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 2. – С. 218-223.
203. Хайбуллина, Р. Р. Гемодинамические показатели сосудов пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Р. Р. Хайбуллина, Л. П. Герасимова, А. Р. Хайбуллина // Журнал научных статей “Здоровье и образование в XXI веке”. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 62-64.
204. Хайитбаева, К. Х. Гипертиреоз (обзор литературы) / К. Х. Хайитбаева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – № 6. – С. 56-59.
205. Характеристика окклюзионных нарушений и функционального состояния зубочелюстной системы у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Л. Н. Максимовская [и др.] // Институт стоматологии. – 2009. – № 2. – С. 22-23.
206. Хесин, Р. А. Особенности ведения пациентов в постменопаузе при дентальной имплантации / Р. А. Хесин, М. В. Козлова, С. Б. Маличенко // Dental forum. – 2015. – № 1 (56). – С. 30-34.
207. Хронический генерализованный пародонтит: кто должен лечить пациентов, или зачем терапевту-стоматологу еще одна проблема? / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Н. В. Сорокина, М. В. Иванова // Пародонтология. – 2006. – № 4 (41). – С. 3-5.
208. Царинский, М. М. Инновационный подход к изучению быстро прогрессирующих пародонтитов / М. М. Царинский, Н. М. Царинская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3. – С. 705-709.
209. Цепов, Л. М. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии воспалительных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов // Пародонтология. – 2007. – № 4 (45). – С. 3-8.
210. Шварц, Г. Я. Алендронат натрия (Теванат): современный эффективный препарат для лечения остеопороза / Г. Я. Шварц // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 393 – 399.
211. Шварц Г. Я. Современная комбинированная фармакотерапия остеопороза / Г. Я. Шварц // РМЖ. – 2011. – Т. 19, №13. – С. 842-846.

212. Шварц, Г. Я. Тевабон – новый комбинированный препарат для лечения остеопороза / Г. Я. Шварц // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 10. – С. 623-631.
213. Шевченко, Е. А. Изменение уровня секреторного иммуноглобулина а в ротовой жидкости при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции у женщин разных возрастных групп / Е. А. Шевченко, О. А. Успенская, Е. А. Загребин // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 141.
214. Шило, В. Ю. Кальцитриол в патогенетической терапии вторичного гиперпаратиреоза у больных на программном гемодиализе / В. Ю. Шило, А. Ю. Денисов, И. М. Таубинский // Клиницист. – 2007. – № 1. – С. 53-62.
215. Ширшова, Н. Е. Методические аспекты оценки состояния гигиены полости рта у лиц молодого возраста / Н. Е. Ширшова, В. Р. Тесленко, О. С. Гилева // Пермский медицинский журнал. – 2006. – Т. 23, № 6. – С. 107-113.
216. Шкерская, Н. Ю. Обеспеченность витамином D и показатели костного метаболизма у подростков со стоматологическими заболеваниями / Н. Ю. Шкерская, А. О. Ружников, Т. А. Зыкова // Земский врач. – 2014. – № 3-4 (24). – С. 47-51.
217. Шкерская, Н. Ю. Состояние костного метаболизма и обеспеченность витамином D лиц молодого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта / Н. Ю. Шкерская, С. В. Михайлова, Т. А. Зыкова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – № 8-4 (15). – С. 41-43.
218. Экспериментальное обоснование применения остеотропных препаратов при пародонтите на фоне остеопороза / Л. Ю. Островская, Н. Б. Захарова, Д. В. Грачева, П. П. Грачев // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 124-125.
219. Эплан (мазь, раствор) – новый препарат для местного лечения инфекции кожи и мягких тканей в многопрофильном стационаре / Л. А. Блатун, В. А. Митиш, Р. П. Терехова [и др.] // Раны и раневые инфекции. – 2014. – № 1. – С. 13-21.
220. Эффективность диодной лазеротерапии в комплексном лечении заболеваний пародонта / Н. М. Жегалина, О. Ю. Береснева, С. В. Сазонов [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – № 4. – С. 491-495.

221. Эффективность пародонтологического лечения пациентов с недостаточностью витамина D / Ю. А. Македонова, Е. А. Федосеева, И. В. Фирсова [и др.] // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 1 (78). – С. 60-62.
222. Эффективность, переносимость и комплаентность алендроната натрия (70 мг 1 раз в неделю) при лечении постменопаузального остеопороза / А. В. Древаль, Л. А. Марченкова, И. В. Крюкова, [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2006. – № 2. – С. 13-17.
223. Эффективность профилактики остеопении препаратами кальция и витамина Д (Кальций-Д₃ Никомед форте) у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, А. В. Ильин [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 13-18.
224. Ярмошук, И. Р. Биохимические изменения под влиянием хирургического лечения больных генерализованным пародонтитом с остеопенией / И. Р. Ярмошук, М. В. Тарнавська // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2016. – № 10-4 (18). – С. 64-69.
225. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis / P. Peris [et al.] // Bone. – 2012. – № 51 (1). – P. 54-58.
226. A Study to Assess and Correlate Osteoporosis and Periodontitis in Selected Population of Maharashtra / M Lohana [et al.] // J Clin Diagn Res. – 2015. – № 9 (6). – P. 46-50.
227. Abdel-Sater, K. A. Bone biomarkers of ovariectomised rats after leptin therapy / K. A. Abdel-Sater, H. Mansour // Bratisl Lek Listy. – 2013. – № 114 (6). – P. 303-307.
228. Additive impact to alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass / D. Felsenbeg, O. Bock, H. Borst [et al.] // J. Musculoskelet Neuronal Interact. – 2011. – № 11 (1). – P. 34 – 45.
229. Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis / J. Iwamoto. [et al.] // Osteoporos Int. – 2011. – № 22 (10). – P. 2735-2742.
230. Alendronate sodium/vitamin D3 combination tablet versus calcitriol for osteoporosis in Chinese postmenopausal women: a 6-month, randomized, open-label, active-comparator-controlled study with a 6-month extension / Z. L. Zhang [et al.] // Osteoporos Int. – 2015. – № 26 (9). – P. 2365-2374.

231. Alkaline phosphatase isozyme activity in serum from patients with chronic periodontitis. / P. Gibert [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2003. – № 38 (4). – P. 362-365.
232. Alveolar bone mass in pre- and postmenopausal women with serum calcium as a marker: a comparative study / A. Ramesh [et al.] // *Indian J Dent Res.* – 2011. – № 22 (6). – P. 878.
233. An observational study to assess the association between osteoporosis and periodontal disease. / J. Darcey [et al.] // *Br Dent J.* – 2013. – № 215 (12). – P. 617-621.
234. Analysis of TNF- α (-308) polymorphism and gingival crevicular fluid TNF- α levels in aggressive and chronic periodontitis: A preliminary report / Ö Yücel Özer, E Berker, L. Mesci [et al.] // *Cytokine.* – 2015. – № 72 (2). – P. 173-177.
235. Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis / E. Souza, A. C. Medeiros, B. C. Gurgel, C. Sarmento // *Lasers Med Sci.* – 2016. – № 31 (1). – P. 187-196.
236. Assessment of salivary calcium, phosphate, magnesium, pH, and flow rate in healthy subjects, periodontitis, and dental caries / K. S. Rajesh [et al.] // *Contemp Clin Dent* – 2015. – № 6 (4). – P. 461-465.
237. Assessment of systemic inflammatory markers in patients with aggressive periodontitis / P. S. Iqbal, S. N. Khan, M. Haris [et al.] // *J Oral Health.* – 2015. – № 7. – P. 48-51.
238. Association between *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in subgingival plaque and clinical parameters, in Argentine patients with aggressive periodontitis / G. A. Sánchez, A. B. Acquier, A. De Couto [et al.] // *Microb Pathog.* – 2015. – № 82. – P. 31-36.
239. Association between gingival crevicular fluid leptin level and periodontal parameters in patients with aggressive periodontitis / Y. Liu, X. Zhang, D. Shi [et al.] // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2014. – № 49 (12). – P. 733-736.
240. Association between Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD Val-9Ala) genotypes with the risk of generalized aggressive periodontitis disease / E. Kazemi, M. T. Morai, K. Yari [et al.] // *Cell Mol Bio (Noisy-le-grand).* – 2015. – № 61 (8). – P. 49-52.

241. Association between osteoporosis treatment and severe periodontitis in postmenopausal women. / JS Passos-Soares [et al.] // *Menopause*. – 2017. – № 24 (7). – P.789-795.
242. Association between periodontitis and systemic bone mineral density in Japanese community-dwelling postmenopausal women / O. Takahashi [et al.] // *J Dent*. – 2012. – № 40 (4). – P. 304-311.
243. Association between serum calcium and periodontal disease progression in non-institutionalized elderly / Amarasena N. [et al.] // *Gerodontology*. – 2008. – № 25 (4). – P. 245-250.
244. Association of salivary calcium, phosphate, pH and flow rate on oral health: A study on 90 subjects / M. Fiyaz [et al.] // *J Indian Soc Periodontol*. – 2013. – № 17(4). – P. 454–460.
245. Beneficial effects of low-level laser irradiation on senile osteoporosis in rats / C. T. Zhu [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2017. – № 21 (22). – P. 5230-5238.
246. Biomarkers of bone turnover in diagnosis and therapy of osteoporosis: a consensus advice from an Austrian working group / C. Bieglmayer [et al.] // *Wien Med Wochenschr*. – 2012. – № 162 (21-22). – P. 464-477.
247. Biotherapy – history, principles and practice: a practical guide to the diagnosis and treatment of disease using living organisms / M. Grassberger, R. A. Sherman., O. S. Gileva [et al.] - Springer Netherlands, 2013. – 309 p.
248. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies / C. Caffarelli [et al.] // *Clin Interv Aging*. – 2017. – Vol. 30, № 12. – P. 1819-1828.
249. Bock, G. Vitamin D: Role in autoimmunity / G. Bock, T. R. Pieber, B. Prietl // *CAB Rev*. – 2012. – Vol. 7. – P. 1-7.
250. Both 25-hydroxyvitamin-D3 and 1,25-dihydroxyvitamin-D3 reduces inflammatory response in human periodontal ligament cells / O. Andrukhov [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 28, № 9 (2).
251. Calcium and other salivary factors in periodontitis-affected subjects prior to treatment / L. A. Sewón [et al.] // *J Clin Periodontol*. – 1995. – № 22(4). – P. 267-270.
252. Calcium and the risk for periodontal disease / M. Nishida, S. G. Grossi, R. G. Dunford [et al.] // *J. Periodontol*. – 2011. – № 82 (2). – P. 195-200.

253. Calcium and vitamin-D deficiency marginally impairs fracture healing but aggravates posttraumatic bone loss in osteoporotic mice / Fischer V. [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 3, № 7 (1). – P. 7223.
254. Carreira, L. M. Relationship Between Gender, Age, and Weight and the Serum Ionized Calcium Variations in Dog Periodontal Disease Evolution / L. M. Carreira, D. Dias, P. Azevedo // *Top Companion Anim Med.* – 2015. – № 30 (2). – P. 51-56.
255. Chambrone, L. Current status of the influence of osteoporosis on periodontology and implant dentistry / L. Chambrone // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2016. – №23 (6). – P. 435-439.
256. Change in undercarboxylated osteocalcin is associated with changes in body weight, fat mass, and adiponectin: parathyroid hormone (1-84) or alendronate therapy in postmenopausal women with osteoporosis (the PaTH study) / A. L. Schafer [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – № 96 (12). – P. 1982-1989.
257. Changes in saliva protein composition in patients with periodontal disease / M. A. Koss [et al.] // *Acta Odontol Latinoam.* – 2009. – № 22 (2). – P. 105-12.
258. Changes in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein after estrogen and alendronatetherapy in postmenopausal women / S. K. Seo [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2012. – № 74 (2). – P. 143-150.
259. Clinical and putative periodontal pathogens' features of different sites with probing depth reduction after non-sergicalperiodontal treatmrnt of patients with aggressive periodontitis / R. F. Lu, X. H. Feng, L. Xu, H. X. Meng // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2015. – № 47 (1). – P. 13-18.
260. Clinical results of alendronate monotherapy and combined therapy with menatetrenone (VitK₂) in postmenopausal RA patients / K. Suzuki [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2013. – № 23 (3). – P. 450-455.
261. Comparative Analysis of Calcium-Binding Myeloid-Related Protein-8/14 in Saliva and Serum of Patients With Periodontitis and Healthy Individuals / Haririan H [et al.] // *J Periodontol.* – 2016. – № 87(2). – P. 184-192.
262. Comparative Analysis of Salivary Alkaline Phosphatase in Postmenopausal Women with and without Periodontitis / S. Khumukcham [et al.] // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – № 11 (1). – P. 122–124.
263. Comparative evaluation of efficacy of three different herbal toothpastes on salivary alkaline phosphatase and salivary acid phosphatase – A

- Randomized Controlled Trial / M. Khairnar [et al.] // *J Clin Diagn Res.* – 2016. – № 10 (9). – P. 69–73.
264. Comparative study of diseases of the stomatognathic system and specific parameters of osteoporosis / L Sachelarie [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2016. – № 27 (2). – P. 845-848.
265. Comparative Study of Intravenous Injection Form and Oral Jelly Form of Alendronate Sodium Hydrate for Bone Mineral Disorder after Gastrectomy / C Kunisaki [et al.] // *Digestion.* – 2017. – № 95 (2). – P. 162-171.
266. Comparison of salivary levels of mucin and amylase and their relation with clinical parameters obtained from patients with aggressive and chronic periodontal disease / A. B. Acquier, A. K. de Couto Pita, L. Busch, G. A. Sánchez // *J Appl Oral Sci.* – 2015. – № 23 (3). – C. 288-294.
267. Correlation of periodontitis with mandibular radiomorphometric indices, serum calcium and serum estradiol in postmenopausal women: A case-control study / L. G. Chandak [et al.] / *Indian J Dent Res.* – 2017. – №28 (4). – P.388-394.
268. Dabra, S. Evaluating the levels of salivary alkaline and acid phosphatase activities as biochemical markers for periodontal disease: A case series / S. Dabra, P. Singh // *Dent Res J (Isfahan).* – 2012. – № 9 (1). – P. 41–45.
269. Dabra, S. Salivary enzymes as diagnostic markers for detection of gingival/periodontal disease and their correlation with the severity of the disease / S. Dabra, K. China, A. Kaushik // *J Indian Soc Periodontol.* – 2012. – № 16 (3). – P. 358–364.
270. Distribution of 8 periodontal microorganisms in family members of Chinese patients with aggressive periodontitis / X. Feng, L. Xu, H. Meng [et al.] // *Arch Oral Biol.* – 2015. – № 60 (3). – P. 400-407.
271. Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)? / Krimmel M. [et al.] // *Oral Maxillofac Surg.* – 2014. – № 18 (2). – P. 213-218.
272. Does Salivary Calcium and Phosphate Concentrations Adequately Reflect Bone Mineral Density in Patients with Chronic Periodontitis? / S. A. Moghadam [et al] // *Glob J Health Sci.* - 2016. - Vol. 1, № 8 (10).
273. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 therapy on bone turnover markers and PTH levels in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate / J.M. Olmos [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – № 97 (12). – P. 4491-4497.

274. Effects of alendronate and vitamin D in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism / R. Cesareo [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2015. – № 26 (4). – P. 295-302.
275. Effect of alendronate and vitamin D₃ on fractional calcium absorption in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporotic women / S.A. Shapses [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2011. – № 26 (8). – P.1836-844.
276. Effect of alendronate on bone-specific alkaline phosphatase on periodontal bone loss in rats / P. Goes [et al.] // *Arch Oral Biol.* – 2012. – № 57 (11). – P. 1537-1544.
277. Effects of alendronate on the markers of bone metabolic activity in postmenopausal women with osteoporosis / J. Ilić [et al.] // *Med Pregl.* – 2005. – № 58 (7-8). – P. 393.
278. Effect of bisphosphonate as an adjunct treatment for chronic periodontitis on gingival crevicular fluid levels of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in postmenopausal osteoporosis / FO Özden [et al.] // 2017. – №59 (1). – P. 147-155.
279. Effect of Cinacalcet Combined with Calcitriol on the Clinical Outcome and Bone Metabolism in Patients on Hemodialysis with Severe Secondary Hyperparathyroidism / F. Yuan [et al] // *Blood Purif.* – 2017. – Vol. 7, № 45 (1-3). – P. 73-78.
280. Effects of Combination Therapy of Alendronate and Hormonal Therapy on Bone Mineral Density in Postmenopausal Korean Women: Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial / B.K. Yoon [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2017. – № 32 (6). – P. 992-998.
281. Effects of Enhanced Exercise and Combined Vitamin D and Calcium Supplementation on Muscle Strength and Fracture Risk in Postmenopausal Chinese Women / Y. Xue [et al.] // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2017. – Vol. 20, № 39 (3). – P. 345-351.
282. Effect of periodontal therapy on metabolic control and serum biochemical markers in subjects with type 2 diabetes and chronic periodontitis / J. L. Xu [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* – 2013. – Vol. 18, № 5 (1). – P. 27-32.
283. Effect of periodontitis on bone mineral density in postmenopausal women: A non- randomized interventional study / A. Baldodia, RK Sharma, S Tewari, SC Narula // *Quintessence Int.* – 2017. – № 48 (2). – P. 113-122.

284. Effect of periodontitis on the development of osteoporosis: results from a nationwide population-based cohort study (2003–2013) / Jung-Kyu Choi [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2017. – №17. – P.77.
285. Effect of scaling & root planing on the activity of ALP in GCF & serum of patients with gingivitis, chronic and aggressive periodontitis: A comparative study / N. Singh [et al.] // *J Oral Biol Craniofac Res*. – 2017. – № 7 (2). – P. 123-126.
286. Effects of the long-term administration of alendronate on the mechanical properties of the basal bone and on osseointegration / M. H. Verzola [et al.] // *Clin Oral Implants Res*. – 2015. – № 26 (12). – P. 1466-1475.
287. Effects of vitamin D status on oral health / A. M. Uwitonze [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2018. – № 175. – P. 190-194.
288. Eleven years of experience with bisphosphonate plus alfacalcidol treatment in a man with osteogenesis imperfecta type I / J. Iwamoto [et al.] // *Ther Clin Risk Manag*. – 2013. – № 9. – P.1-7.
289. Estimation and comparison of salivary calcium, phosphorous, alkaline phosphatase and pH levels in periodontal health and disease: a cross-sectional biochemical study / R. M. Patel [et al.] // *J Clin Diagn Res*. – 2016. – № 10 (7). – P. 58–61.
290. Estimation of specific salivary enzymatic biomarkers in individuals with gingivitis and chronic periodontitis: a clinical and biochemical study / R. Luke [et al.] // *J Int Oral Health*. – 2015. – № 7 (9). – P.54-57.
291. Evaluation of bone remodelling parameters after one year treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis / E. Kućukalić-Selimović [et al.] // *Bosn J Basic Med Sci*. – 2011. – № 11 (1). – P. 41-45.
292. Evaluation of the association between periodontal parameters, osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women / A. Moeintaghavi [et al.] // *J Dent (Tehran)*. – 2013. – № 10 (5). – P. 443-448.
293. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis / Cairoli E [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2014. – № 25 (4). – P. 1401-1410.
294. Ghallab, N.A. Malondialdehyde, superoxide dismutase and melatonin levels in GCF of aggressive and chronic periodontitis patients / N. A. Ghallab, E. Hamdy, O. G. Shaker // *Aust Dent J*. – 2015. – №9. – P. 110-111.
295. Hegde, A. M. Comparison of salivary calcium, phosphate and alkaline phosphatase levels in children with early childhood caries after administration

- of milk, cheese and GC tooth mousse: an in vivo study / A.M. Hegde, N. Naik, S. Kumari // *J Clin Pediatr Dent.* – 2014. – № 38 (4). – P. 318-325.
296. Hewison, M. Vitamin D and immune function: an overview / M. Hewison // *Proc.Nutr. Soc.* – 2012. – Vol. 71, № 1. – P. 50-61.
297. High salivary calcium level associated with periodontal disease in Indian subjects--a pilot study / A. Acharya [et al.] // *Oral Health Prev Dent.* - 2011. - № 9 (2). – P. 195-200.
298. Hildebolt, C. F. Effect of vitamin D and calcium on periodontitis / C. F. Hildebolt // *J Periodontol.* – 2005. – № 76 (9). – P. 1576-1587.
299. Interdisciplinary management of aggressive periodontitis / N. Agrawal, A. Kallury, R. Khurana [et al.] // *J Clin Orthod.* – 2015. – № 49 (9). – P. 597-605.
300. Intermittent parathyroid hormone administration improves periodontal healing in rats. / D. F. Vasconcelos [et al.] // *J Periodontol.* – 2014. – № 85 (5). – P. 721-728.
301. Jonasson, G. Alveolar bone loss in osteoporosis: a loaded and cellular affair? / G. Jonasson, M. Rythén // *Clin Cosmet Investig Dent.* – 2016. – Vol. 13, № 8. – P. 95-103.
302. Kambalyal, P. Comparison of salivary calcium level in smokers and non-smokers with chronic periodontitis, aggressive periodontitis, and healthy controls / P. Kambalyal, P. Kambalyal, S. Hungund. // *J Int Soc Prev Community Dent.* – 2015. – № 5 (Suppl 2). – P. 68-73
303. Kaur, S. Periodontal Disease as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review / S. Kaur, S. White, M. Bartold // *JB I Libr Syst Rev.* – 2012. – № 10 (42 Suppl). – P. 1-12.
304. Khosla, S. Increasing options for the treatment of osteoporosis / S. Khosla // *NEJM.* – 2009. – № 361 (8). – P. 818-820.
305. Kolte, A. P. Effect of smoking on salivary composition and periodontal status / A. P. Kolte, R. A. Kolte, R. K. Laddha. // *J Indian Soc Periodontol.* – 2012. – № 16 (3). – P. 350-353.
306. Low levels of serum Vitamin D in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus: A hospital-based cross-sectional clinical study / R. Joseph [et al.] // *J Indian Soc Periodontol.* – 2015. – № 19 (5). – P. 501-506.

307. Low serum level of 1,25(OH)₂ D is associated with chronic periodontitis / Antonoglou G.N. [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2015. – № 50 (2). – P. 274-280.
308. Marcocci C1, Cianferotti L, Cetani F. Bone disease in primary hyperparathyroidism / C. Marcocci, L. Cianferotti, F. Cetani // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2012. – № 4 (5). – P. 357-368.
309. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women / M. Ishijima [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 2009. – № 85 (5). – P. 398-404.
310. Moeintaghavi, A. The comparison of mandibular radiomorphometric indices in panoramic radiography between patients with chronic periodontitis and healthy individuals / A. Moeintaghavi, H. Hosseinizarch, S.M. Tabassi // *J Contemp Dent Pract.* – 2014. – Vol.1, № 15 (4). – P. 461-465.
311. Nakashima, K. Osteocalcin, prostaglandin E₂ and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. / K. Nakashima, N. Roehrich, G. Cimasoni // *J Clin Periodontol.* – 1994. – № 21 (5). – P. 327-333.
312. Nt-probnp в слюне и сыворотке крови в норме и при пародонтите / Д. Ю. Соснин, О. С. Гилева, Л. А. Мозговая [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 164-168.
313. Optimization of the Time Window of Interest in Ovariectomized Imprinting Control Region Mice for Antiosteoporosis Research / L. Song [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2017.
314. Osteoporosis and periodontitis: is there a possible link? / S.S. Aspalli [et al.] // *Indian J Dent Res.* – 2014. – № 25 (3). – P. 316-320.
315. Patients with chronic periodontitis present increased risk for osteoporosis: A population-based cohort study in Taiwan / L. P. Mau [et al.] // *J Periodontal Res.* 2017. – № 52 (5). – P. 922-929.
316. Periodontal clinical and microbiological characteristics in healthy versus generalized aggressive periodontitis families / F. Mde Monteiro, M. Z. Casati, T. Taiete [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2015. – №42 (10). – P. 914-921.
317. Periodontal disease and women's health / ML Martelli [et.al] // *Curr Med Res Opin.* – 2017. - № 33 (6). – P. 1005-1015.

318. Periodontal progression based on radiographic records: An observational study in chronic and aggressive periodontitis / O. Onabolu, N. Donos, Y. K. Tu [et al.] // *J Dent.* – 2015. – № 43 (6). – P. 673-682.
319. Periodontal status and serum biomarkers levels in haemodialysis patients / V.P. Rodrigues [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2014. – № 41 (9). – P. 862-868.
320. Periodontitis and bone metabolism. / L Barbato [et al.] // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2015. – № 12 (2). – P. 174–177.
321. Periodontitis and osteoporosis. / M Straka [et al.] // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2015. – № 36 (50). – P. 401-406.
322. Population-based 5-year follow-up study in Taiwan of osteoporosis and risk of periodontitis. / Chang W.P. [et al.] // *J. Periodontol.* – 2014. – № 85 (3). – P. 24-30.
323. Prospective Study of Serum 25-hydroxy Vitamin D and Tooth Loss / Zhan Y. [et al.] // *J Dent Res.* – 2014. – № 93 (7). – P. 639-644.
324. Quantitative Assessment of Calcium Profile in Whole Saliva From Smokers and Non-Smokers with Chronic Generalized Periodontitis / M. Varghese [et al.] // *J Clin Diagn Res.* – 2015. – № 5. 54-57.
325. Relationship between findings of mandibular cortical bone in inferior border and bone mineral densities of lumbar vertebrae in postmenopausal women / M. Naitoh [et al.] // *Okajimas Folia Anat Jpn.* – 2014. – № 91 (3). – P. 49-55.
326. Relationship between salivary alkaline phosphatase enzyme activity and the concentrations of salivary calcium and phosphate ions / M. Jazaeri [et al.] // *Cell J.* – 2015. – № 17 (1). – P. 159–162.
327. Relationship between the Pathogenic Representatives of Periodontal Pockets Microbiocenosis in Patients with Periodontitis with Varying Degrees of Severity / O.A. Zorina. – 2011. – № 3 (2). – P. 99–102.
328. Rowell, D. Testing for vitamin D and other trends in the clinical management of osteoporosis / D. Rowell, L. Gordon. // *Arch Osteoporos.* – 2013. – № 8. – P. 161.
329. Salivary alkaline phosphatase as a noninvasive marker for periodontal disease in children with uncontrolled type 1 diabetes mellitus / S. Sridharan [et al.] // *J Clin Pediatr Dent.* – 2017. – № 41 (1). – P. 70-74.

330. Salivary alkaline phosphatase levels speak about association of smoking, diabetes and potentially malignant diseases??? / A. R. Prakash [et al.] // *J Oral Maxillofac Pathol.* – 2016. – № 20 (1). – P. 66–70.
331. Salivary aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase: possible markers in periodontal diseases? / A. Totan [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2006. – № 44 (5). – P. 612-615.
332. Salivary calcium concentration in relation to periodontal health of female tobacco smokers: a pilot study / E. Kiss [et al.] // *Quintessence Int.* – 2010. – № 41 (9). – P. 779-785.
333. Serum alkaline phosphatase: a potential marker in the progression of periodontal disease in cirrhosis patients / G. Jaiswal [et al.] // *Quintessence Int.* – 2011. – № 42 (4). – P. 345-348.
334. Serum and parotid saliva testosterone, calcium, magnesium, and zinc levels in males, with and without periodontitis / T. Kuraner [et al.] // *Biol Trace Elem Res.* – 1991. – № 31 (1). – P.43-49.
335. Serum bone biomarkers and oral/systemic bone loss in humans / J. B. Payne [et al.] // *J Dent Res.* – 2011. – № 90 (6). – P. 747-751.
336. Serum creatinine and alkaline phosphatase levels are associated with severe chronic periodontitis / A. L. Caúla [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2015. – № 50(6). – P. 793-797.
337. Serum ionic fluoride concentrations are significantly decreased after treatment with alendronate in patients with osteoporosis / H. Sato [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2011. – Vol.20, № 412 (23-24). – P. 2146-2149.
338. Sewón, L. A study of the possible correlation of high salivary calcium levels with periodontal and dental conditions in young adults / L. Sewón, Mäkelä M. // *Arch Oral Biol.* – 1990. – № 35. – P. 211-212.
339. Sewón, L. Comparative study on mineralization-related intraoral parameters in periodontitis-affected and periodontitis-free adults / L. Sewón, E. Söderling, S. Karjalainen. // *Scand J Dent Res.* – 1990. – № 98 (4). – P. 305-312.
340. Song, L. Calcium and Bone Metabolism Indices / L. Song // *Adv Clin Chem.* – 2017. – № 82. – P. 1-46.
341. Status of Serum Vitamin D and Calcium Levels in Women of Reproductive Age in National Capital Territory of India. Indian / N. Y. Sofi [et al.] // *J Endocrinol Metab.* – 2017. – № 21 (5). – P. 731-733.

342. Study of serological biochemistry index of chronic periodontitis / X. Zhao [et al.] // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2010. – № 28 (6). – P. 584- 598.
343. Systemic evaluation and Meta-analysis of Xianling Gubao capsule in treatment of primary osteoporosis in randomized controlled trials / G.Q. Wang [et al.] // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* – 2017. – № 42 (15). – P. 2829-2844.
344. The clinical characteristics and efficacy of bisphosphonates in adult patients with osteogenesis imperfecta / X.J. Xu [et al.] // *Endocr Pract.* – 2016. – №22 (11). – P. 1267-1276.
345. The effect of ongoing vitamin d and low-fat milk intake on bone metabolism in female high-school endurance runners / A. Ikedo [et al.] // *J Clin Med Res.* – 2018. № 10 (1). – P. 13-21.
346. The effects of storage time and temperature on the stability of salivary phosphatases, transaminases and dehydrogenase. / D.R. Dos Santos [et al.] // *Arch Oral Biol.* – 2018. – № 85. – P. 160-165.
347. The impact of oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis: a nationwide population-based cross sectional study / YF Huang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – № 95 (6). – P. 2348.
348. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes / J.D. Bashutski [et al.] // *J Dent Res.* – 2011. – № 90 (8). – P. 1007-1012.
349. The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects / W. Y. Chiu, W. S. Yang, J. Y. Chien [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 25, № 13 (4).
350. The relationship between periodontal disease, tooth loss and decreased skeletal bone mineral density in ageing women / I Savić Pavićin // *Gerodontology.* – 2017. – №34 (4). – P. 441-445.
351. The relationship between periodontal status and alkaline phosphatase levels in gingival crevicular fluid in men with hypergonadotropic hypogonadism / B. Unsal [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2008. – Vol. 29, № 49 (1). – P. 71-78.
352. The relationship of nutritional status, body and mandibular bone mineral density, tooth loss and fracture risk (FRAX) in pre-and postmenopausal women with periodontitis] / L.A. de Aguilera-Barreiro [et al.] // *Nutr Hosp.* – 2014. – Vol. 1, № 29 (6). – P.1419-1426.

353. Tienboon, P. A prospective analytical study of the effects and adverse events of alendronate (Aldren70) treatment in Thai postmenopausal women / P. Tienboon, N. Jaruwangsanti // *J Med Assoc Thai.* – 2014. – № 97 (6). – P. 621-628.
354. Torres, D. A. Changes in bone turnover and calcium homeostasis during pregnancy and lactation in mammals: a meta-analysis / D. A. Torres, M. B. Freitas, R. V. Gonçalves // *Reprod Fertil Dev.* – 2017. – № 15.
355. Treatment of ionized hypercalcemia in 12 cats (2006-2008) using PO-administered alendronate / B.T. Hardy [et al.] // *J Vet Intern Med.* – 2015. – № 29 (1). – P. 200-206.
356. Vandana, K. L. Comparison of various risk indicators among patients with chronic and aggressive periodontitis in davangere population / K. L. Vandana, R. D. Nadkarni, K. Guddada // *J Indian Soc Periodontol.* – 2015. – №19 (4). – P. 429-434.
357. Vitamin D and calcium are required at the time of denosumab administration during osteoporosis treatment / Y. Nakamura [et al.] // *Bone Res.* – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. 17021.
358. Vitamin D – mediated induction of innate immunity in gingival epithelial cells / L. McMahon, K. Schwartz, O. Yilmaz [et al.] // *Infection and immunity.* – 2011. - №79 (6). – P. 2250–2256.
359. Vitamin D: Moduator of the immune system / F. Backe, T. Takiishi, H. Korf et al. // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2010. – Vol.10. – P. 482-496.
360. Vitamin D: relevance in dental practice / F. S. Martelli [et al.] // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2014. – №11 (1). – P. 5-9.
361. Vitamin D status and 5-year changes in periodontal disease measures among postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study / A. E. Millen [et al.] // *J Periodontol.* – 2014. – № 85 (10). – P. 1321-1332.
362. Vitamin D status and response to daily 400 IU vitamin D3 and weekly alendronate 70 mg in men and women with osteoporosis / A. C. Karaplis [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2011. – № 45 (5). – P. 561-568.
363. Vitamin D Status and Tooth Loss in Postmenopausal Females: The Buffalo Osteoporosis and Periodontal Disease (OsteoPerio) Study / S Pavlesen [et al.] // *J Periodontol.* - 2016. № 87 (8). – P. 852-863.
364. Wang, Chin-Wei (Jeff). Osteoporosis and Periodontitis / Chin-Wei (Jeff) Wang, Laurie K. McCauley // *Curr Osteoporos Rep.* – 2016. – № 14 (6). – P. 284 – 291.

365. Wimalawansa, S. J. Calcium and Vitamin D in Human Health: Hype or Real? / S. J. Wimalawansa, D. M. Razzaque, N. M. Al-Daghri // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2017. – № 17. – P. 30381-30383.
366. Wewern, N. von. Bone mineral content and bone metabolism in young adults with severe periodontitis / N. von Wewern, J. Westergaard, G. Kollerup // J Clin Periodontol. – 2001. – № 28 (6). – P. 583-588.