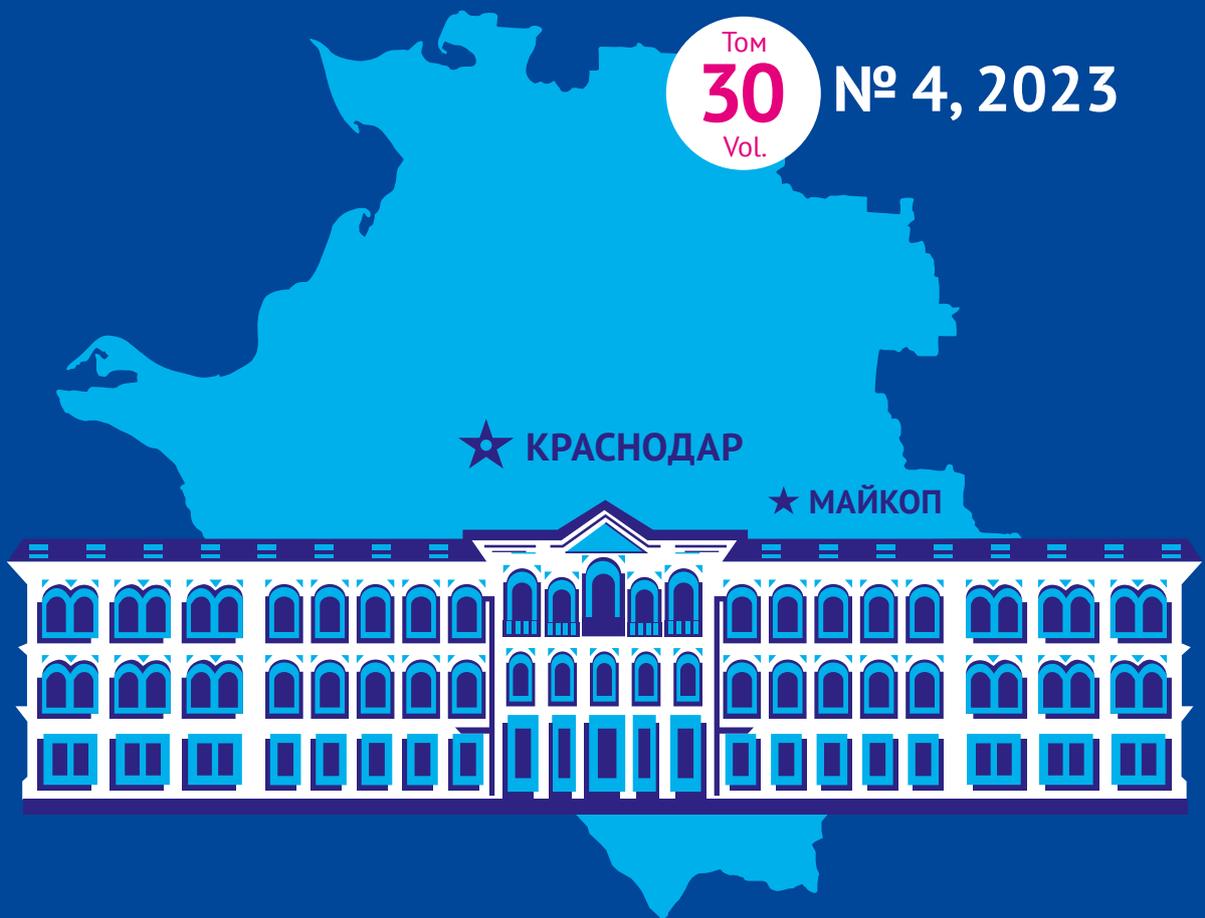


ISSN 1608-6228 (Print)  
ISSN 2541-9544 (Online)

# КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том  
**30**  
Vol.

№ 4, 2023



# KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN



ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

# **КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК**

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 г.

ВОССОЗДАН В 1993 г.

ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД

**ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК**

**«СТОМАТОЛОГИЯ: ИННОВАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»**

**ТОМ 30, № 4, 2023**

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY  
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION  
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI  
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

# **KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN**

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.

REOPENED IN 1993.

FREQUENCY: BI-MONTHLY

**THEMATIC ISSUE**

**“DENTISTRY: INNOVATION AND DEVELOPMENT PROSPECTS”**

**VOL. 30, No 4, 2023**

## ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель журнала — содействие развитию фундаментальных и научно-практических медицинских исследований в области медико-биологических наук, клинической медицины и профилактической медицины, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями. Целевая аудитория включает медицинских ученых и практиков, специалистов в области управления здравоохранения, студентов и аспирантов медицинских специальностей, врачей-ординаторов. Каждый выпуск посвящен нескольким областям медицинской науки, включая специальности: Акушерство и гинекология; Оториноларингология; Внутренние болезни; Кардиология; Педиатрия; Дерматовенерология; Неврология; Онкология, лучевая терапия; Лучевая диагностика; Стоматология; Хирургия; Анестезиология и реаниматология; Сердечно-сосудистая хирургия; Об-

щественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Патологическая анатомия; Патологическая физиология; Судебная медицина; Фармакология, Клиническая фармакология.

Особенное внимание уделяется региональным особенностям диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал открыт для сотрудничества с российскими специалистами и специалистами ближнего и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки и Америки. Редакция принимает статьи на английском и русском языке. Лучшие по мнению редакционной коллегии русскоязычные статьи переводятся на английский язык. Статьи, поступившие в редакцию на английском языке, публикуются в сопровождении русскоязычных метаданных.

## РЕДАКЦИЯ

### Главный редактор

**Почешхова Эльвира Аслановна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

### Заместитель главного редактора

**Сирак Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия).

### Ответственный редактор выпуска

**Салеев Ринат Ахмедуллович** — доктор медицинских наук, профессор, декан стоматологического факультета, профессор кафедры ортопедической стоматологии, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия).

### Заведующий редакцией

**Ковалева Лида Константиновна** — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией феде-

рального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

### Специалист по этике научных публикаций

**Ковелина Татьяна Афанасьевна** — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии, психологии и педагогики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

### Специалист по медицинской статистике (биостатистик)

**Зобенко Владимир Яковлевич** — кандидат технических наук, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального; доцент кафедры нормальной физиологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

### Ответственный секретарь

**Чередник Ирина Леонидовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### **Клиническая медицина**

**Алексеева Татьяна Михайловна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

**Аникин Игорь Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии наружного, среднего и внутреннего уха федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Оториноларингология];

**Ашрафян Левон Андреевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора, директор института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Акушерство и гинекология; Онкология, лучевая терапия];

**Гордеев Михаил Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

**Дурново Евгения Александровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Директор Института стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нижний Новгород, Россия) [Стоматология];

**Коваленко Юрий Алексеевич** — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология; хирургия];

**Лопатин Юрий Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Кардиология];

**Мазурок Вадим Альбертович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

**Малявская Светлана Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального го-

сударственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Педиатрия];

**Мурашкин Николай Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор; заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология; Педиатрия];

**Попов Вадим Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

**Сенча Александр Николаевич** — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Лучевая диагностика];

**Скибицкий Виталий Викентьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

**Харитоновна Любовь Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного пост-дипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Педиатрия];

**Черноусов Александр Федорович** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) (Scopus Author ID, SPIN-код РИНЦ, ORCID ID, Researcher ID, PubMed) [Хирургия];

## Профилактическая медицина

**Концевая Анна Васильевна** — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Кардиология];

**Сепиашвили Реваз Исмаилович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук,

академик Академии наук Грузии, почетный профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Клиническая иммунология, аллергология]

## Медико-биологические науки

**Быков Илья Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

**Воронина Татьяна Александровна** — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, отличник здравоохранения, заведующая лабораторией психофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология];

**Зефиров Андрей Львович** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

**Надеев Александр Петрович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия) [Патологическая анатомия];

**Пиголкин Юрий Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Судебная медицина];

## Иностранные члены редакционной коллегии

**Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии 2 Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

**Бизунок Наталья Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

**Фридрих Диль** — профессор, заведующий лабораторией кафедры экотрофологии Фульдского университета прикладных наук (Фульда, Германия);

**Ди Ренцо Жан Карло** — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи, (Перуджа, Италия);

**Жадкевич Михаил Михайлович** — кандидат медицинских наук, PhD, сердечно-сосудистый Торакальный ответственный дежурный хирург Self Regional Hospital, Greenwood, SC, Medical University of South Carolina (Калифорния, США);

**Монни Джованни** — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао» (Кальяри, Сардиния, Италия);

**Джорджи Вальтер Каноника** — доктор медицинских наук, профессор больницы Университета исследований заболеваний

респираторной системы «Humanitas» (Рощано-Милан, Италия);

**Ноймайер Кристоф** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

**Ризаев Жасур Алимджанович** — доктор медицинских наук, профессор, ректор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета;

**Рубникович Сергей Петрович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

**Червенак Франк** — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэилл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

**Щетле Филипп Бастиан** — профессор, директор института Ortho Health (Мюнхен, Германия);

**Шомуродов Кахрамон Эркинович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, проректор по научной работе и инновациям Ташкентского государственного стоматологического института (Ташкент, Узбекистан).

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### Председатель

**Алексеевко Сергей Николаевич** — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубан-

ский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения]

### Клиническая медицина

**Абдулкеримов Хийир Тагирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохране-

ния Российской Федерации (Екатеринбург, Россия) [Оториноларингология];

**Базин Игорь Сергеевич** — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

**Барбухатти Кирилл Олегович** — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

**Быков Анатолий Тимофеевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия) [Внутренние болезни];

**Гайворонская Татьяна Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Стоматология; Паталогическая физиология];

**Дурлештер Владимир Моисеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Хирургия];

**Иванова Наталья Евгеньевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

**Канорский Сергей Григорьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

**Киров Михаил Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

**Кузовлев Артем Николаевич** — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», руководитель научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского (Москва, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

**Куценко Ирина Игоревна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

**Ломоносов Константин Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

**Мартов Алексей Георгиевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия) [Урология и андрология];

**Медведев Владимир Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Урология и андрология];

**Пенжоян Григорий Артемович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

**Поморцев Алексей Викторович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Лучевая диагностика; Акушерство и гинекология];

**Семенов Федор Вячеславович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Оториноларингология];

**Степанова Юлия Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образова-

тельного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия];

**Теплюк Наталия Павловна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностическое отделение №2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова университетской клинической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский универси-

тет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

**Чарчян Эдуард Рафаэлович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

**Шашель Виктория Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Педиатрия]

## Профилактическая медицина

**Редько Андрей Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

**Ханферьян Роман Авакович** — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры дермато-венерологии и аллергологии с курсом косметологии; профессор кафедры управления сестринской деятельностью Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Аллергология и иммунология]

## Медико-биологические науки

**Породенко Валерий Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Судебная медицина];

**Славинский Александр Александрович** — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая анатомия]

**Смирнов Алексей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Патологическая анатомия];

**Толмачев Игорь Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Судебная медицина].

# КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik

<b>История издания журнала:</b>	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
<b>Периодичность:</b>	6 выпусков в год
<b>Префикс DOI:</b>	10.25207
<b>ISSN</b>	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
<b>Свидетельство о регистрации СМИ:</b>	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
<b>Стоимость одного выпуска:</b>	Свободная цена.
<b>Условия распространения материалов:</b>	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
<b>Реклама:</b>	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < <a href="https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1">https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1</a> >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
<b>Учредители:</b>	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
<b>Издатель:</b>	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
<b>Редакция:</b>	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: <a href="mailto:kubmedvestnik@ksma.ru">kubmedvestnik@ksma.ru</a>
<b>Тираж:</b>	500 экземпляров.
<b>Типография:</b>	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
<b>Подписано в печать:</b>	17.08.2023

## AIM AND SCOPE

*Kuban Scientific Medical Bulletin* aims to contribute to the development of fundamental and applied knowledge in the field of medical sciences, including clinical and preventive medicine, innovative medical technologies. The target audience includes medical researchers, clinicians, practitioners, health care providers, medical students and PhD researchers. Each issue focuses on several areas of medical research: Obstetrics and Gynecology; Otorhinolaryngology; Internal Medicine; Cardiology; Pediatrics; Dermatovenerology; Neurology; Oncology and Radiation Therapy; Radiation Diagnostics; Dentistry; Surgery; Anesthesiology and Resuscitation; Cardiovascular Surgery;

Public Health, Organization and Sociology of Health Care; Pathological Anatomy; Pathological Physiology; Forensic Medicine; Pharmacology, Clinical Pharmacology.

Particular attention is paid to regional aspects in the diagnostics and treatment of various diseases, as well as health care organization in the South of Russia.

The journal welcomes contributions from medical researchers and practitioners working in Russia and other countries. The Journal publishes articles in Russian and English. The most significant studies presented in Russian are translated into English. Articles submitted in English are published with Russian-language metadata.

## EDITORIAL TEAM

### Editor-in-chief

**Elvira A. Pocheshkhova** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

### Deputy editor-in-chief

**Sergey V. Sirak** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia).

### Guest editor

**Rinat A. Saleev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Dean of the Faculty of Dentistry, Professor of the Orthopedic Dentistry Department, Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

### Managing editor

**Lida K. Kovaleva** — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., of the Department of Histology and Embryology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

### Ethicist of scientific publications

**Tatyana A. Kovelina** — Dr. Sci. (Philos.), Prof., Head of the Department of Philosophy, Psychology and Pedagogy Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

### Medical statistician (biostatistician)

**Vladimir Ya. Zobenko** — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof. of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine; Assoc. Prof. of the Department of Human Physiology of Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

### Executive secretary

**Irina L. Cherednik** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

## EDITORIAL BOARD

### Clinical Medicine

**Tatyana M. Alekseeva** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Medical Education Institute, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

**Igor A. Anikin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of the External, Middle and Internal Ear Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia) [Otorhinolaryngology];

**Levon A. Ashrafyan** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Institute of Cancer Gynaecology and Breast Care “V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” (Moscow, Russia) [Obstetrics and Gynecology; Oncology and Radiation Therapy];

**Aleksandr F. Chernousov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1 of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Surgery]

**Mikhail L. Gordeev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of

Surgical Diseases, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Cardiovascular Surgery];

**Evgenia A. Durnovo** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia) [Dentistry];

**Lyubov A. Kharitonova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) [Paediatrics];

**Yury A. Kovalenko** — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Oncology; Surgery];

**Yuriy M. Lopatin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of the Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Cardiology];

# KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

**Vadim A. Mazurok** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

**Svetlana I. Malyavskaya** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) (Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, Researcher ID, PubMed) [Paediatrics];

**Nikolay N. Murashkin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology with the Laser Surgery Group, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases; Pediatrics]

**Vadim A. Popov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

**Aleksandr N. Sencha** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Visual Diagnostics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) [Radiation Diagnostics];

**Vitaliy V. Skibitskiy** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

## Preventive Medicine

**Anna V. Kontsevaya** — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine; Cardiology];

**Revaz I. Sepiashvili** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Honorary Professor, Kuban State Medical University, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Clinical Immunology and Allergology];

## Medical and Biological Sciences

**Ilya M. Bykov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Physiology; Biochemistry];

**Alexander P. Nadeev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University [Pathological Anatomy];

**Yuriy I. Pigolkin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Forensic Medicine];

**Tatyana A. Voronina** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Scientist, Outstanding Health Care Worker, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, V.V. Zakusov Scientific Institute of Pharmacology (Moscow, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology];

**Andrey L. Zefirov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, PubMed) [Pathological Physiology; Human and Animal Physiology];

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

**Nargiza I. Axmedjanova** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

**Natalya A. Bizunok** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

**Giorgio W. Canonica** — Dr. Sci. (Med.), Professor of Respiratory Medicine Humanitas University & Research Hospital (Rozzano-Milano, Italy);

**Frank A. Chervenak** — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Weill Medical College of the Cornell University (New York, USA);

**Friedhelm Diehl** — Professor, Head of Laboratory, Department of Ecotrophology, Fulda University of Applied Sciences (Fulda, Germany);

**Gian C. Di Renzo** — Prof., Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Care, University of Perugia (Perugia, Italy);

**Giovanni Monni** — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis of the A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

**Christoph Neumayer** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery of the Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

**Jaasur A. Rizaev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Professor of the Department of Public Health and Health Care, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

**Sergey P. Rubnikovich** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector of Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

**Philipp B. Schoettle** — Prof., Director of the Ortho Health Institute (Munich, Germany);

**Kakhramon E. Shomurodov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Vice-Rector for Research and Innovation of the Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan);

**Mikhail M. Zhadkevich** — Cand. Sci. (Med.), PhD, Cardiovascular Thoracic Responsible Surgeon on Duty at Self Regional Hospital, Greenwood, SC, Medical University of South Carolina (California, USA);

# KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

## EDITORIAL COUNCIL

### Chairman

**Sergey N. Alekseenko** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rector of Kuban State Medical University, Head of the Department of

Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology (Krasnodar, Russia) ([Public Health, Organization and Social Science in Medicine]);

### **Clinical Medicine**

**Khiyir T. Abdulkerimov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry, Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia) (Otorhinolaryngology);

ence and Rehabilitation Science, Head of V.A. Negovskiy Research Institute of General Resuscitation Science (Moscow, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

**Igor S. Bazin** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology [Oncology and Radiation Therapy];

**Irina I. Kutsenko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynaecology];

**Kirill O. Barbukhatty** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Cardiovascular Surgery];

**Konstantin M. Lomonosov** — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Dermatovenerology];

**Anatoliy T. Bykov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Sochi, Russia) [Internal Medicine];

**Aleksey G. Martov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Post-Graduate Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia) [Urology and Andrology];

**Eduard R. Charchyan** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

**Vladimir L. Medvedev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Urology and Andrology];

**Vladimir M. Durlshter** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgery No. 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Surgery];

**Grigoriy A. Penzhoyan** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynaecology];

**Tatyana V. Gayvoronskaya** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Dentistry; Pathological Physiology];

**Aleksey V. Pomortsev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Radiation Diagnostics; Obstetrics and Gynaecology];

**Natalya E. Ivanova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Department, A.L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (Branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre) (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

**Fedor V. Semenov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Otorhinolaryngology];

**Sergey G. Kanorskiy** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

**Yulia A. Stepanova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery and Surgical Technology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Surgery];

**Mikhail Yu. Kirov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anaesthesiology and Resuscitation Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

**Viktoriya A. Shashel** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Paediatrics];

**Artyem N. Kuzovlyev** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director of the Federal Scientific Clinical Centre of Resuscitation Sci-

**Natalia P. Teplyuk** — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the functions of an admission unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Dermatovenerology];

# KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

## Preventive Medicine

**Andrey N. Redko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

**Roman A. Khanferyan** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases and Allergology With a Course of Cosmetology; Prof., Department of Nursing Management, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

## Medical and Biological Sciences

**Valeriy A. Porodenko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

**Aleksandr A. Slavinskiy** — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

**Aleksey V. Smirnov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

**Igor A. Tolmachev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine].

# KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

<b>Journal publishing history:</b>	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
<b>Frequency:</b>	Bi-monthly
<b>DOI Prefix:</b>	10.25207
<b>ISSN</b>	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
<b>Mass media registration certificate:</b>	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
<b>The cost of one issue:</b>	Free price.
<b>Content distribution terms:</b>	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
<b>Advertising:</b>	The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the Kuban Scientific Medical Bulletin journal, located at < <a href="https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1">https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1</a> >. The editorial board takes all measures prescribed by law to publish legitimate and correct advertising.
<b>Founders:</b>	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
<b>Publisher:</b>	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
<b>Editorial office:</b>	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: <a href="mailto:kubmedvestnik@ksma.ru">kubmedvestnik@ksma.ru</a>
<b>Circulation:</b>	500 copies.
<b>Printing house:</b>	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
<b>Signed for printing:</b>	17 August 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

#### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Романенко А.Р., Сирак С.В., Шаманова З.К., Вережкина Ю.В., Быкова Н.И., Ленева В.Н., Арутюнов А.В.** Оценка эффективности комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом на основании индексной оценки состояния пародонта: экспериментальное рандомизированное неконтролируемое исследование ..... 18
- Габидуллина В.Р., Цициашвили А.М., Заборовский А.В., Островская И.Г., Гуревич К.Г.** Исследование эффективности различных схем назначения защищенных пенициллинов у пациентов после проведенной дентальной имплантации по иммуноспецифическим белкам смешанной слюны ..... 28
- Карпук Н.А., Рубникович С.П., Жильцов И.В., Мазур О.Ч., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П.** Клиническое значение патогенности соматических мутаций при лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости ..... 37
- Македонова Ю.А., Гаврикова Л.М., Дьяченко С.В., Дьяченко Д.Ю.** Эффективность этиотропной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим течением орального кандидоза: рандомизированное контролируемое клиническое исследование ..... 48
- Митронин А.В., Максимова М.Ю., Останина Д.А., Антонова О.А., Митронин Ю.А.** Оценка эффективности применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией ..... 61
- Шипиева У.А., Адамчик А.А., Гуцин А.А., Самхаев В.Н., Кириш К.Д., Адамчик М.В., Рисованная О.Н.** Клиническое обоснование применения предварительного термического воздействия на композит при лечении кариеса: рандомизированное клиническое исследование ..... 71

#### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Дурново Е.А., Тараканова В.А., Шахова М.А., Перетягин П.В., Дурново С.А.** Анализ функционального состояния микроциркуляторного русла в течении раневого процесса слизистой оболочки полости рта при применении двухволновой фотодинамической терапии: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование ..... 84

#### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Гуськов А.В., Машутин С.А., Олейников А.А., Зайнутдинов М.К., Клименко Е.А., Торопова Л.С.** Оценка эффективности использования оригинальных конструкций имедиат-протезов после множественного удаления зубов: клинические случаи ..... 96
- Текучева С.В., Базилян Э.А., Афанасьева Я.И., Постников М.А.** Комплексная оценка состояния зубочелюстной системы у пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава с использованием авторского протокола исследования: клинические случаи ..... 110

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

#### CLINICAL MEDICINE

- Alina R. Romanenko, Sergei V. Sirak, Zuhra K. Shamanova, Yuliya V. Verevkina, Natal'ya I. Bykova, Vadim N. Lenev, Armenak V. Arutyunov.** Efficacy evaluation of combination therapy in patients with generalized periodontitis according to the index estimation of periodontal status: experimental randomized single-arm study . . . . . 18
- Varvara R. Gabidullina, Alexander M. Tsitsiashvili, Andrey V. Zaborovsky, Irina G. Ostrovskaya, Konstantin G. Gurevich.** Efficacy of various regimens of inhibitor-protected penicillins on the basis of immunospecific mixed saliva proteins in patients after dental implantation: a randomized uncontrolled trial . . . . . 28
- Natalia A. Karpuk, Sergey P. Rubnikov, Ivan V. Zhyltsov, Oksana Ch. Mazur, Ivan Yu. Karpuk, Alena P. Mikhaleuka.** Clinical significance of pathogenicity of somatic mutations in oral leukoplakia: a prospective observational study . . . . . 37
- Yuliya A. Makedonova, Lyudmila M. Gavrikova, Svetlana V. Dyachenko, Denis Yu. Dyachenko.** Effectiveness of etiotropic therapy in patients with chronic recurrent oral candidiasis: a randomized controlled clinical trial . . . . . 48
- Alexander V. Mitronin, Marina Yu. Maksimova, Diana A. Ostanina, Olesya A. Antonova, Yuriy A. Mitronin.** Evaluating the efficacy of synbiotic mouthwash in patients with dyscirculatory encephalopathy: observational clinical study . . . . . 61
- Umukusum A. Shipieva, Anatoly A. Adamchik, Alexander A. Gushchin, Vladislav N. Samhaev, Ksenia D. Kirsh, Maria V. Adamchik, Olga N. Risovannaya.** Clinical justification for preliminary thermal exposure to composite in the treatment of caries . . . . . 71

#### BIOMEDICAL SCIENCES

- Evgeniya A. Durnovo, Valentina A. Tarakanova, Mariya A. Shakhova, Petr V. Peretyagin, Sof'ya A. Durnovo.** Examination of the microvasculature during wound process of the oral mucosa when using dual-wavelength photodynamic therapy: a pre-clinical experimental randomized study . . . . . 84

#### CLINICAL CASES

- Aleksandr V. Gus'kov, Sergei A. Mashutin, Aleksandr A. Oleinikov, Mikail K. Zainutdinov, Evgeniya A. Klimenko, Lyudmila S. Toropova.** Evaluating the effectiveness of the original designs of immediate-prostheses after multiple tooth extraction: clinical cases . . . . . 96
- Svetlana V. Tekucheva, Ernest A. Bazikyan, Yana I. Afanasyeva, Mikhail A. Postnikov.** Copyright research protocol for comprehensive assessment of the dento-alveolar complex in patients with temporomandibular joint disorders: clinical cases . . . . . 110

## Уважаемые читатели!

В тематическом номере журнала мы подготовили статьи, в которых представлены научные исследования по специальности «стоматология», имеющие значение для практического здравоохранения. Во всем мире около 3,5 миллиарда человек страдают заболеваниями полости рта — из доклада ВОЗ за 2022 год<sup>1</sup>. Современные достижения в стоматологии могут в значительной степени предотвратить многие стоматологические патологии, которые представляют собой серьезное бремя для здоровья и затрагивают людей на протяжении всей их жизни, вызывая боль, дискомфорт, дефекты и даже смерть. Соответственно, возникает необходимость пересмотра существующих подходов к профилактике и лечению стоматологических нозологий. Для повышения качества жизни, связанного с болезнями полости рта, формируются многопрофильные клиники, оказывающие высококвалифицированную помощь широкого спектра действия, что, в свою очередь, повышает степень эффективности лечения.

Нелеченый кариес (разрушение зубов) на постоянных зубах являлся наиболее распространенным заболеванием в период пандемии за 2019 год (COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 года). Распространенность основных заболеваний полости рта продолжает увеличиваться во всем мире, и нередко это напрямую обусловлено постоянно изменяющимися условиями жизни людей. Все чаще кариес у разных групп населения мира и нашей страны связывают с пониженным содержанием фтора в водоснабжении. Этиология возникновения кариеса различна, но к числу современных факторов можно отнести неправильное использование средств для самостоятельной повседневной чистки (несоблюдение количества, качества, временной экспозиции, техник и показаний к применению зубных паст, гелей, ополаскивателей, средств для домашнего отбеливания). Доступность и распространенность продуктов и напитков с высоким содержанием сахара, а также употребление консервантов, стабилизаторов, красителей в составе снеков приводят к увеличению процента возникновения и тяжести течения стоматологических проблем, а еще отмечено «омоложение» некоторых тяжелых нозологий, т.е. их возникновение в достаточно молодом возрасте. Отсутствие осведомленности покупателей о входящих в состав тех или иных продуктов вредных веществах (зачастую из-за сложности их обозначений на этикетках) не настораживает население. Также отсутствие массовой санпросветработы о необходимости проведения профессиональной гигиены полости рта 1 раз в полгода, а иногда и 1 раз в 3 месяца способствует увеличению индексов распространенности и интенсивности кариеса, несмотря на обилие стоматологических клиник и услуг. К современным факторам хочется отнести и злоупотреб-

ление гаджетами, так как их излучение ведет к ослаблению общего иммунитета и местного иммунитета полости рта, что также предрасполагает к возникновению кариеса. Рост числа ЛОР-патологий на фоне ослабления иммунитета, повышения аллергизации населения приводит к нарушению носового дыхания, а компенсаторное ротовое дыхание способствует пересыханию слизистых оболочек, что нарушает омовение слюной зубов, соответственно, вызывает рост числа патогенных бактерий и формирует устойчивые биопленки, которые вызывают различные стоматологические болезни.

В последнее время отмечается рост числа воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, распространенность которых составляет от 3 до 30%. Изменения слизистой оболочки полости рта современные врачи-стоматологи считают взаимосвязанными с соматическими нарушениями, проявлениями вирусных, грибковых, специфических инфекций, алиментарных, лекарственных и других аллергий, а также токсических и аллергических реакций, вызванных веществами, используемыми в различных ортопедических конструкциях и стоматологических материалах. Многочисленные исследования подтверждают и обратную связь, когда заболевания слизистой оболочки полости рта могут отрицательно влиять на функции органов и систем организма. Не уступают в росте среди стоматологической патологии и воспалительные заболевания пародонта, привлекая все большее внимание врачей. Распространенность этого заболевания высока и достигает 85–98%. Факторы риска играют важную клиническую роль в развитии и прогрессировании заболеваний тканей пародонта. По последним данным, роль генетических и эпигенетических аспектов, а также образа жизни и факторов окружающей среды, которые вместе влияют на состав бактериальной микробиоты в поддесневом налете и воспалительный иммунный ответ хозяина, дает возможность посмотреть на лечение и профилактику воспалительных заболеваний пародонта под другим углом в клинической практике врача-стоматолога и повысить качество жизни пациентов с данной патологией.

Резолюция о гигиене полости рта, принятая в 2021 г. на семьдесят четвертой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, перемещает основной вектор с традиционного подхода (ориентированного на лечение патологий) к профилактическому. Такие изменения в сторону профилактических мероприятий окажут содействие охране здоровья полости рта в семье, школе и на рабочем месте. Это дает возможность оказывать своевременную, комплексную и высококвалифицированную помощь в рамках системы первичной медико-санитарной помощи. Стоматологическая помощь станет неотъемлемой частью программ

<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения. Охрана здоровья полости рта. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>

по борьбе с неинфекционными заболеваниями, и оказание услуг по охране здоровья полости рта будет предусмотрено в рамках программ по обеспечению всеобщего доступа к услугам здравоохранения.

Исследования, рассматривающие вопрос выбора схемы назначения антибиотика при дентальной имплантации, в настоящее время вызывают все больший интерес в клинической стоматологии. В.Р. Габидуллина и соавт. проводят сравнительную оценку однократной и пролонгированной схем приема амоксициллина/клавуланата после дентальной имплантации по показателям неспецифического иммунитета в смешанной слюне. По результатам проведенного клинико-экспериментального рандомизированного исследования у пациентов пролонгированной схемы приема такие показатели слюны, как иммуноглобулины G и M, активность слюнной  $\alpha$ -амилазы, не показали достоверных различий между группами, однако показали тенденцию к более сильному увеличению количества указанных иммуноглобулинов в слюне пациентов 1-й группы. Наиболее значимая разница была получена по показателю иммуноглобулина A, количество которого значимо меньше было в группе пролонгированного приема антибиотика ( $p = 0,06$ ).

Ученые Белоруссии Н. А. Карпук, С. П. Рубникович и соавт. поднимают актуальный вопрос заболеваний слизистой оболочки полости рта. Клинико-лабораторное исследование было направлено на определение значения патогенности соматических мутаций при лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости. Выявленные в ходе исследования патогенные и вероятно патогенные варианты генов *TP53*, *KRAS*, *APC*, *NRAS* и *BRAF* как поодиночке, так и в сочетаниях с высокой вероятностью (отношение рисков 3000–11 000) ассоциированы с развитием лейкоплакии с дисплазией эпителия 1-й степени, что позволяет предположить, что один и тот же гистотип дисплазии слизистой оболочки ротовой полости может развиваться под воздействием различных мутаций. Это особо актуально в связи с увеличением количества больных с рецидивирующим течением грибкового поражения полости рта и поиском эффективного лечения орального кандидоза.

Ю. А. Македонова и соавт. провели исследование эффективности этиотропной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим течением орального кандидоза. Наиболее распространенным возбудителем хронических рецидивирующих форм орального кандидоза является *C. albicans* (69,6%), затем следуют виды *C. non-albicans* — *C. krusei* (10,7%), *C. tropicalis* (10,7%) и *C. glabrata* (8,9%). В исследовании была подтверждена эффективность этиотропной терапии хронического орального кандидоза, осложненного рецидивирующим течением, вориконазолом, особенно при выявлении *C. non-albicans* или не чувствительных к флуконазолу и итраконазолу *C. albicans*, а также в отсутствие возможности идентификации возбудителя.

А. В. Митронин и соавт. в наблюдательном клиническом исследовании приоритетным направлением медицинской науки и практики определяют профилактику стоматологических заболеваний у пациентов с соматической пато-

логией. Проведенный сравнительный анализ показал эффективность применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом. Выявлено улучшение гигиенического статуса и состояния тканей пародонта. Установлено увеличение скорости саливации в 1,2 раза, снижение значений pH ротовой жидкости до слабощелочных значений, уменьшение активности щелочной фосфатазы в 1,4 раза, лактатдегидрогеназы в 1,5 раза, аминотрансфераз в 1,3 раза и D-димера в 1,2 раза. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения ополаскивателя для полости рта в качестве дополнительного средства для индивидуальной гигиены. Применение ополаскивателя, содержащего синбиотический комплекс, необходимо включать в ежедневный протокол гигиенического ухода за полостью рта пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией.

А. Р. Романенко и С. В. Сирак и соавт. поднимают актуальный вопрос комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом на основании индексной оценки состояния пародонта. У каждого пациента анализировалась эффективность лечения в смежных сегментах полости рта (дизайн с разделенным ртом): определяли глубину клинического кармана, потерю прикрепления десны и кровотечение при зондировании. Также использовали рентгенологический индекс (X-ray index) для оценки состояния костной структуры и упрощенный индекс гигиены полости рта (ОИ-S, J. C. Green, J. R. Vermillion, 1964). Анализируя полученные данные, исследователи спустя 12 месяцев после лечения определили, что дополнительное назначение разработанного фармакотерапевтического комплекса способствовало быстрому купированию воспалительного процесса в тканях пародонта, обеспечивало стойкий результат лечения и длительную ремиссию.

В статье У. А. Шипиевой и соавт. описан разработанный алгоритм лечения кариеса с использованием предварительного нагревания композитного реставрационного материала в специализированной печи, что увеличивает эффективность лечения кариеса за счет повышения качества показателей краевого прилегания композитных реставраций к стенкам зуба.

Заживление открытых ран в полости рта сопровождается инфицированием и постоянной травматизацией, приводящей к нарушению кровоснабжения тканей, недостаточной трофической поддержке и обеспечению малым объемом кислорода возрастающих пролиферативных процессов. Е. А. Дурново и соавт. провели анализ функционального состояния микроциркуляторного русла в течении раневого процесса слизистой оболочки полости рта при применении двухволновой фотодинамической терапии и установили, что она оказывает положительное влияние на восстановление функционального состояния микроциркуляторного русла тканей раневой поверхности. Полученные данные позволяют считать, что использование двухволновой фотодинамической терапии представляется перспективным методом в аспекте восстановления функционального состояния микроциркуляторного русла тканей при травмах слизистой оболочки полости рта.

В настоящее время реабилитация пациентов с хроническими заболеваниями пародонта, приводящими к множественной утрате зубов, является достаточно актуальной и востребованной в клинической стоматологии. А. В. Гуськов и соавт. представили результаты своих исследований эффективности использования оригинальных конструкций имедиат-протезов после множественного удаления зубов. Исходя из результатов наблюдений на этапах ортопедического лечения, было установлено, что при применении имедиат-протезов, изготовленных с помощью технологий 3D-моделирования и печати, достигался нормальный ход заживления после удаления зубов с нормализацией микроциркуляторных параметров в области операционных ран. При применении комбинированных конструкций протезов заживление послеоперационных ран также протекало благоприятно, однако отмечались застойные явления в микроциркуляторном русле.

В статье С. В. Текучева и соавт. представлены клинические случаи двух пациентов с аномалиями окклюзии, ассоциированными с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. Пациентам провели комплексное морфофункциональное исследование зубочелюстной системы в соответствии с запатентованным авторами алгоритмом диагностики. Предложенный авторами ал-

горитм морфофункциональной диагностики зубочелюстной системы пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава, объединяющий клинические, антропометрические, лучевые и функциональные методы обследования, позволяет учесть большинство особенностей зубочелюстной системы пациентов для постановки основного диагноза, составить персонализированный протокол лечения таких групп пациентов, что было продемонстрировано на представленных в статье клинических примерах.

В заключение хотелось бы обозначить, что статьи, представленные в данном монотематическом выпуске, посвящены самым актуальным направлениям современной стоматологии. Ученые ведущих стоматологических школ России и Республики Беларусь представили научно-исследовательские работы по разным тематикам. Многие вопросы в статьях станут интересны для дальнейшего научного изучения, а также будут полезны в клинической стоматологии.

*Ответственный редактор выпуска  
профессор Р. А. Салеев*

## Dear readers!

The present thematic issue of *Kuban Scientific Medical Bulletin* features research studies in the field of dentistry and dental care. According to the WHO report 2022, about 3.5 billion people suffer from oral diseases globally<sup>1</sup>. Modern advances in dentistry contribute to the prevention of dental pathologies, which pose a significant health threat and affect people's quality of life, causing pain, discomfort, aesthetic defects and even death. These factors substantiate the need to revise existing approaches to the prevention and treatment of dental conditions, including by establishment of multidisciplinary clinics

to implement holistic patient management strategies and ensure high treatment effectiveness.

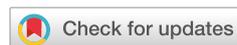
Researchers from leading dental schools in Russia and the Republic of Belarus have presented their research papers on topical areas of modern dentistry. The issues discussed on the pages of this thematic issue form the basis for further in-depth investigations and further advancement of clinical dentistry.

*Guest Editor  
Professor R. A. Saleev*

<sup>1</sup> World Health Organization. *Oral health*. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-18-27>

УДК: 616.314.17-002.4



## Оценка эффективности комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом на основании индексной оценки состояния пародонта: экспериментальное рандомизированное неконтролируемое исследование

А.Р. Романенко<sup>1</sup>, С.В. Сирак<sup>1</sup>, З.К. Шаманова<sup>2</sup>, Ю.В. Вережкина<sup>2</sup>, Н.И. Быкова<sup>2</sup>, В.Н. Ленев<sup>1</sup>, А.В. Арутюнов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Лечение и профилактика воспалительных заболеваний пародонта представляет собой весьма значимую общемедицинскую и социальную проблему, которая остается актуальной, поскольку определяется значительной распространенностью пародонтита среди населения, сопровождается потерей зубов и отрицательным влиянием пародонтальных очагов инфекции на организм в целом. Хронический генерализованный пародонтит тяжело поддается лечению, возможно лишь достижение периодов ремиссии. Поэтому разработка дальнейших путей совершенствования методов лечения воспалительно-дистрофических поражений тканей пародонтального комплекса при хроническом генерализованном пародонтите имеет большое теоретическое и практическое значение. **Цель исследования** — индексная оценка эффективности лечения больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. **Методы.** Проведено экспериментальное рандомизированное неконтролируемое исследование 204 пациентов с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести». Осмотр пациентов и анализ данных осуществлялся на базе кафедры стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на базе кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2021–2022 гг. В исследование включали пациентов в возрасте от 35 до 65 лет с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести». До исследования не были допущены пациенты с соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Пациентов случайным образом (метод «конвертов») распределяли в 3 группы. 1-й группе была показана терапия традиционными методами. 2-й группе — терапия традиционными методами и назначение витамина D (Аквдетрим® в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки под контролем уровня витамина D в крови). 3-й группе — терапия традиционными методами и назначение разработанного фармакотерапевтического комплекса, который включал витамин D (Аквдетрим® в дозе 5000 МЕ, 1 раз в сутки), витамин А (ретинола ацетат раствор в масле 3,44% в дозе 50 000 МЕ через 15 минут после еды утром) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол® в дозе 125 мг 2 раза в сутки). У каждого пациента анализировалась эффективность лечения в смежных сегментах полости рта (дизайн с разделенным ртом): определяли глубину клинического кармана, потерю прикрепления десны и кровотечение при зондировании. Также использовали рентгенологический индекс для оценки состояния костной структуры и упрощенный индекс гигиены полости рта. Представленные индексы определяли до лечения и через 1 и 12 месяцев после его окончания. Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программ вариационной статистики Excel Microsoft Office 2016 (Microsoft, США). **Результаты.** Анализируя полученные данные, следует отметить, что непосредственные клинические результаты (через 1 месяц) комплексной терапии у пациентов всех трех групп оказались примерно идентичными. Однако степень эффективности лечебных мероприятий в долгосрочном периоде (12 месяцев) оказалась различной, о чем свидетельствовала динамика индексных показателей. Только у больных 3-й группы полное осуществление фармакотерапевтических мероприятий в рамках комплексного лечения пародонтита обеспечивало стабильный лечебный эффект на протяжении всего срока наблюдения. **Заключение.** Полученные спустя 12 месяцев после лечения данные свидетельствуют о том, что дополнительное назначение разработанного фармакотерапевтического комплекса способствовало быстрому купированию воспалительного процесса в тканях пародонта, обеспечивало стойкий результат лечения и длительную ремиссию.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический генерализованный пародонтит, пародонтальные индексы, комплексное лечение, рецидив, фармакотерапевтический комплекс

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Романенко А.Р., Сирак С.В., Шаманова З.К., Вережкина Ю.В., Быкова Н.И., Ленев В.Н., Арутюнов А.В. Оценка эффективности комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом на основании индексной оценки состояния пародонта: экспериментальное рандомизированное неконтролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2023;30(4):18–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-18-27>

© Романенко А.Р., Сирак С.В., Шаманова З.К., Вережкина Ю.В., Быкова Н.И., Ленев В.Н., Арутюнов А.В., 2023

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Сирак С. В. является заместителем главного редактора журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия), протокол № 57 от 29.11.2017 г.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** А. Р. Романенко, С. В. Сирак, З. К. Шаманова, Ю. В. Веревкина, Н. И. Быкова, В. Н. Ленеv, А. В. Арутюнов — разработка концепции и дизайна исследования; А. Р. Романенко, С. В. Сирак, З. К. Шаманова, Ю. В. Веревкина, Н. И. Быкова, В. Н. Ленеv — сбор данных; С. В. Сирак, З. К. Шаманова, Н. И. Быкова, А. В. Арутюнов — анализ и интерпретация результатов; А. Р. Романенко, С. В. Сирак, З. К. Шаманова, Ю. В. Веревкина, Н. И. Быкова — обзор литературы, проведение статистического анализа; С. В. Сирак, А. В. Арутюнов — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А. Р. Романенко, З. К. Шаманова, Ю. В. Веревкина, Н. И. Быкова, В. Н. Ленеv — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Сирак Сергей Владимирович; e-mail: sergejsirak@yandex.ru; ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия

Получена: 30.01.2023 / Получена после доработки: 29.05.2023 / Принята к публикации: 10.07.2023

## Efficacy Evaluation of Combination Therapy in Patients with Generalized Periodontitis According to the Index Estimation of Periodontal Status: Experimental Randomized Single-Arm Study

*Alina R. Romanenko<sup>1</sup>, Sergei V. Sirak<sup>1</sup>, Zuhra K. Shamanova<sup>2</sup>, Yuliya V. Verevkina<sup>2</sup>, Natal'ya I. Bykova<sup>2</sup>, Vadim N. Lenev<sup>1</sup>, Armenak V. Arutyunov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Treatment and prevention of inflammatory periodontal diseases represent a serious general medical and social problem, which remains relevant due to the significant prevalence of periodontitis among the population, as well as the associated loss of teeth and the negative impact of periodontal foci of infection on the body as a whole. Chronic generalized periodontitis is difficult to treat: it is only possible to achieve periods of remission. Therefore, it is of great theoretical and practical importance to develop further ways to improve methods for treating inflammatory-dystrophic damage of periodontal tissues in chronic generalized periodontitis. **Objective.** To perform an index estimation of treatment efficacy in patients with moderately severe chronic generalized periodontitis. **Methods.** An experimental randomized single-arm study was conducted examining 204 patients diagnosed with moderately severe chronic generalized periodontitis. Patient examination and data analysis were carried out at the Dentistry Department of the Stavropol State Medical University and the Department for General Practice Dentistry of the Kuban State Medical University in 2021–2022. The study included patients aged 35 to 65 years diagnosed with moderately severe chronic generalized periodontitis. Patients with somatic diseases in the decompensation stage were not eligible for the study. The patients were randomly divided into three groups (closed-envelope method). Group 1 was treated using conventional methods. As well as conventional therapy, Group 2 was prescribed vitamin D (Aquadetrim® at a dose of 5000 IU once per day while monitoring vitamin D blood level). The third group of patients was prescribed conventional therapy along with the developed pharmacotherapy, which included vitamin D (Aquadetrim® at a dose of 5000 IU once per day), vitamin A (3.44% oil solution of retinol acetate at a dose of 50 000 IU, 15 min after a morning meal), and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine (Mexidol® at a dose of 125 mg twice a day). In each patient, the treatment efficacy was analyzed in adjacent oral cavity segments (split-mouth design) according to clinical pocket depth, attachment loss, and bleeding on probing. Also, the authors used the X-ray index to assess the condition of osseous structures and the simplified oral hygiene index. The specified indices were estimated prior to treatment and at one and 12 months following treatment. The statistical analysis of study results was performed using Excel Microsoft Office 2016 (Microsoft, USA). **Results.** The obtained data indicate that the immediate clinical outcomes (after one month) of combination therapy in patients from all three groups were approximately the same. However, the efficacy of treatment measures in the long-term period (12 months) was different, as evidenced by the dynamics of index values. Only in Group 3 patients, the full implementation of pharmacotherapeutic measures as part of the combination therapy of periodontitis ensured a stable therapeutic effect throughout the entire period of observation. **Conclusion.** The data obtained 12 months following treatment indicate that the additional prescription of the developed pharmacotherapy contributed to prompt inflammation relief in periodontal tissues, providing a stable treatment outcome and long-term remission.

**KEYWORDS:** chronic generalized periodontitis, periodontal indices, combination therapy, relapse, pharmacotherapy

**FOR CITATION:** Romanenko A.R., Sirak S.V., Shamanova Z.K., Verevkina Yu.V., Bykova N.I., Lenev V.N., Arutyunov A.V. Efficacy evaluation of combination therapy in patients with generalized periodontitis according to the index estimation of periodontal status: experimental randomized single-arm study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(4):18–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-18-27>

**CONFLICT OF INTEREST:** One of the authors (Prof. Sirak, Dr. Sci. (Med.)) is the deputy editor-in-chief of the *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

**FUNDING:** no funding support was obtained for the research.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS:** The study complies with the Helsinki Declaration standards and is approved by the Independent Committee for Ethics (Minutes No. 57 as of November 29, 2017) of the Kuban State Medical University (Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, Russia).

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** A.R. Romanenko, S.V. Sirak, Z.K. Shamanova, Yu.V. Verevkina, N.I. Bykova, V.N. Lenev, A.V. Arutyunov — concept formulation and study design; A.R. Romanenko, S.V. Sirak, Z.K. Shamanova, Yu.V. Verevkina, N.I. Bykova, V.N. Lenev — data collection; Sirak S.V., Shamanova Z.K., Bykova N.I., Arutyunov A.V. — analysis and interpretation of the obtained results; A.R. Romanenko, S.V. Sirak, Z.K. Shamanova, Yu.V. Verevkina, N.I. Bykova — literature review and statistical analysis; S.V. Sirak, A.V. Arutyunov — drafting of the manuscript and preparation of its final version; A.R. Romanenko, Z.K. Shamanova, Yu.V. Verevkina, N.I. Bykova, V.N. Lenev — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Sergei V. Sirak; e-mail: sergejsirak@yandex.ru; Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

**Received:** 30.01.2023/ **Revised:** 29.05.2023/**Accepted:** 10.07.2023

## ВВЕДЕНИЕ

План комплексной терапии больных с хроническим пародонтитом включает консервативные и оперативные методы [1–3], но вне зависимости от выбранной стратегии основной акцент должен быть направлен на ликвидацию главного этиологического фактора — бактериальной биопленки [4–6]. Традиционно используемая стоматологами терапия хронического генерализованного пародонтита включает снятие над- и поддесневых зубных отложений, закрытый (при глубине менее 5 мм) и открытый (при глубине более 5 мм) кюретаж патологических карманов с удалением грануляций, промывание карманов растворами антисептиков, противомикробную и противовоспалительную терапию, проводимую как локально (пленки, гели, лечебные повязки), так и системно [6–8]. Ортопедические мероприятия чаще всего направлены на достижение артикуляционного равновесия, функциональное избирательное пришлифовывание, шинирование зубов, восстановление жевательной эффективности, однако на успех лечения в наибольшей степени влияют терапевтические мероприятия [8–10]. В основе терапевтического медикаментозного лечения пародонтита лежит использование антисептиков в виде ротовых ванночек, аппликаций и ирригаций, противовоспалительных и антибактериальных препаратов [8–10]. Нельзя недооценивать роль иммунной защиты организма в условиях хронической сенсibilизации при наличии в пародонте очага микробной инфекции, что требует дополнительных мер по усилению иммунитета, в том числе медикаментозными методами [14, 15]. В последние годы получены данные о высокой эффективности фотодинамической терапии [16, 17], озона [18], а также фармакотерапевтических комплексов, содержащих микроэлементы, витамины и антиоксиданты [19, 20]. Несмотря на многообразие способов лечения и большой выбор фармакотерапевтических методик, показаний к выбору того или иного их вида недостаточно.

**Цель исследования** — индексная оценка эффективности лечения больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну клинического экспериментального рандомизированного неконтролируемого исследова-

ования. В исследование включены 204 пациента с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести», которые были случайным образом разделены на 3 группы.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Возраст от 35 до 65 лет, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, наличие добровольного информированного согласия.

#### Критерии невключения

Возраст до 35 и старше 65 лет, наличие онкологических заболеваний, заболеваний в стадии декомпенсации, неврологические и психиатрические заболевания, отягощенный аллергологический анамнез.

#### Критерии исключения

Отказ от дальнейшего участия в исследовании, отказ от выполнения врачебных рекомендаций.

### Условия проведения исследования

Пациенты наблюдались на базе кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России) и на базе кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Куб ГМУ Минздрава России).

### Продолжительность исследования

Период проведения исследования: с сентября 2021 по сентябрь 2022 года.

### Медицинские вмешательства

Отбор участников включал в себя осмотр полости рта врачом-стоматологом для оценки пародонтального статуса пациента. Выполнялся сбор анамнеза для исключения противопоказаний со стороны общего здоровья. Всем пациентам было рекомендовано сдать общий анализ крови и анализ для определения уровня витамина D в крови. Выполнялось рентгенологическое исследование — обзорная рентгенография.

1-й группе больных провели лечение только традиционными методами, основу которых составили: профессиональная гигиена полости рта с удалением всех над- и поддесневых зубных отложений, кюретаж, промывание пародонтальных карманов растворами антисептиков (0,05% раствор мирамистина), наложение пародонтальных лечебных повязок с метронидазолом (Periodontal Pack, Сое Pack, Voco Pack, Septo Pack), пленок «Диплендента», проведение противомикробной и противовоспалительной терапии (макролиды в комбинации с противопаразитными препаратами) до исчезновения симптомов воспаления.

2-й группе больных дополнительно к описанным выше традиционным методам терапии назначали витамин D (Аквдетрим® в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки в течение месяца под контролем уровня витамина D в крови).

3-ю группу составили пациенты, которым дополнительно к традиционной терапии (идентичной 1-й и 2-й группам) назначали разработанный фармакотерапевтический комплекс, который включал витамины D (Аквдетрим® в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки 1 месяц), А (ретинола ацетат раствор в масле 3,44% в дозе 50000 МЕ через 15 минут после еды утром 1 месяц) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол® в дозе 125 мг 2 раза в сутки 1 месяц).

## Исходы исследования

### Основной исход исследования

Анализ эффективности комбинированной терапии пародонта на основании индексной оценки выраженности патологических изменений в тканях пародонта с использованием пародонтального и гингивального индексов, рентгенологического индекса для оценки состояния костной структуры пародонта в отдаленные сроки (12 месяцев).

### Дополнительные исходы исследования

Не предусмотрены.

### Методы регистрации исходов

Определяя пародонтальный индекс (PI, A. Russel, 1956), оценивали состояние пародонта у каждого зуба. Во внимание принимались степень воспаления, подвижность зубов, глубина пародонтального кармана. Затем высчитывался средний индекс для всех зубов (баллы). При определении гингивального индекса (GI, H. Loe and J. Silness, 1967) осматривали десну в области следующих зубов: 16, 12, 24, 44, 32, 36. Оценивали состояние десны в области каждого зуба на четырех участках: дистальном, медиальном, в центре вестибулярного отдела, в центре язычного отдела. Исследование проводилось визуально и с помощью пародонтального пуговчатого зонда. Вычисляли среднее значение баллов для каждого зуба, затем суммировали значения для всех зубов и делили на количество обследуемых зубов.

Для определения индекса гигиены полости рта (ОНИ-S, J. C. Green, J. R. Vermillion, 1964) исследовали щечную поверхность 16 и 26, губную поверхность 11 и 31, язычную поверхность 36 и 46 зубов, перемещая кончик зонда от режущего края в направлении десны. Оценивали наличие налета (окрашивали вышеназванные поверхности раствором Люголя) и зубного камня у каждого зуба в баллах.

Для определения рентгенологического индекса (X-ray index) делали обзорную рентгенограмму, далее методом наложения градуированной сетки (эталона) на рентгенограмму оценивали степень деструкции костной ткани в области каждого зуба в баллах.

Искажающими факторами, способными влиять на эффективность проводимой терапии и определяемые индексы, являются особенности амбулаторного приема пациента, когда врач не может проконтролировать ответственность приема антибактериальных препаратов, рекомендованного фармакологического комплекса, а также использования местных антисептиков и качество индивидуальной гигиены полости рта пациентами после проведения профессиональной гигиены и кюретажа.

## Рандомизация

Выборка пациентов для исследования формировалась последовательным методом. Каждому пациенту при включении его в исследование присваивался номер группы в соответствии с тем, каким по счету он обратился за медицинской помощью. После набора для 1-й, 2-й и 3-й групп по 65 пациентов остальные пациенты были отнесены в 3-ю группу: таким образом все пациенты были разделены на 3 группы: группа № 1 ( $n = 65$ , возраст от 39 до 65 лет, 29 мужчин, 36 женщин), группа № 2 ( $n = 65$ , возраст от 35 до 62 лет, 32 мужчины, 33 женщины), группа № 3 ( $n = 74$ , возраст от 36 до 65 лет, 39 женщин, 35 мужчин).

## Обеспечение анонимности данных

Авторы исследования при получении и дальнейшей обработке первичных данных пациентов проводили обезличивание и устранение локализации, если таковая имелась. Вводился новый ключевой код для параметров пациентов в случае исследования, без оглашения привязки кода к персональным данным.

## Статистические процедуры

### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

### Статистические методы

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программ вариационной статистики Excel Microsoft Office 2016 (Microsoft, США), нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова, дисперсионный анализ с помощью критерия Фишера, при сравнении средних  $t$ -критерий Стьюдента для независимых измерений и критерий Ньюмена — Кейлса для парных измерений. Динамику изучаемых индексов на фоне лечения оценивали как в абсолютных единицах (баллах) в виде среднего значения и его ошибки ( $M \pm m$ ), так и в процентах по отношению к исходному уровню. Доли сравнивали с помощью критерия хи-квадрат для четырех или произвольной таблиц. Статистически значимые различия считали при уровне ошибки  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Формирование выборки проведено в соответствии с критериями включения и невключения. Для проведения исследования были сформированы 3 группы. В 1-ю груп-

пу вошли 65 пациентов. Во 2-ю группу вошли 65 пациентов. В 3-ю группу вошли 74 пациента. Все пациенты дошли до конца наблюдения (рис. 1).

### Характеристики выборки (групп) исследования

Все пациенты были разделены на 3 группы: группа № 1 ( $n = 65$ , возраст от 39 до 65 лет, 29 мужчин, 36 женщин). Средний возраст  $51,20 \pm 1,04$  года, гипотеза о нормальности не отклоняется ( $p = 0,134$ ). Группа № 2 ( $n = 65$ , возрасте от 35 до 62 лет, 32 мужчины, 33 женщины). Средний возраст  $49,80 \pm 2,30$  года, гипотеза о нормальности не отклоняется ( $p = 0,551$ ). Группа № 3 ( $n = 74$ , возраст от 36 до 65 лет, 39 женщин, 35 мужчин). Средний возраст  $54,40 \pm 1,02$  года, гипотеза о нормальности не отклоняется ( $p = 0,227$ ). Дисперсионный анализ не выявил статистически значимого различия среднего возраста среди трех групп ( $p = 0,148$  по критерию Фишера). Парное сравнение по возрасту между группами (для 1-й и 2-й групп  $p = 0,518$ , для 1-й и 3-й групп  $p = 0,112$ , для 2-й и 3-й групп  $p = 0,093$ ) также показало статистическую незначимость различий средних значений. По возрасту группы были сопоставимы.

Сравнивали доли мужчин и женщин в группах. Анализ многопольных таблиц по критерию хи-квадрат не выявил статистически значимого различия долей мужчин и женщин в группах ( $p = 0,870$ ). Парное сравнение по полу между группами (для 1-й и 2-й групп  $p = 0,599$ , для 1-й и 3-й групп  $p = 0,752$ , для 2-й и 3-й групп  $p = 0,820$ ) также показало статистическую незначимость различий долей. По полу группы были сопоставимы.

### Основной результат исследования

Исходное состояние пародонта у больных сравниваемых групп практически не различалось. В результате применения различных схем комплексного лечения у обследованных всех групп отмечалось улучшение клинического состояния пародонта. Однако степень эффективности лечебных мероприятий оказалась различной, о чем свидетельствовала динамика индексных показателей.

До лечения не выявлено статистически значимой разницы для пародонтального индекса больных в сравниваемых группах (дисперсионный анализ и парное сравнение показали значения  $p > 0,05$ ). После начала проведения терапии ХГП в исследуемых группах выявлены определенные различия: наибольшее снижение показателя индекса

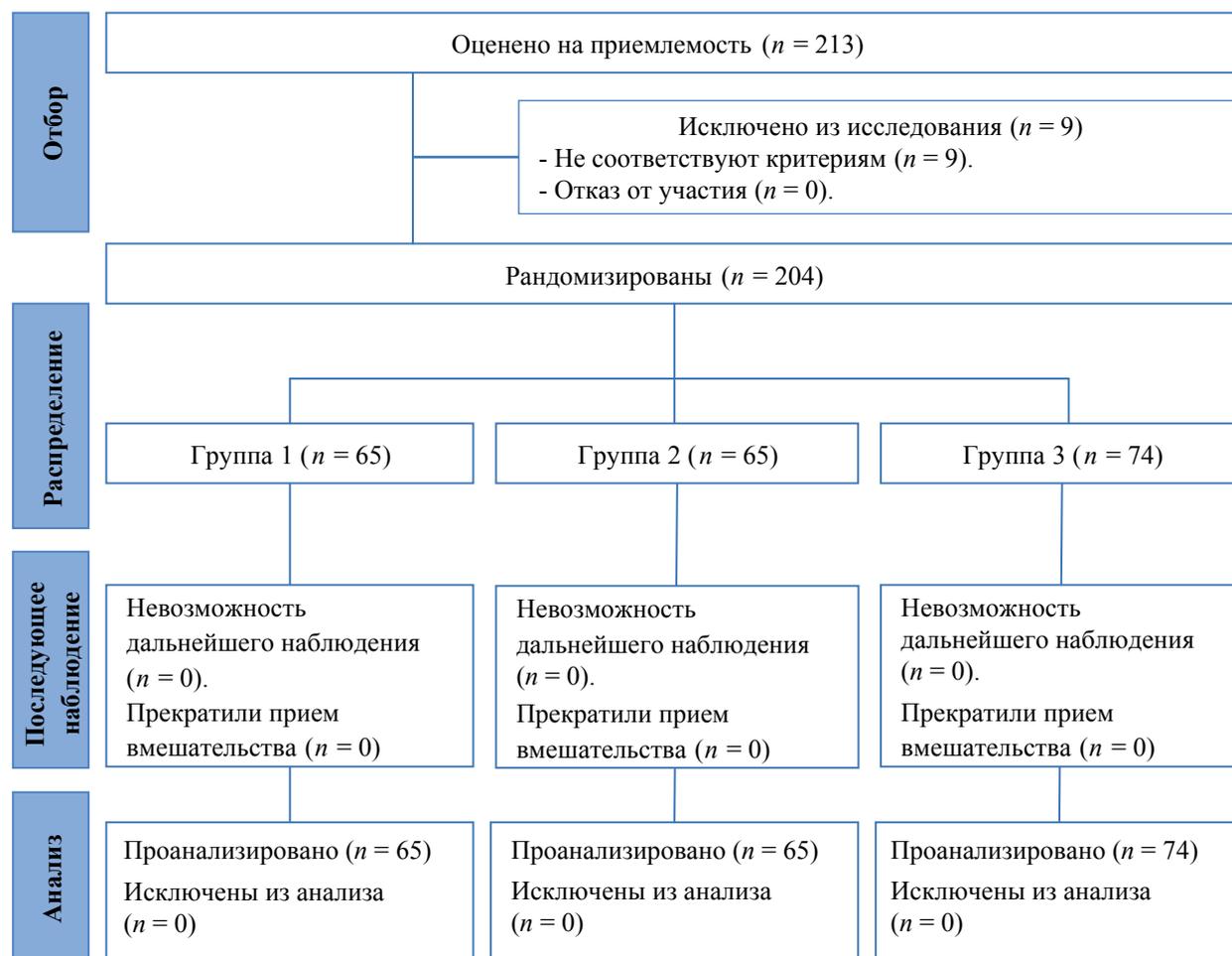


Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT).

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note: The block diagram was created by the authors (as per CONSORT recommendations).

PI, соответствующее низкой интенсивности воспаления, зарегистрировано у больных 3-й группы ( $3,14 \pm 0,62$  балла), что оказалось статистически значимо меньше значений показателей индекса больных 1-й группы со значением индекса  $5,48 \pm 0,56$  балла ( $p = 0,025$ ) и 2-й группы со значением индекса  $5,24 \pm 0,58$  балла ( $p = 0,018$ ), а также меньше значений индекса в 3-й группе до лечения, равного  $5,56 \pm 0,57$  балла ( $p = 0,020$ ). Сравнение величины PI в контрольной группе 1 и у больных 2-й группы не выявило статистически значимой разницы ( $p = 0,435$ ). Это свидетельствует о значительной редукции воспалительного процесса в тканях пародонта после начала терапии именно у больных 3-й группы (рис. 2).

Значимых различий в уровне X-ray index между 1-й и 2-й группами не выявлено ни до, ни после лечения ( $p > 0,05$ ). Однако у пациентов 3-й группы после лечения имелся значимый прирост этого индекса с  $0,499 \pm 0,055$  до  $0,618 \pm 0,085$  балла, или прирост на 23,8% ( $p < 0,05$ ), чего не выявлено в других группах ( $p > 0,05$ ). Это указывает на более быструю нормализацию состояния костной ткани пародонта у больных 3-й группы (рис. 3).

Сравнительное изучение динамики GI у больных пародонтитом средней степени тяжести подтвердило, что данный показатель воспаления на фоне проводимого лечения через один месяц значимо снижается во всех исследуемых группах (для всех групп  $p < 0,05$ ). Так, в 1-й группе показатель уменьшился с  $1,98 \pm 0,02$  до  $1,14 \pm 0,02$  балла, во 2-й группе показатель уменьшился с  $2,09 \pm 0,03$  до  $1,25 \pm 0,02$  балла, в 3-й группе показатель уменьшился с  $2,05 \pm 0,03$  до  $1,22 \pm 0,02$  балла. При изучении GI через 1 месяц после начала терапии установлено, что у больных всех трех групп он уменьшился примерно в одинаковой степени (около 40%).

Отмечена высокая чувствительность GI к изменению интенсивности воспаления в пародонте, которая проявилась в различиях показателя через 1 и 12 месяцев после начала терапии. В контрольной группе 1 GI за период времени от 1 до 12 месяцев после начала лечения увеличился с  $1,14 \pm 0,02$  до  $1,55 \pm 0,03$  балла ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о рецидиве воспалительного процесса, у больных 2-й группы статистически значимых изменений не выявлено ( $p > 0,05$ ), у пациентов 3-й группы GI указывал на значительное уменьшение воспаления с  $1,22 \pm 0,02$  до  $0,72 \pm 0,01$  балла ( $p < 0,01$ ).

Через 12 месяцев после начала лечения отмечено значимое различие среднего уровня значения GI по сравнению с уровнем до лечения во всех группах ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Таким образом, к 12 месяцам после начала лечения GI оставался статистически значимо сниженным по сравнению с исходным значением у больных всех трех групп. Полученные данные показали, что в контрольной группе он оказался снижен лишь на 21,7%, во 2-й группе — на 34,4%, а в 3-й — на 64,9%.

Такая динамика гингивального индекса свидетельствует о наибольшей эффективности проводимых фармакотерапевтических мероприятий в 3-й группе, а также о продолжительном лечебном эффекте, хотя до начала лечения индекс GI у больных данной группы являлся высоким.

Цифровые показатели индекса ОНI-S через 12 месяцев после начала терапии показали сходную динамику (уменьшение показателя) с показателями индекса GI, что является важным подтверждением связи гигиенического состояния полости рта и воспалительного процесса в пародонте (рис. 5).

Через 1 месяц после начала терапии показатель индекса ОНI-S у больных 3-й группы ( $0,44 \pm 0,02$  балла) снизился

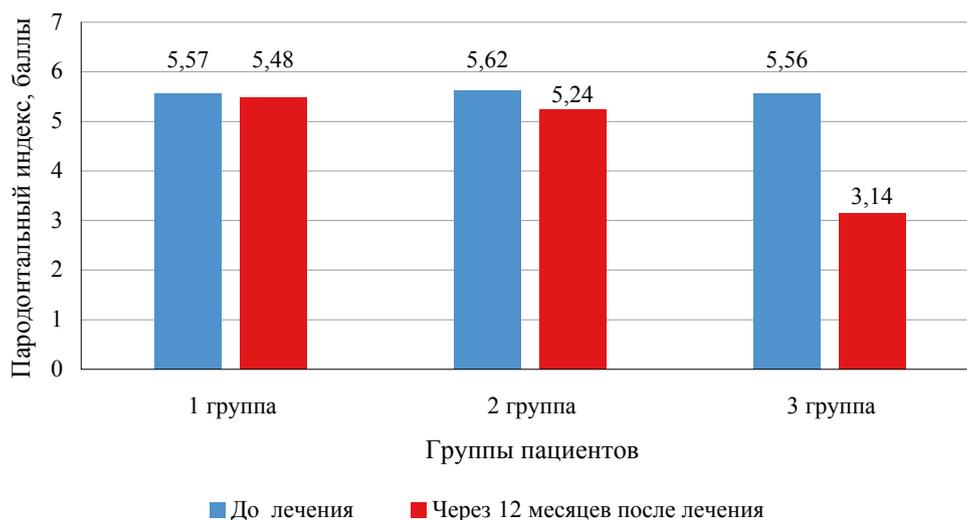


Рис. 2. Значения пародонтального индекса (PI) у больных хроническим пародонтитом до лечения и через 12 месяцев после лечения в различных группах

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Periodontal index (PI) in chronic periodontitis patients prior to treatment and 12 months following treatment in different groups

Note: The figure was created by the authors.

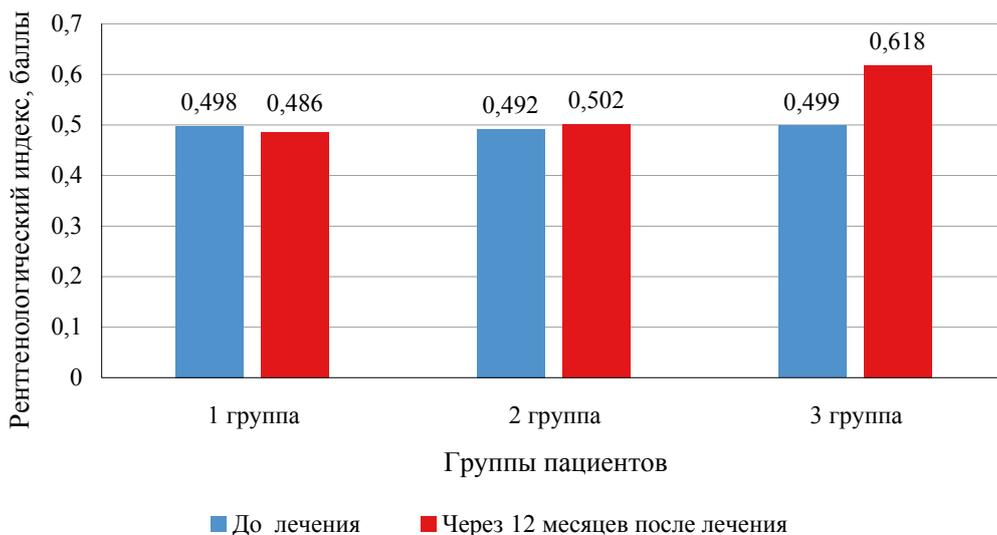


Рис. 3. Значения рентгенологического индекса (X-ray index) у больных хроническим пародонтитом до лечения и через 12 месяцев после лечения в различных группах

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. X-ray index in chronic periodontitis patients prior to treatment and 12 months following treatment in different groups

Note: The figure was created by the authors.

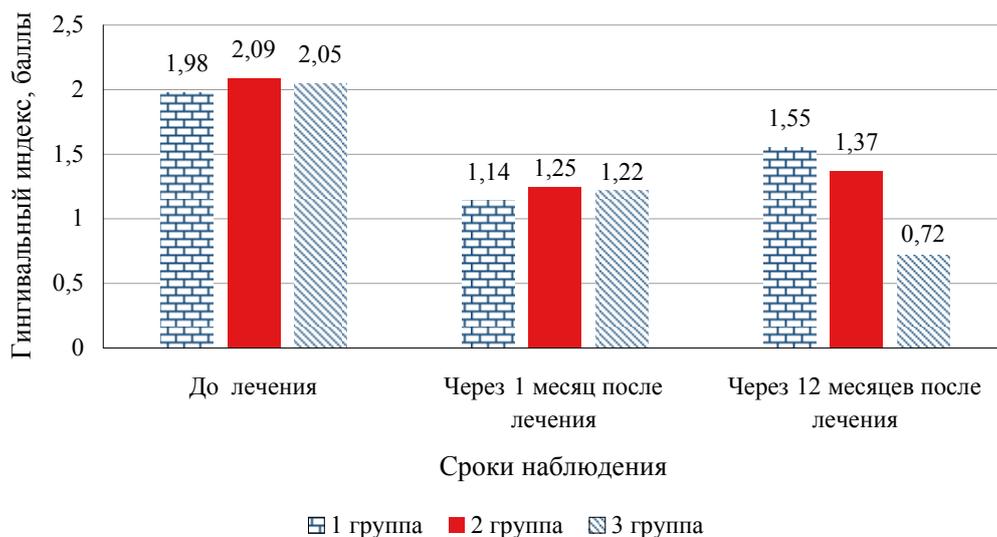


Рис. 4. Значения гингивального индекса GI у больных хроническим пародонтитом в сравниваемых группах в различные сроки наблюдения

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Gingival index (GI) in chronic periodontitis patients from the compared groups at different observation periods

Note: The figure was created by the authors.

на 86,5% по сравнению с его исходным уровнем ( $3,27 \pm 0,04$  балла) ( $p < 0,001$ ), у пациентов 1-й и 2-й групп снижение данного показателя оказалось более умеренным и составило для 1-й группы на 8,3% и для 2-й группы на 37,5% ( $p < 0,05$ ).

Как показали данные оценки упрощенного индекса гигиены через 12 месяцев после начала терапии, 3-я группа характеризовалась самым низким по сравнению с другими группами уровнем ОНП-S, значение которого составило  $1,06 \pm 0,07$  балла, что оказалось статистически значимо

меньше, чем у пациентов 1-й группы ( $2,03 \pm 0,09$  балла,  $p < 0,01$ ) и 2-й группы ( $2,09 \pm 0,09$  балла,  $p < 0,01$ ) соответственно.

Таким образом, сравнительный анализ изучаемых индексов у больных ХГП, которых лечили по разным схемам, показал преимущество разработанного фармакотерапевтического комплекса как составной части плана лечения хронического пародонтита.

Только у больных 3-й группы удалось добиться улучшения состояния костной ткани пародонта (увеличе-

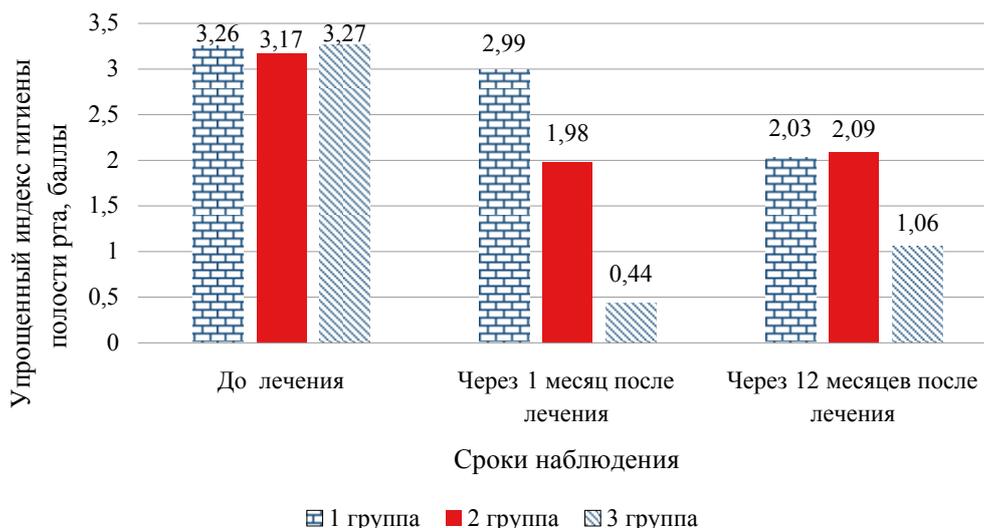


Рис. 5. Значения упрощенного индекса гигиены полости рта (ОНИ-S) у больных хроническим пародонтитом в сравниваемых группах в различные сроки наблюдения

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 5. Simplified oral hygiene index (OHI-S) score in chronic periodontitis patients from the compared groups at different observation periods

Note: The figure was created by the authors.

ние X-ray index на 23,8% по сравнению с исходным уровнем,  $p < 0,05$ ), тогда как применение традиционных методов терапии в группе контроля или дополнительное назначение витамина D у пациентов 2-й группы ассоциировалось с сохранением исходно низкого уровня индекса X-ray.

Только у больных 3-й группы отмечено выраженное уменьшение PI почти в 1,77 раза по сравнению с исходным уровнем.

GI и ОНИ-S значительно улучшились у больных всех групп ( $p < 0,05$ ). В то же время через 1–12 мес. после лечения GI и ОНИ-S в контроле и у больных 2-й группы обнаружили тенденцию к обратному увеличению, что характеризует применяемые в этих группах методы лечения как менее эффективные. Только у больных 3-й группы полное осуществление фармакотерапевтических мероприятий в рамках комплексного лечения пародонтита обеспечивало стабильный лечебный эффект на протяжении всего срока наблюдений.

#### Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

#### Нежелательные явления

В ходе проведения исследования не наблюдались.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Ограничения исследования

Не выявлены.

##### Экстраполяция

Результаты проведенных исследований могут быть применены в практической стоматологии при проведении комплексного лечения пациентов с заболеваниями пародонта.

Кроме того, исследование показало, что предложенный фармакологический комплекс приводит к стойкому терапевтическому эффекту и долгосрочной ремиссии, что улучшит качество жизни пациентов.

#### Резюме основного результата исследования

Определение пародонтальных и рентгенологических индексов может быть использовано на этапах проведения исследовательских работ как способ объективной оценки состояния тканей пародонта. Установлено, что дополнительное назначение разработанного фармакологического комплекса, включающего в себя витамин D (Аквдетрим® в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки), витамин А (ретинола ацетат раствор в масле 3,44% в дозе 50000 МЕ через 15 минут после еды утром) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол® в дозе 125 мг 2 раза в сутки) приводит к стойкому терапевтическому эффекту и долгосрочной ремиссии.

#### Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время заболевания пародонта представляют одну из распространенных и сложных патологий в стоматологии. На основании литературного обзора научных работ авторами установлено, что одним из ведущих факторов в развитии ХГП является наличие пародонтопатогенной микрофлоры, способствующей развитию воспалительных процессов в тканях пародонта [21, 22]. Степень тяжести развития воспаления, результаты проводимой терапии объективно позволяют оценить общеизвестные и применяемые в данном исследовании индексы [23, 24]. Среди множества способов и методов лечения в комплексной терапии ХГП ведущим является терапевтическое лечение с применением различных препаратов, выбор которых должен основываться на степени и форме патологии

и тяжести течения хронического генерализованного пародонтита [25, 26], что согласуется с результатами проведенного лечения.

Обобщая полученные данные по оценке определяемых индексов, можно отметить, что вне зависимости от назначаемой схемы через 1 месяц от начала терапии наблюдалось купирование воспалительного процесса во всех трех группах. Однако в отдаленный период наблюдения (12 месяцев) в 1-й и 2-й группах исследования полученный терапевтический эффект не сохраняется. Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение разработанного фармакологического комплекса в дополнение к традиционной терапии больным ХГП средней степени тяжести способствует ликвидации воспаления и пролонгированию периода ремиссии. И при условии соблюдения пациентами рекомендованного гигиенического режима полости рта у больных с ликвидированным воспалительным процессом в пародонте удалось достичь нормализации основных клинических показателей состояния пародонта.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sanz-Martín I, Cha JK, Yoon SW, Sanz-Sánchez I, Jung UW. Long-term assessment of periodontal disease progression after surgical or non-surgical treatment: a systematic review. *J Periodontol Implant Sci.* 2019;49(2):60–75. <https://doi.org/10.5051/jpis.2019.49.2.60>
2. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S78–S94. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12941>
3. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S219–S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
4. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):26–39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
5. Cecero G, Annunziata M, Iuorio MT, Nastri L, Guida L. Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(6):272. <https://doi.org/10.3390/medicina56060272>
6. Van der Weijden GAF, Dekkers GJ, Slot DE. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis. *Int J Dent Hyg.* 2019;17(4):309–317. <https://doi.org/10.1111/idh.12399>
7. Hu X, Huang YY, Wang Y, Wang X, Hamblin MR. Antimicrobial Photodynamic Therapy to Control Clinically Relevant Biofilm Infections. *Front Microbiol.* 2018;9:1299. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01299>
8. Amos-Tautua BM, Songca SP, Oluwafemi OS. Application of Porphyrins in Antibacterial Photodynamic Therapy. *Molecules.* 2019;24(13):2456. <https://doi.org/10.3390/molecules24132456>
9. Di Stasio D, Romano A, Russo D, Fiori F, Laino L, Caponio VCA, Troiano G, Muzio LL, Serpico R, Lucchese A. Photodynamic therapy using topical toluidine blue for the treatment of oral leukoplakia: A prospective case series. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;31:101888. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101888>
10. Caccianiga G, Rey G, Baldoni M, Caccianiga P, Baldoni A, Ceraulo S. Periodontal Decontamination Induced by Light and Not by Heat: Comparison between Oxygen High Level Laser Therapy (OHLLET) and LANAP. *Applied Sciences.* 2021;11(10):4629. <https://doi.org/10.3390/app11104629>
11. Afrasiabi S, Partoazar A, Chiniforush N, Goudarzi R. The Potential Application of Natural Photosensitizers Used in Antimicrobial Photodynamic Therapy against Oral Infections. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(6):767. <https://doi.org/10.3390/ph15060767>
12. Romano A, Di Stasio D, Gentile E, Petrucci M, Serpico R, Lucchese A. The potential role of Photodynamic therapy in oral premalignant and malignant lesions: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(4):333–344. <https://doi.org/10.1111/jop.13139>
13. Petrini M, Spoto G, Scarano A, D’Arcangelo C, Tripodi D, Di Fermo P, D’Ercole S. Near-infrared LEDS provide persistent and increasing protection against *E. faecalis*. *J Photochem Photobiol B.* 2019;197:111527. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111527>
14. Butera A, Gallo S, Maiorani C, Molino D, Chiesa A, Preda C, Esposito F, Scribante A. Probiotic Alternative to Chlorhexidine in Periodontal Therapy: Evaluation of Clinical and Microbiological Parameters. *Microorganisms.* 2020;9(1):69. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010069>
15. Butera A, Gallo S, Pascadopoli M, Taccardi D, Scribante A. Home Oral Care of Periodontal Patients Using Antimicrobial Gel with Postbiotics, Lactoferrin, and Aloe Barbadensis Leaf Juice Powder vs. Conventional Chlorhexidine Gel: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(1):118. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010118>
16. Stájer A, Kajári S, Gajdács M, Musah-Eroje A, Baráth Z. Utility of Photodynamic Therapy in Dentistry: Current Concepts. *Dent J (Basel).* 2020 May 7;8(2):43. <https://doi.org/10.3390/dj8020043>
17. Plotino G, Grande NM, Mercade M. Photodynamic therapy in endodontics. *Int Endod J.* 2019;52(6):760–774. <https://doi.org/10.1111/iej.13057>
18. Scribante A, Gallo S, Pascadopoli M, Soleo R, Di Fonso F, Politi L, Venugopal A, Marya A, Butera A. Management of Periodontal Disease with Adjunctive Therapy with Ozone and Photobiomodulation (PBM): A Randomized Clinical Trial. *Photonics.* 2022;9(3):138. <https://doi.org/10.3390/photonics9030138>
19. Lauritano D, Moreo G, Palmieri A, Vella FD, Petrucci M, Botticelli D, Carinci F. Photodynamic Therapy Using 5-Aminolevulinic Acid (Ala) for the Treatment of Chronic Periodontitis: A Prospective Case Series. *Applied Sciences.* 2022;12(6):3102. <http://dx.doi.org/10.3390/app12063102>
20. Toczewska J, Konopka T. Activity of enzymatic antioxidants in periodontitis: A systematic overview of the literature. *Dent Med Probl.* 2019;56(4):419–426. <https://doi.org/10.17219/dmp/112151>
21. Дзампаева Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;5:103–110. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-103-110>
22. Dzampaeva ZV. Etiology And pathogenesis features of inflammatory periodontal diseases (Review). *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;5:103–110 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-103-110>
23. Сабирова А.И., Акрамов И.А., Рамазанова З.Д., Сергеева В.В., Ибишева Л.К. Современные аспекты эпидемиологических вопросов заболеваний тканей пародонта. *The Scientific Heritage.* 2021;73-2(73):31–38. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-73-2-31-38>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что традиционные методы терапии хронического пародонтита средней степени тяжести позволяют добиться снижения уровня воспаления в пародонте в краткосрочной перспективе (1 месяц), но не позволяют сохранить полученный терапевтический эффект в отдаленные сроки наблюдения (12 месяцев). Введение в состав комплексной терапии разработанного фармакотерапевтического комплекса способствует переводу заболевания в состояние длительной ремиссии на фоне полного прекращения потери десневого прикрепления и улучшения состояния костной ткани пародонта.

Полученные данные позволяют считать, что применение разработанного фармакотерапевтического комплекса в комплексной терапии генерализованного пародонтита средней степени тяжести наиболее целесообразно, что позволяет рекомендовать более широко внедрить этот метод в клиническую практику.

- Sabirova A, Akramov I, Ramazanova Z, Sergeeva V, Ibisheva L. Modern aspects of epidemiological issues of periodontal tissue diseases. *The Scientific Heritage*. 2021;73-2(73):31–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-73-2-31-38>
23. Михайлова И.Г., Московский А.В., Карпунина А.В., Уруков Ю.Н., Московская О.И., Шувалова Н.В. Оценка индексных показателей больных хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2020;20(4):310–315. <https://doi.org/10.33925/1683-30312020-20-4-310-315>  
Mikhailova IG, Moskovskiy AV, Karpunina AV, Urukov YuN, Moskovskaya OI, Shuvalova NV. Evaluation of index values in patients with mild or moderate chronic periodontitis. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2020;20(4):310–315 (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-30312020-20-4-310-315>
24. Фархшатов Р.Р., Герасимова Л.П., Усманова И.Н. Клинико-рентгенологические особенности тканей пародонта у пациентов с рецессией десны. *Проблемы стоматологии*. 2020;16(1):81–86. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-1-81-86>  
Farkhshatova RR, Usmanova IN, Gerasimova LP. Clinical and x-ray features of periodontic tissues in patients with gingival recession. *Actual problems in dentistry*. 2020;16(1):81–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-1-81-86>
25. Саблина С.Н., Еловицова Т.М., Григорьев С.С., Хромцова О.М., Закроева А.Г., Епишова А.А., Карасева В.В., Мирсаев Т.Д., Дорохина К.Р. Роль витамина D в поддержании здоровья полости рта. Литературный обзор. *Проблемы стоматологии*. 2020;16(4)25–34. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-4-25-34>  
Sablina S, Elovicova T, Grigoriev S, Khromtsova O, Zakroeva A, Yepishova A, Karaseva V, Mirsaev T, Dorokhina K. The role of vitamin D in maintaining oral health. Literature review. *Actual problems in dentistry*. 2020;16(4)25–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-4-25-34>
26. Лосев Ф.Ф., Кречина Е.К., Иванова Е.В., Кукса Е.Ю., Гусева И.Е. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени. *Стоматология*. 2023;102(2):11–15. <https://doi.org/10.17116/stomat20231020211>  
Losev FF, Krechina EK, Ivanova EV, Kuksa EYu, Guseva IE. The use of photodynamic therapy in the complex treatment of chronic generalized moderate periodontitis. *Stomatologiya*. 2023;102(2):11–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat20231020211>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Романенко Алина Рашитовна** — ассистент кафедры стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0004-7883-7086>

**Сирак Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4924-5792>

**Шаманова Зухра Казимовна** — аспирант кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0009-8330-9364>

**Веревкина Юлия Владимировна** — аспирант кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Alina R. Romanenko** — Teaching Assistant, Dentistry Department, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0009-0004-7883-7086>

**Sergei V. Sirak** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Dentistry Department, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4924-5792>

**Zuhra K. Shamanova** — postgraduate student, Department for General Practice Dentistry, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0009-0009-8330-9364>

**Yuliya V. Verevkinina** — postgraduate student, Department for General Practice Dentistry, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-3948-6960>

верситет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3948-6960>

**Быкова Наталья Ильинична** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0573-7242>

**Ленеv Вадим Николаевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0000-5738-5501>

**Арутюнов Арменак Валерьевич** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8823-1409>

**Natal'ya I. Bykova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department for Pediatric Dentistry, Orthodontics, and Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0573-7242>

**Vadim N. Lenev** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Dentistry Department, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0009-0000-5738-5501>

**Armenak V. Arutyunov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department for General Practice Dentistry, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-8823-1409>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-28-36>

УДК: 616.314-089:577.18:612.313.1/8



## Исследование эффективности различных схем назначения защищенных пенициллинов у пациентов после проведенной дентальной имплантации по иммуноспецифическим белкам смешанной слюны: рандомизированное неконтролируемое исследование

В.Р. Габидуллина, А.М. Цициашвили, А.В. Заборовский, И.Г. Островская, К.Г. Гуревич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Имеющиеся сравнительные исследования, рассматривающие вопрос выбора схемы назначения антибиотика при дентальной имплантации, зачастую носят исключительно наблюдательный характер, заключающийся в описании тех признаков в послеоперационном периоде, которые врач может увидеть. Безусловно, для более объективной оценки течения послеоперационного периода и сравнения подходов требуются лабораторные исследования. Одним из доступных на стоматологическом приеме методов исследования является изучение биохимических свойств слюны. **Цель исследования** — сравнительная оценка однократной и пролонгированной схем приема амоксициллина/клавуланата после дентальной имплантации по показателям неспецифического иммунитета в смешанной слюне. **Методы.** Проведено рандомизированное неконтролируемое исследование 30 пациентов с диагнозом частичной адентии. Клинический этап исследования выполнен на базе кафедры пропедевтики хирургической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лабораторный этап — на кафедрах фармакологии и биологической химии в той же организации, в 2021–2022 гг. В исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 75 лет при условии благоприятных анатомических условий для установки дентального имплантата. До исследования не были допущены пациенты с соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Пациентов случайным образом распределили в 2 группы. 1-й группе было показано за 30 минут до операции принять таблетированную форму амоксициллина/клавуланата 875+125 мг. 2-й группе за 30 минут до операции было показано принять амоксициллин/клавуланат 875+125 мг, а затем в течение 7 дней после операции принимать по 1 таблетке амоксициллина/клавуланата 500+125 мг 2 раза в день. Для оценки эффективности применяемой схемы антибиотикотерапии у всех пациентов натощак производился сбор нестимулированной смешанной слюны не менее 1 мл до операции и на 3-и сутки после операции. В образцах слюны спектрофотометрическим методом определяли количество иммуноглобулинов классов G, M, A (мг/л) и активность  $\alpha$ -амилазы (МЕ/л). Статистическая обработка лабораторных данных проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента с поправкой Уэлча с использованием программы Statistica для Windows 10 Pro (StatSoft, США). Межгрупповые и внутригрупповые отличия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ . **Результаты.** Среди изученных белков слюны наиболее выраженная разница между группами пациентов была получена по показателю IgA. По другим исследованным показателям слюны достоверная разница между группами не была получена на 3-и сутки после операции. При этом, несмотря на отсутствие статистической разницы, по всем показателям отмечается тенденция к более сильному росту количества IgA, G, IgM, активности амилазы слюны, а также отмечена высокая корреляционная взаимосвязь между иммуноглобулинами классов A, G; классов G, M, а также классов A, M. **Заключение.** У пациентов пролонгированной схемы приема такие показатели слюны, как иммуноглобулины G и M, активность слюнной  $\alpha$ -амилазы, не показали достоверных различий между группами, однако показали тенденцию к более сильному увеличению указанных иммуноглобулинов в слюне пациентов 1-й группы. Наиболее значимая разница была получена по показателю в слюне иммуноглобулина A, количество которого значимо меньше было в группе пролонгированного приема антибиотика ( $p < 0,05$ ).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дентальная имплантация, антибактериальная профилактика, иммуноспецифические белки, амоксициллин, клавулановая кислота

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Габидуллина В.Р., Цициашвили А.М., Заборовский А.В., Островская И.Г., Гуревич К.Г. Исследование эффективности различных схем назначения защищенных пенициллинов у пациентов после проведенной дентальной имплантации по иммуноспецифическим белкам смешанной слюны. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(4):28–36. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-28-36>

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия), протокол № 10-21 от 25.11.2021 г.

© Габидуллина В.Р., Цициашвили А.М., Заборовский А.В., Островская И.Г., Гуревич К.Г., 2023

**ВКЛАД АВТОРОВ:** В.Р. Габидулина, А.М. Цициашвили, А.В. Заборовский, И.Г. Островская, К.Г. Гуревич — разработка концепции и дизайна исследования; В.Р. Габидулина, А.М. Цициашвили, А.В. Заборовский — сбор данных; И.Г. Островская, К.Г. Гуревич — анализ и интерпретация результатов; В.Р. Габидулина, А.М. Цициашвили, А.В. Заборовский, К.Г. Гуревич — обзор литературы, проведение статистического анализа; В.Р. Габидулина, А.М. Цициашвили — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; И.Г. Островская, К.Г. Гуревич — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Цициашвили Александр Михайлович, e-mail: amc777@yandex.ru; ул. Долгоруковская, д. 4, стр. 2, г. Москва, 350063, Россия

Получена: 24.01.2023 / Получена после доработки: 25.05.2023 / Принята к публикации: 06.07.2023

## Efficacy of Various Regimens of Inhibitor-Protected Penicillins on the Basis of Immunospecific Mixed Saliva Proteins in Patients after Dental Implantation: a Randomized Uncontrolled Trial

*Varvara R. Gabidullina, Alexander M. Tsitsiashvili, Andrey V. Zaborovsky, Irina G. Ostrovskaya, Konstantin G. Gurevich*

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Delegatskaya str., 20, bld. 1, Moscow, 127473, Russia

### ABSTRACT

**Background.** The available comparative studies on issues of choosing antibiotic regimen in dental implantation are often observational and describe only visible postoperative signs. More objective assessment of postoperative period and comparison of approaches requires laboratory tests. One of the methods to be used at a dental appointment is to study examination of the biochemical properties of saliva. **Objective.** To carry out comparative evaluation of single and prolonged regimens of amoxicillin/clavulanate administration after dental implantation indicated by nonspecific immunity in mixed saliva. **Methods.** A randomized uncontrolled trial of 30 partially edentulous patients was conducted. The clinical phase of the study was performed at the Department of Propaedeutics of Surgical Dentistry, MSUMD; the laboratory phase — at the Pharmacology and Biological Chemistry Departments, MSUMD, in 2021–2022. The study included patients aged 18 to 75 years, anatomically suitable for dental implant placement. Patients with somatic diseases in the decompensation stage were excluded from the study. Patients were randomized into 2 groups. The group 1 was prescribed to take amoxicillin/clavulanate pills (875+125 mg) 30 minutes before surgery. The group 2 was to take amoxicillin/clavulanate (875+125 mg) 30 minutes before surgery and then 1 pill of Amoxicillin/Clavulanate (500+125 mg) 2 times a day for 7 days after surgery. To evaluate the efficacy of the applied antibiotic therapy, unstimulated mixed saliva was collected from all patients on an empty stomach, 1 ml before surgery and on the third day after surgery. The amount of immunoglobulins of G, M, A classes (mg/l) and  $\alpha$ -amylase activity (IU/l) were determined spectrophotometrically in the saliva samples. Statistical processing of laboratory data was performed using Welch's *t*-test by means of Statistica 10 Pro (StatSoft, USA). Intergroup and intragroup differences were considered significant at  $p \leq 0.05$ . **Results.** Based on the saliva proteins examined, the most pronounced difference between the patient groups was obtained for IgA. For other studied parameters of saliva, no significant difference between the groups was obtained on the third day after the surgery. However, despite the absence of a statistical difference, a tendency to a stronger increase in the amount of IgA, G, IgM, salivary amylase activity was noted for all indicators; moreover, a high correlation between immunoglobulins of class A, G, immunoglobulins of class G, M, and immunoglobulins of class A, M was revealed. **Conclusion.** Among patients with the prolonged regimen, the groups did not differ significantly in such saliva parameters as immunoglobulins G and M and salivary  $\alpha$ -amylase activity, however, a tendency to a stronger increase of the mentioned immunoglobulins in the saliva of group 1 patients was revealed. The most significant difference was recorded for immunoglobulin A in saliva, the amount of which was significantly lower in the group of prolonged antibiotic administration ( $p < 0.05$ ).

**KEYWORDS:** dental implantation, antibiotic prophylaxis, immunospecific proteins, amoxicillin, clavulanic acid

**FOR CITATION:** Gabidullina V.R., Tsitsiashvili A.M., Zaborovsky A.V., Ostrovskaya I.G., Gurevich K.G. Efficacy of various regimens of inhibitor-protected penicillins on the basis of immunospecific mixed saliva proteins in patients after dental implantation: a randomized uncontrolled trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(4):28–36. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-28-36>

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

**FUNDING.** The authors declare that no funding was received for this study.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS.** The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Delegatskaya str., 20, bld. 1, Moscow, Russia), Minutes No. 10-21 of November 25, 2021.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** V.R. Gabidullina, A.M. Tsitsiashvili, A.V. Zaborovsky, I.G. Ostrovskaya, K.G. Gurevich — concept statement and contribution to the scientific layout; V.R. Gabidullina, A.M. Tsitsiashvili, A.V. Zaborovsky — data collection; I.G. Ostrovskaya, K.G. Gurevich — analysis and interpretation of results; V.R. Gabidullina, A.M. Tsitsiashvili, A.V. Zaborovsky, K.G. Gurevich — literature review, statistical analysis; V.R. Gabidullina, A.M. Tsitsiashvili — drafting the manuscript and preparing its final version; I.G. Ostrovskaya, K.G. Gurevich — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final

version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Alexander M. Tsitsiashvili, e-mail: amc777@yandex.ru; Dolgorukovskaya str., 4, bld. 2, Moscow, 350063, Russia

**Received:** 24.01.2023/ **Revised:** 25.05.2023/ **Accepted:** 06.07.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Дентальная имплантация получила широкое распространение, как наиболее физиологичный способ восстановления жевательной эффективности при частичном или полном отсутствии зубов [1–3]. Одной из проблем, неразрывно связанной с дентальной имплантацией, остается профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений [4]. Любая операция состоит из трех основополагающих этапов: создание доступа, выполнение операции, завершение операции. Первый этап напрямую связан с направленным нарушением целостности барьеров человека — слизистой оболочки, кожи и других, что создает естественные условия для попадания микроорганизмов во внутреннюю среду [6]. Среди имеющихся в полости рта микроорганизмов есть большое количество микробов, которые, попадая в благоприятные для себя условия существования, приобретают свойства патогенности и могут становиться причиной развития гнойно-воспалительных осложнений [7, 8]. Использование при дентальной имплантации инородного биологически инертного материала — титанового имплантата — является своего рода фактором риска, так как инородный объект, не имея сосудов и кровоснабжения или иных биологических свойств, не может отвечать на микробную инвазию и становится субстратом, вокруг или на поверхности которого могут размножаться микроорганизмы [9–11]. В связи с необходимостью минимизации осложнений при дентальной имплантации предпринимается ряд профилактических мер — пародонтологическая, терапевтическая подготовка пациента, строгое соблюдение комплекса мер асептики и антисептики, использование в предоперационном периоде антисептиков для полости рта с целью снижения количества микроорганизмов, использование в профилактических целях антибиотиков [12–14]. Среди перечисленных мер наиболее дискуссионной остается использование антибиотиков. Сегодня имеется множество схем антибиотикопрофилактики. Если обобщить имеющиеся подходы, то можно выделить три наиболее часто встречающихся: отсутствие антибиотиков при строгом выполнении мер асептики, антисептики, санация пациента до хирургического вмешательства, местное использование антисептиков до и после операции; однократное профилактическое назначение антибиотика перед операцией при тщательном соблюдении описанных выше правил подготовки пациента; периоперационная антибиотикопрофилактика, начинаемая перед операцией и продолжающаяся от 3 до 7 дней в зависимости от группы выбранного препарата [15–17].

Как правило, раневой процесс в послеоперационном периоде оценивается врачами по клиническим проявлениям, например степень отека или интенсивность гиперемии

и боли. При этом данная оценка может носить неточный, субъективный характер и может быть оценена разными клиницистами по-разному. В рамках исследовательской работы с целью более объективного и глубокого изучения и обобщения особенностей послеоперационного периода дентальной имплантации в зависимости от вида антибиотикопрофилактики возможно использование лабораторных методов исследования. Одним из самых доступных для врача-стоматолога материалов является смешанная слюна [18]. Известно, что количество иммуноглобулинов слюны может увеличиваться при развитии воспаления. Преобладающим иммуноглобулином слизистых оболочек является иммуноглобулин А (IgA), который является основным специфическим защитным гликопротеином для тканей ротовой полости [19, 20]. Антитела класса IgG, IgM (иммуноглобулины G, M) обладают провоспалительными свойствами и могут приобретать иммунопатологическую роль, когда невозможна элиминация антигена [21]. Альфа-амилаза ( $\alpha$ -амилаза) слюны является маркером стресса клеток и тканей на фоне воспалительной реакции, активность которой может увеличиваться при патологических состояниях в полости рта [22–24]. Таким образом, изучение количества антител иммуноглобулинов слюны полости рта после дентальной имплантации у пациентов, принимающих антибиотики по различным схемам, может иметь определенный научно-практический интерес, что и определило актуальность исследования.

**Цель исследования** — оценить эффективность однократной профилактической и пролонгированной схемы антимикробной химиопрофилактики защищенными пенициллинами в послеоперационном периоде после установки дентальных имплантатов по показателям неспецифического иммунитета в смешанной слюне.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну клинического экспериментального рандомизированного неконтролируемого исследования. В исследование включен 31 пациент с диагнозом частичной адентии, которые были случайным последовательным образом разделены на 2 группы.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Возраст старше 18 лет, отсутствие соматических патологий в стадии декомпенсации, отсутствие любых соматических заболеваний, требующих приема иммуносупрессивных препаратов, включенный или концевой дефект зубного ряда протяженностью от 1 до 3 единиц, благоприятные анатомические условия для установки дентального имплантата, наличие добровольного информированного согласия.

### **Критерии неключения**

Возраст до 18 лет, наличие онкологических заболеваний, заболеваний в стадии декомпенсации, заболеваний, требующих приема иммуносупрессивных лекарственных средств, неврологические и психиатрические заболевания, отягощенный аллергологический анамнез, в том числе в отношении местных анестетиков, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, неконтролируемый прием лекарственных препаратов, курение более 3 сигарет в день, дефект зубного ряда более 3 единиц, пародонтологически компрометированные пациенты, необходимость проведения костной аугментации как этапа подготовки пациента к дентальной имплантации, отказ от участия в исследовании.

### **Критерии исключения**

Отказ от дальнейшего участия в исследовании, отказ от выполнения врачебных рекомендаций, беременность.

### **Условия проведения исследования**

Пациенты наблюдались на базе отделения хирургической стоматологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ МГМСУ им. А.И. Евдокимова). Лабораторный этап исследования выполнен на базе кафедры биологической химии и кафедры фармакологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

### **Продолжительность исследования**

С ноября 2021 по ноябрь 2022 года.

### **Медицинские вмешательства**

Всем пациентам выполнялся осмотр полости рта врачом-стоматологом, сбор анамнеза для исключения противопоказаний со стороны общего здоровья для дентальной имплантации. Всем пациентам было рекомендовано сдать общий анализ крови. Выполнялось рентгенологическое исследование — конусно-лучевая компьютерная томография для определения объема костной ткани и определения возможности установки имплантата в имеющийся костный объем без проведения аугментации.

Операцию дентальной имплантации проводили в анатомически благоприятных условиях в объеме от 1 до 3 дентальных имплантатов в одном сегменте челюсти под местной анестезией 4% раствором артикаина в соотношении 1:100 000 с эпинефрином. Протокол дентальной имплантации включал в себя проведение линейного разреза слизистой оболочки по альвеолярному гребню в области отсутствующего зуба/зубов и скелетирование альвеолярного отростка верхней челюсти/альвеолярной части нижней челюсти. Далее проводили последовательное формирование ложа дентального имплантата в области отсутствующего зуба/зубов с использованием пилотной и формирующей фрез из имплантационного хирургического набора фирмы-производителя дентальных имплантатов при скорости 800 об/мин под внешним охлаждением 0,9% раствором NaCl с помощью хирургического имплантоло-

гического наконечника 20:1 и физиодиспенсера. После формирования ложа дентального имплантата с использованием ручного или машинного имплантатовода проводили непосредственно установку дентального имплантата в сформированное ложе с усилием 35 N/cm<sup>3</sup>, шахту дентального имплантата закрывали винтом-заглушкой дентального имплантата. Слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место и края фиксировали узловыми швами синтетическим рассасывающимся плетеным шовным материалом диаметром 5–0. Осмотр пациентов проводили на 1, 3, 7-е сутки после операции. Периоперационные назначения включали полоскание рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата в течение 1-й минуты до операции и 3 раза в день в течение 14 дней после операции, ибупрофен 200 мг по 1 таблетке при боли. Снятие швов проводили на 7-е сутки.

Пациентам группы 1 было показано за 30 минут до операции принять таблетированную форму защищенных пенициллинов амоксициллина/клавуланата 875+125 мг, послеоперационный период проходил без приема антибиотика. Пациенты 2-й группы, по аналогии с 1-й группой, за 30 минут до операции приняли амоксициллин/клавуланат 875+125 мг, а затем в течение 7 дней после операции принимали по 1 таблетке амоксициллина/клавуланата 500+125 мг 2 раза в день.

У всех пациентов обеих групп проводился двукратный сбор нестимулированной смешанной слюны для определения белковых молекул — до операции дентальной имплантации, а также на 3-и сутки после. Наблюдение за пациентами в рамках данного исследования проводилось до операции и на 3-и сутки после операции. Слюна собиралась в стерильные пробирки путем сплевывания в течение 5 минут утром с 8.00 до 9.00 натошак. Предварительно все пробирки были промаркированы индивидуальным номером пациента и порядковым номером взятого у данного пациента образца. Все образцы замораживались при температуре –18 °С в холодильной камере.

### **Исходы исследования**

#### **Основной исход исследования**

Оценка эффективности однократной профилактической и пролонгированной схемы антимикробной химиопрофилактики защищенными пенициллинами у пациентов после установки дентальных имплантатов по показателям неспецифического иммунитета в нестимулированной смешанной слюне, полученной натошак, в которой изучали содержание 4 белков, иммуноглобулинов классов А (IgA), G (IgG), М (IgM), а также активность слюнной альфа-амилазы.

#### **Дополнительные исходы исследования**

Не предусмотрены.

#### **Методы регистрации исходов**

Эффективность однократной профилактической и пролонгированной схемы антимикробной химиопрофилактики защищенными пенициллинами у пациентов после установки дентальных имплантатов оценивали по показателям неспецифического иммунитета в нестимулированной смешанной слюне, полученной натошак. Изучали содержание

иммуноглобулинов классов А (IgA), G (IgG), М (IgM), а также активность слюнной альфа-амилазы. При подготовке к лабораторному исследованию образцы слюны медленно размораживались при комнатной температуре +25 °С. В образцах слюны спектрофотометрическим методом определяли количество IgG, IgM, IgA в мг/л и активность  $\alpha$ -амилазы в МЕ/л (АО «Вектор-Бест», Россия).

Искажающими факторами, способными самостоятельно влиять на уровень определяемых иммуноглобулинов и активность амилазы в смешанной слюне, являются особенности амбулаторного приема пациента, когда врач не может проконтролировать ответственность приема антибактериального препарата, а также использования антисептиков и качество индивидуальной гигиены полости рта пациентами в послеоперационном периоде.

### Рандомизация

Выборка пациента для исследования формировалась последовательным методом. Каждому пациенту при включении его в исследование присваивался номер в соответствии с тем, каким по счету он обратился за медицинской помощью. Все пациенты с нечетными номерами (1, 3, 5 и т.д.) были определены в группу 1 ( $n = 16$ , возраст от 25 до 68 лет, 4 мужчин, 12 женщин). Все четные пациенты были определены в группу 2 ( $n = 14$ , возраст от 26 до 66 лет, 5 мужчин, 9 женщин). Отличие в количестве пациентов связано с тем, что на этапе исследования один из пациентов 2-й группы был исключен в связи с невыполнением рекомендаций, а следующий нечетный номер определил следующего пациента в группу 1.

### Обеспечение анонимности данных

Среди участников исследования анонимность данных не обеспечивалась. Распределение пациентов на группы и анализ результатов проводился авторами без привлечения сторонних лиц.

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета статистической выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка лабораторных данных проводилась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента с поправкой Уэлча, учитывая сравнение зависимых выборок (до операции и на 3-и сутки) и независимых выборок (первая и вторая группы). Проверку на нормальный характер распределений проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Вычисление коэффициентов корреляции исследуемых лабораторных показателей между собой проводили методом Пирсона. Числовые значения параметров представлены через среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ), а именно в виде ( $M \pm SD$ ). Все расчеты были выполнены с использованием программы Statistica для Windows 10 Pro (StatSoft, США). Межгрупповые и внутригрупповые отличия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Для проведения исследования были сформированы 2 группы. В 1-ю группу вошли 16 пациентов, все дошли до конца наблюдения. Во 2-ю группу вошли 15 пациентов, один из которых был исключен. Исключение было связано с невыполнением предписанных врачом рекомендаций (рис.).

### Характеристики выборки (групп) исследования

Участники исследования обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Возраст пациентов 1-й группы составил от 25 до 68 лет, средний возраст  $47,4 \pm 14,2$  года. Возраст пациентов 2-й группы составил от 26 до 66 лет, средний возраст  $50,2 \pm 12,4$  года. По критерию Шапиро — Уилка гипотеза, по которой числовые распределения возрастов обеих групп относятся к нормальным распределениям, не отклоняется ( $p > 0,05$ ). Разница по возрасту между группами не является статистически значимой по критерию Стьюдента при  $p = 0,455$ .

Было произведено разделение пациентов по возрастному признаку на следующие группы: до 40 лет, от 40 до 60 лет, старше 60 лет. При проведении статистического анализа методом ANOVA за нулевую гипотезу принимали равенство средних величин по показателю возраста. Не было выявлено статистически значимого ( $p > 0,05$ ) влияния возрастного признака на анализируемые биохимические показатели. В связи с этим разделение пациентов по возрастному признаку не проводили.

Анализ четырехпольных таблиц сопряженности для гендерного состава сравниваемых групп показал сопоставимость групп, доля мужчин в первой группе, равная 25,0%, и доля мужчин во второй группе, равная 35,7%, по критерию хи-квадрат с поправкой Йейтса ( $p = 0,811$ ) статистически не отличаются.

Из этого следует, что и по возрасту, и по гендерному признаку группы были одинаковы.

### Основной результат исследования

Статистическая обработка полученных лабораторных данных проводилась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента с поправкой Уэлча. Соответствие выборки нормальному закону распределения проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Далее по тексту все лабораторные данные представлены в виде среднего значения и стандартных отклонений.

Среди изученных белков слюны наиболее выраженная разница между группами пациентов была получена по показателю IgA (табл.).

Среднее количество IgA в начале исследования, до приема антибиотика, обработки полости рта раствором антисептика, для 1-й группы составило  $139,4 \pm 103,9$  мг/л. Этот же показатель для 2-й группы составил  $208,4 \pm 148,4$  мг/л ( $p > 0,05$ ). К 3-м суткам после операции произошел рост количества IgA в обеих группах, однако важно отметить, что количество данного иммуноглобулина в значительно большей степени выросло в группе пациентов, принимавших однократную профилактическую дозу анти-



Рис. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT).

Fig. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to CONSORT recommendations).

Таблица. Средние значения концентрации IgA, IgG, IgM ( $M \pm SD$ ) и активности  $\alpha$ -амилазы в слюне ( $M \pm SD$ ) пациентов до операции и на 3-и сутки после операции в группах 1 и 2

Table. Mean values of IgA, IgG, IgM concentration ( $M \pm SD$ ) and  $\alpha$ -amylase activity in saliva ( $M \pm SD$ ) of patients before surgery and on the third day after surgery in groups 1 and 2

Показатели слюны	Группа 1 (n = 16)		Группа 2 (n = 14)	
	до операции	на 3 сутки после операции	до операции	на 3 сутки после операции
IgA (мг/л)	139,4 ± 103,9	287,6 ± 98,9	208,4 ± 148,4	217,7 ± 133,0
IgG (мг/л)	73,0 ± 69,5	112,1 ± 80,1	76,2 ± 80,3	82,9 ± 80,8
IgM (мг/л)	132,3 ± 164,0	202,8 ± 129,2	264,2 ± 154,1	302,6 ± 183,8
Активность $\alpha$ -амилазы слюнной (МЕ/л)	268,1 ± 424,6	682,8 ± 557,5	481,9 ± 369,5	495,9 ± 429,0

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращения: IgG — иммуноглобулин А; IgG — иммуноглобулин G; IgM — иммуноглобулин М.

Note: table made by the authors. Abbreviations: IgG — immunoglobulin A; IgG — immunoglobulin G; IgM — immunoglobulin M.

биотика — 287,6 ± 98,9 мг/л ( $p < 0,01$ ). Во 2-й группе также был отмечен рост иммуноглобулина А, но значительно меньше, чем в первой группе пациентов — до 217,7 ± 133,0 мг/л (различие с исходным значением статистически незначимо,  $p > 0,05$ ). Подобная разница между группами на 3-и сутки может косвенно указывать на более надежную

профилактику воспалительных осложнений при приеме пролонгированной схемы защищенных пенициллинов.

По другим исследованным показателям слюны достоверная разница между группами не была получена на 3-и сутки после операции. При этом, несмотря на отсутствие статистической разницы, по всем показателям отмечается

тенденция к более сильному росту количества IgG, IgM, активности амилазы слюны (табл.).

Также был проведен корреляционный анализ методом Пирсона, нами была отмечена высокая положительная прямая корреляционная связь на 3-и сутки после операции между иммуноглобулинами классов А, G ( $r = 0,7$  и  $r = 0,7$  для групп 1 и 2 соответственно); между иммуноглобулинами классов G, M ( $r = 0,7$  и  $r = 0,8$  для групп 1 и 2 соответственно), а также иммуноглобулинами классов А, M ( $r = 0,6$  и  $r = 0,8$  для групп 1 и 2 соответственно).

У пациентов 1-й группы среднее значение количества иммуноглобулина G до операции составило  $73,0 \pm 69,5$  мг/л, на 3-и сутки хотя и увеличилось до  $112,1 \pm 80,1$  мг/л, но статистически незначимо ( $p = 0,111$ ). Аналогично и для пациентов 2-й группы до операции было получено значение  $76,2 \pm 80,3$  мг/л, а затем рост данного показателя до  $82,9 \pm 80,8$  мг/л, но также статистически незначимо ( $p = 0,657$ ).

Среднее значение уровня IgM у пациентов 1-й группы до операции составило  $132,3 \pm 164,0$  мг/л, после чего к 3-м суткам увеличилось до  $202,8 \pm 129,2$  мг/л, но значимого различия не выявлено ( $p = 0,490$ ). У пациентов 2-й группы данный показатель до операции составил  $264,2 \pm 154,1$  мг/л и увеличился до  $302,6 \pm 183,8$  мг/л к 3-м суткам, что также не указывает на значимое различие ( $p = 0,812$ ).

Активность  $\alpha$ -амилазы у пациентов 1-й группы в среднем изменилась с  $268,1 \pm 424,6$  до  $682,8 \pm 557,5$  МЕ/л к 3-м суткам, такое различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе динамика изменения была намного менее выражена и составила от  $481,9 \pm 369,5$  до  $495,9 \pm 429,0$  МЕ/л к 3-м суткам при  $p = 0,912$ , т.е. различие не значимо, что также свидетельствует в пользу высокой эффективности пролонгированной схемы приема антибиотика (табл. 2).

### Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

### Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе исследования не отмечены.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего развития выполненной работы требуется проведение исследования с большим объемом выборки и с большим объемом изучаемых явлений, а также их возможной взаимосвязи.

### Экстраполяция

Измерение количества иммуноглобулинов и активности слюнной  $\alpha$ -амилазы возможно экстраполировать на другие задачи, имеющие цель оценить степень выраженности воспалительных явлений после операционных вмешательств в полости рта.

### Резюме основного результата исследования

Определение иммуноглобулинов классов А, G, M, активности альфа-амилазы в смешанной слюне может быть использовано на этапах проведения исследовательских

работ как способ объективной оценки развития местных воспалительных явлений в полости рта. Определение количества IgA показало разницу между средними до операции на 3-и сутки после операции ( $p < 0,01$ ). Количество данного иммуноглобулина преобладало в группе 1, что говорит о более выраженном воспалительном ответе в сравнении с пациентами группы 2. Также была получена тенденция в сторону более сильного увеличения активности слюнной альфа-амилазы в группе 1, получена статистически значимая разница ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение основного результата исследования

В нашем исследовании получен результат, что при дентальной имплантации уровень иммуноглобулина А значимо повышается у пациентов группы 1 — однократного приема амоксициллина/клавуланата. Уровень активности слюнной  $\alpha$ -амилазы в рамках нашего исследования не носит статистически значимого увеличения, однако имеет заметную тенденцию к увеличению в группе однократного приема антибиотика. Возможно, при использовании большего количества исследуемых пациентов было бы получено более убедительное отличие между группами по данному показателю.

Имеющиеся исследования по вопросу сравнения схем назначения антибактериальных препаратов носят клинический характер, т.е. для оценки результата используется метод визуальной оценки течения раневого процесса. Кроме того, несмотря на обилие данных исследований, результаты систематического обзора А. Kim et al. показывают, что можно уверенно говорить лишь о том, что антибактериальная профилактика снижает риски осложнений в послеоперационном периоде, но нельзя с уверенностью сказать, какой именно протокол имеет больше преимуществ [25]. Мы видим, что уровни иммуноглобулинов в слюне и активности слюнной  $\alpha$ -амилазы в меньшей степени меняются в группе пролонгированного приема антибиотика. Но на данный момент нельзя однозначно сказать, является ли это значимым результатом и влияет ли на снижение рисков ранних послеоперационных осложнений.

Camps-Font et al. отметили, что среди докторов имеется явная тенденция к назначению пролонгированной схемы приема антибиотиков после дентальной имплантации, поскольку данный подход дает докторам больше уверенности, что риски воспалительных осложнений сведены к минимуму [26]. K.J Suda et al. также утверждают, что имеющиеся данные не позволяют судить о преимуществе пролонгированного или однократного приема антибиотика [27].

С другой стороны, E. Tofof и его команда приходят к выводу, что использование местных антисептиков и предоперационное назначение антибиотика оказывают достаточный эффект для профилактики ранних послеоперационных осложнений, и использование пролонгированной схемы антибиотика не является необходимым [28].

Поскольку вопрос назначения антибиотиков после дентальной имплантации остается открытым, очевидно, требуются объективные методы исследования, которые бы по-

зволюли сравнить изучаемые схемы между собой. В силу ограниченности доступных рандомизированных клинических исследований и практически полного отсутствия в них лабораторных исследований, которые бы могли увеличить степень объективности, требуются не только дальнейшие исследования по данному вопросу, но и расширение списка используемых методов оценки эффективности или неэффективности подходов.

Использование для косвенной оценки воспалительного статуса иммуноглобулинов и активности слюнной  $\alpha$ -амилазы говорит о том, что пролонгированная схема приема антибиотика может способствовать снижению выраженности воспалительных явлений в послеоперационном периоде. Однако стоит отметить, что не до конца понятны референсные значения для показателей слюны, по которым можно было бы уверенно говорить, что при увеличении биохимического показателя до определенного значения пациент попадает в группу высокого риска развития осложнений, и наоборот, при низких значениях указанных иммуноглобулинов или активности амилазы пациент не может получить осложнение.

Обобщая полученные по биохимическим показателям слюны данные, можно отметить, что, вне зависимости от назначаемой схемы приема антибактериального препарата, происходит сдвиг количества иммуноглобулинов и активности  $\alpha$ -амилазы в большую сторону. Несмотря на то что разница между группами была получена только по IgA, на 3-и сутки после операции имеет место сильная корреляционная взаимосвязь данного показателя с иммуноглобулинами классов G, M.

Таким образом, по нашим данным можно сказать, что у пациентов пролонгированной схемы приема такие показатели слюны, как IgG и IgM, не показали тенденцию

к более сильному увеличению указанных иммуноглобулинов в слюне пациентов 1-й группы. Также была получена разница по показателю IgA в слюне, количество которого заметно меньше было в группе пролонгированного приема антибиотика ( $p < 0,01$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в ходе нашего исследования данные лабораторных исследований не стимулированной смешанной слюны пациентов, проходящих лечение с использованием дентальных имплантатов при различных схемах антибиотикопрофилактики препаратом амоксициллина/клавуланата 875+125 мг, позволяют предположить, что использование показателей иммуноглобулинов смешанной слюны, таких как IgG, IgA, IgM, а также альфа-амилазы слюны, может быть вариантом объективной оценки послеоперационного периода у пациентов после дентальной имплантации. Имеющиеся данные научной литературы неоднозначны в вопросе выбора схем антибактериальной профилактики в практике дентальной имплантации. По нашим данным, если рассматривать послеоперационный период в ключе выраженности воспалительных явлений, наибольшими преимуществами на данном этапе обладает пролонгированная схема приема антибиотика, поскольку она позволяет поддерживать необходимую концентрацию действующего вещества в крови в течение наиболее критичного после операции времени и с большей степенью вероятности позволяет предотвратить бактериальные осложнения. Подтверждение этому мы видим в меньшем количестве основного провоспалительного иммуноглобулина класса A в группе пролонгированного приема препарата (группа 2), меньший рост активности амилазы с 0 по 3-и сутки в этой же группе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Block MS. Dental Implants: The Last 100 Years. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(1):11–26. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.08.045>
- Elani HW, Starr JR, Da Silva JD, Gallucci GO. Trends in Dental Implant Use in the U.S., 1999–2016, and Projections to 2026. *J Dent Res.* 2018;97(13):1424–1430. <https://doi.org/10.1177/0022034518792567>
- Alghamdi HS, Jansen JA. The development and future of dental implants. *Dent Mater J.* 2020;39(2):167–172. <https://doi.org/10.4012/dmj.2019-140>
- Carr AB, Arwani N, Lohse CM, Gonzalez RLV, Muller OM, Salinas TJ. Early Implant Failure Associated With Patient Factors, Surgical Manipulations, and Systemic Conditions. *J Prosthodont.* 2019;28(6):623–633. <https://doi.org/10.1111/jopr.12978>
- Schmalz G, Reuschel F, Bartl M, Schmidt L, Runge J, Haak R, Goralski S, Roth A, Ziebolz D. One Third of Patients before Endoprosthesis Implantation Show an Oral Focus as Potential Source of Infectious Complication-The Value of Pre-Operative Dental Risk Stratification in a German Cohort. *J Clin Med.* 2022;11(13):3686. <https://doi.org/10.3390/jcm11133686>
- Thoma DS, Gil A, Hämmerle CHF, Jung RE. Management and prevention of soft tissue complications in implant dentistry. *Periodontol 2000.* 2022;88(1):116–129. <https://doi.org/10.1111/prd.12415>
- Duan XB, Wu TX, Guo YC, Zhou XD, Lei YL, Xu X, Mo AC, Wang YY, Yuan Q. Marginal bone loss around non-submerged implants is associated with salivary microbiome during bone healing. *Int J Oral Sci.* 2017;9(2):95–103. <https://doi.org/10.1038/ijos.2017.18>
- Aldahlawi S, Demeter A, Irinakis T. The effect of implant placement torque on crestal bone remodeling after 1 year of loading. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2018;10:203–209. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S174895>
- Khatoun Z, McTiernan CD, Suuronen EJ, Mah TF, Alarcon EI. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon.* 2018;4(12):e01067. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01067>
- Belibasakis GN, Manoil D. Microbial Community-Driven Etiopathogenesis of Peri-Implantitis. *J Dent Res.* 2021;100(1):21–28. <https://doi.org/10.1177/0022034520949851>
- Kumar PS, Mason MR, Brooker MR, O'Brien K. Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. *J Clin Periodontol.* 2012;39(5):425–433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01856.x>
- Xu L, Wang Y, Nguyen VT, Chen J. Effects of Topical Antibiotic Prophylaxis on Wound Healing After Flapless Implant Surgery: A Pilot Study. *J Periodontol.* 2016;87(3):275–280. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150464>
- Romandini M, De Tullio I, Congedi F, Kalemaj Z, D'Ambrosio M, Lafori A, Quaranta C, Buti J, Perfetti G. Antibiotic prophylaxis at dental implant placement: Which is the best protocol? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(3):382–395. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13080>
- Momand P, Becktor JP, Naimi-Akbar A, Tobin G, Götrick B. Effect of antibiotic prophylaxis in dental implant surgery: A multicenter placebo-controlled double-blinded randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2022 Feb;24(1):116–124. <https://doi.org/10.1111/cid.13068>
- Surapaneni H, Yalamanchili PS, Basha MH, Potluri S, Elisetti N, Kiran Kumar MV. Antibiotics in dental implants: A review of literature. *J Pharm Bioallied Sci.* 2016;8(Suppl 1):S28–S31. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.191961>
- Bernabeu-Mira JC, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D. Prescription of Antibiotic Prophylaxis for Dental Implant Surgery in

- Healthy Patients: A Systematic Review of Survey-Based Studies. *Front Pharmacol.* 2021;11:588333. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.588333>
17. Rodríguez Sánchez F, Arteagoitia I, Rodríguez Andrés C, Bruers J. Antibiotic prophylaxis prescribing habits in oral implant surgery in the Netherlands: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):281. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0981-4>
  18. Martina E, Campanati A, Diotallevi F, Offidani A. Saliva and Oral Diseases. *J Clin Med.* 2020;9(2):466. <https://doi.org/10.3390/jcm9020466>. PMID: 32046271; PMCID: PMC7074457
  19. Ptasiewicz M, Bębnowska D, Małkowska P, Sierawska O, Poniewierska-Baran A, Hryniewicz R, Niedźwiedzka-Rystwej P, Grywalska E, Chalas R. Immunoglobulin Disorders and the Oral Cavity: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(16):4873. <https://doi.org/10.3390/jcm11164873>
  20. Al-Ibraheem J, Zyara Y, Al-Quraine N, Abdulridha WM. Correlation between salivary immunoglobulin A and interleukin-1beta in smokers with dental caries. *F1000Res.* 2023;12:175. <https://doi.org/10.12688/f1000research.129649.2>
  21. Riis JL, Bryce CI, Stebbins JL, Granger DA. Salivary total Immunoglobulin G as a surrogate marker of oral immune activity in salivary bioscience research. *Brain Behav Immun Health.* 2020 Jan;1:100014. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.100014>
  22. Grönblad EA. Concentration of immunoglobulins in human whole saliva: effect of physiological stimulation. *Acta Odontol Scand.* 1982;40(2):87–95. <https://doi.org/10.3109/00016358209041120>
  23. Broche N Jr, Takeshita RSC, Mouri K, Bercovitch FB, Huffman MA. Salivary alpha-amylase enzyme is a non-invasive biomarker of acute stress in Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *Primates.* 2019;60(6):547–558. <https://doi.org/10.1007/s10329-019-00757-6>
  24. Christidis N, Baghernejad P, Deyhim A, Jasim H. Salivary Alpha-Amylase in Experimentally-Induced Muscle Pain. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(9):722. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090722>
  25. Kim AS, Abdelhay N, Levin L, Walters JD, Gibson MP. Antibiotic prophylaxis for implant placement: a systematic review of effects on reduction of implant failure. *Br Dent J.* 2020;228(12):943–951. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1649-9>
  26. Camps-Font O, Viaplana-Gutiérrez M, Mir-Mari J, Figueiredo R, Gay-Escoda C, Valmaseda-Castellón E. Antibiotic prescription for the prevention and treatment of postoperative complications after routine dental implant placement. A cross-sectional study performed in Spain. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(3):e264–e270. <https://doi.org/10.4317/jced.54637>
  27. Suda KJ, Henschel H, Patel U, Fitzpatrick MA, Evans CT. Use of Antibiotic Prophylaxis for Tooth Extractions, Dental Implants, and Periodontal Surgical Procedures. *Open Forum Infect Dis.* 2017;5(1):ofx250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx250>
  28. Torof E, Morrissey H, Ball PA. Antibiotic Use in Dental Implant Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(4):713. <https://doi.org/10.3390/medicina59040713>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Габидуллина Варвара Ренатовна** — аспирант кафедры пропедевтики хирургической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3308-8582>

**Цициашвили Александр Михайлович** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики хирургической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4737-8508>

**Заборовский Андрей Владимирович** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-

стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>

**Островская Ирина Геннадьевна** — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6788-4945>

**Гуревич Константин Георгиевич** — доктор медицинских наук, профессор, профессор Российской академии наук; заведующий кафедрой «Здоровый образ жизни — залог успешного развития» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Varvara R. Gabidullina** — 2nd year Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Surgical Dentistry, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0003-3308-8582>

**Alexander M. Tsitsiashvili** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Propaedeutics of Surgical Dentistry, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0002-4737-8508>

**Andrey V. Zaborovsky** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Pharmacology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>

**Irina G. Ostrovskaya** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Biological Chemistry Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0001-6788-4945>

**Konstantin G. Gurevich** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department “A healthy lifestyle is a guarantee of progress”, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-37-47>

УДК: 616.31-002.189



## Клиническое значение патогенности соматических мутаций при лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости: проспективное наблюдательное исследование

Н.А. Карпук<sup>1</sup>, С.П. Рубникович<sup>2</sup>, И.В. Жильцов<sup>1</sup>, О.Ч. Мазур<sup>3</sup>, И.Ю. Карпук<sup>1</sup>, Е.П. Михаленко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», пр-т Фрунзе, д. 27, г. Витебск, 210009, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр. Дзержинского, д. 83, г. Минск, 220116, Республика Беларусь

<sup>3</sup> Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», ул. Академическая, д. 27, г. Минск, 220072, Республика Беларусь

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Подавляющее большинство злокачественных новообразований слизистой оболочки ротовой полости приходится на плоскоклеточный рак. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротовой полости развивается, как правило, в исходе предшествующих потенциально злокачественных заболеваний, ведущим из которых является лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости. **Цель исследования** — определить клиническое значение патогенности соматических мутаций при лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости. **Методы.** Материалом для исследования являлись 24 образца измененного эпителия слизистой оболочки ротовой полости пациентов с лейкоплакией. Для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из образцов использовали набор QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия). ДНК-секвенирование выполняли при помощи секвенатора Illumina Next Seq 550 с использованием набора реагентов Tru Sight™ Oncology 500 DNA Kit, For Use with NextSeq (Illumina, США). Все операции по экстракции ДНК из биологических образцов, подготовке ДНК-библиотек и их секвенированию выполняли пошагово в строгом соответствии с инструкциями, прилагаемыми к соответствующим наборам реагентов. Биоинформационный анализ был выполнен с использованием специализированного программного обеспечения Illumina Base Space (Illumina, США) и Galaxy Project (The Galaxy Community, некоммерческий международный проект) в соответствии с актуальными рекомендациями. Желаемая мощность исследования составила 90%. Для расчета необходимого размера выборки использовалась функция Sample Size Calculation программы Statistica 12 (StatSoft, Inc., США) (Two Proportions, Z test) с установленной опцией «односторонняя гипотеза» (1 tailed hypothesis), поскольку исходно предполагалось, что патогенные (онкогенные) генетические варианты встречаются в ткани лейкоплакий СОРП намного чаще, чем в референсном геноме человека, по которому производилось выравнивание рядов. **Результаты.** Выявленные в ходе настоящего исследования патогенные соматические мутации в генах TP53, KRAS, APC, NRAS и BRAF как поодиночке, так и в сочетаниях с высокой вероятностью (отношение рисков 3000–11 000) ассоциированы с развитием лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости с дисплазией эпителия 1-й степени. Множественность патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с дисплазией эпителия, а также то, что ряд вариантов имеет место не у всех пациентов, позволяет предположить, что один и тот же гистотип дисплазии слизистой оболочки ротовой полости может развиваться под воздействием различных мутаций. **Заключение.** Выявленные в настоящем исследовании патогенные и вероятно патогенные варианты генов TP53, KRAS, APC, NRAS и BRAF как поодиночке, так и в сочетаниях с высокой вероятностью (отношение рисков 3000–11 000) ассоциированы с развитием лейкоплакии с дисплазией эпителия 1-й степени.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДНК-секвенирование, соматические мутации, лейкоплакия, слизистая оболочка ротовой полости

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Карпук Н.А., Рубникович С.П., Жильцов И.В., Мазур О.Ч., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. Клиническое значение патогенности соматических мутаций при лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(4):37–47. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-37-47>

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Рубникович С.П. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ:** работа выполнена в рамках государственной программы научных исследований Республики Беларусь «Установить спектр мутаций эпителия у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта» (№ ГР 20200246 от 2.03.2020) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (№ ГР 20221321 от 1.08.2022).

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** Проведение исследования было одобрено комитетом по этике клинических испытаний при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (пр-т Фрунзе, д. 27, г. Витебск, Республика Беларусь) протокол № 2 от 18.01.2019 г.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** Н.А. Карпук, С.П. Рубникович, И.В. Жильцов., О.Ч. Мазур, И.Ю. Карпук, Е.П. Михаленко — разработка концепции и дизайна исследования; Н.А. Карпук, О.Ч. Мазур, И.Ю. Карпук, Е.П. Михаленко — сбор данных; Н.А. Карпук, С.П. Рубникович, И.В. Жильцов — анализ и интерпретация результатов; Н.А. Карпук, И.В. Жильцов, И.Ю. Карпук, Е.П. Михаленко — обзор литературы, проведение статистического анализа; Н.А. Карпук, О.Ч. Мазур — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С.П. Рубникович, И.В. Жильцов, И.Ю. Карпук, Е.П. Михаленко — критический

© Карпук Н.А., Рубникович С.П., Жильцов И.В., Мазур О.Ч., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П., 2023

пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Карпук Наталья Анатольевна; e-mail: ikarpuk@mail.ru; пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, 210009, Республика Беларусь

Получена: 30.01.2023 / Получена после доработки: 22.05.2023 / Принята к публикации: 10.07.2023

## Clinical Significance of Pathogenicity of Somatic Mutations in Oral Leukoplakia: a Prospective Observational Study

Natalia A. Karpuk<sup>1</sup>, Sergey P. Rubnikovich<sup>2</sup>, Ivan V. Zhyltsov<sup>1</sup>, Oksana Ch. Mazur<sup>3</sup>,  
Ivan Yu. Karpuk<sup>1</sup>, Alena P. Mikhalenka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Frunze Ave., 27, Vitebsk, 210009, the Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Dzerzhinskogo str., 83, Minsk, 220116, the Republic of Belarus

<sup>3</sup>Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Akademicheskaya str., 27, Minsk, 220072, the Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Background.** The vast majority of malignant neoplasms of the oral mucosa refer to squamous cell carcinomas. The development of squamous cell carcinoma of the oral mucosa is often promoted by previous potentially malignant diseases, with oral leukoplakia dominating among them. **Objective.** To determine the clinical significance of the pathogenicity of somatic mutations in oral mucosal leukoplakia. **Methods.** The study material included 24 samples of abnormal epithelium of the oral mucosa from leukoplakia patients. QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Germany) was used for deoxyribonucleic acid (DNA) extraction from the samples. DNA sequencing was performed using IlluminaNextSeq 550 sequencer and TruSight™ Oncology 500 DNA Kit For Use with NextSeq (Illumina, USA). All DNA extractions from biological samples, preparation and sequencing of DNA libraries were performed step-by-step in strict accordance with the guidelines provided with the respective reagent kits. Bioinformatics analysis was carried out using specific software Illumina Base Space (Illumina, USA) and Galaxy Project (The Galaxy Community, a non-profit international project) according to current guidelines. The desired power of the study accounted for 90%. Two Proportions Z test was performed by means of The Sample Size Calculation of Statistica 12 (StatSoft, Inc.) with the set option “one-tailed hypothesis”, because it was initially assumed that pathogenic (oncogenic) genetic variants occur in the tissue of oral leukoplakia much more frequently than in the human reference genome used for sequence alignment. **Results.** The pathogenic somatic mutations in the *TP53*, *KRAS*, *APC*, *NRAs* and *BRAF* genes, identified in this study, alone or in combination, are highly likely (hazard ratio 3000-11000) to be associated with the development of oral mucosal leukoplakia and low-grade epithelial dysplasia. The multiplicity of pathogenic and likely pathogenic genetic variants associated with epithelial dysplasia, as well as the fact that a number of variants do not occur in all patients, suggests that the same histotype of oral mucosal dysplasia may develop under the influence of different mutations. **Conclusion.** The pathogenic and likely pathogenic variants of the *TP53*, *KRAS*, *APC*, *NRAS* and *BRAF* genes, identified in this study, alone or in combination, are highly likely (hazard ratio 3000–11000) to be associated with the development of leukoplakia and low-grade epithelial dysplasia.

**KEYWORDS:** DNA sequencing, somatic mutations, leukoplakia, oral mucosa

**FOR CITATION:** Karpuk N.A., Rubnikovich S.P., Zhyltsov I.V., Mazur O.Ch., Karpuk I.Yu., Mikhalenka A.P. Clinical significance of pathogenicity of somatic mutations in oral leukoplakia: a prospective observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(4):37–47. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-37-47>

**CONFLICT OF INTEREST:** one of the authors — Sergey P. Rubnikovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

**FUNDING.** The study was carried out within the framework of the State Research Program of the Republic of Belarus “Determine the range of epithelial mutations in patients with oral mucosal leukoplakia” (No. GR 20200246 of March 2, 2020) and the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (No. GR 20221321 of August 1, 2022).

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS.** The study was approved by the Ethics Committee for Clinical Trials of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (27 Frunze Ave., Vitebsk, 210009, the Republic of Belarus), Minutes No. 2 of January 18, 2019.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** N.A. Karpuk, S.P. Rubnikovich, I.V. Zhyltsov, O.Ch. Mazur, I.Yu. Karpuk, A.P. Mikhalenka — concept statement and scientific layout; N.A. Karpuk, O.Ch. Mazur, I.Yu. Karpuk, A.P. Mikhalenka — data collection; N.A. Karpuk, S.P. Rubnikovich, I.V. Zhyltsov — analysis and interpretation of the results; N.A. Karpuk, I.V. Zhyltsov, I.Yu. Karpuk, A.P. Mikhalenka — literature review, statistical analysis; N.A. Karpuk, O.Ch. Mazur — drafting the manuscript and preparing its final version; S.P. Rubnikovich, I.V. Zhyltsov, I.Yu. Karpuk, A.P. Mikhalenka — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Natalia A. Karpuk; e-mail: ikarpuk@mail.ru; 27 Frunze Ave., Vitebsk, 210009, the Republic of Belarus

Received: 30.01.2023 / Revised: 22.05.2023 / Accepted: 10.07.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Подавляющее большинство злокачественных новообразований слизистой оболочки ротовой полости (СОРП) приходится на плоскоклеточный рак. Плоскоклеточный рак СОРП развивается, как правило, в исходе предшествующих потенциально злокачественных заболеваний, ведущим из которых является лейкоплакия [1, 2].

В Республике Беларусь исследований молекулярно-генетических механизмов развития лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости (ЛСОРП) не проводилось. Можно предполагать, что существуют региональные особенности генетических вариантов, ассоциированных с развитием ЛСОРП. Знание подобных вариантов позволило бы разработать ПЦР- и NGS-тест-системы для выявления клинически значимых генетических вариантов. Имеющиеся крайне немногочисленные исследования показывают, что в клетках некоторых лейкоплакий были выявлены патогенные мутации гена *tp53*; они особенно часто обнаруживались при диспластических процессах эпителия и у лиц, курящих и злоупотребляющих алкоголем [3, 4]. Есть указания на то, что количество одновременно выявляемых при ЛСОРП мутаций гена *tp53* напрямую связано со степенью эпителиальной дисплазии, ввиду чего подобные мутации являются ранними событиями канцерогенеза СОРП [5, 6]. Существуют также свидетельства возможной роли мутаций гена *NOTCH1* в патогенезе злокачественного перерождения оральных лейкоплакий. Указанные мутации, по данным авторов, обнаруживаются в 60% случаев предраковых заболеваний эпителия СОРП [6–8]. Общая частота злокачественной трансформации ЛСОРП составляет 3,5%, однако в различных исследованиях, включенных в обзор, она варьировала от 0,13 до 34% [9].

Таким образом, ЛСОРП с метаплазией эпителия, являясь предраковыми заболеваниями, представляют большой интерес для здравоохранения ввиду необходимости оценки вероятности их злокачественной трансформации, вследствие чего исследования молекулярно-генетических механизмов формирования лейкоплакий СОРП остаются актуальными.

**Цель исследования** — определить клиническое значение патогенности соматических мутаций при лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проспективное, основанное на наблюдении, поперечное (cross-sectional), без контрольной группы, 24 образца ткани с пораженного участка слизистой оболочки ротовой полости пациентов с морфологически верифицированным диагнозом лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с дисплазией эпителия 1-й степени (15 мужчин, 9 женщин).

### Условия проведения исследования

Забор ткани слизистой оболочки ротовой полости производился на приеме стоматолога в учреждении здравоохранения «Витебский областной клинический стоматологический центр». Генетическое исследование полученного биологического материала осуществлялось на базе Центра

коллективного пользования «Геном» Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси с привлечением высококвалифицированных специалистов из лаборатории молекулярной генетики, лаборатории генетики человека и группы биоинформатики данного государственного научного учреждения. Сроки проведения исследования: с апреля 2020 по декабрь 2022 г.

## Критерии соответствия

### Критерии включения

Пациенты любого пола 18 лет и старше с морфологически верифицированным диагнозом ЛСОРП с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени, подписавшие информированное согласие об участии в исследовании.

### Критерии невключения

Пациенты моложе 18 лет, беременные женщины, пациенты с тяжелым течением либо декомпенсацией сопутствующих соматических заболеваний, а также пациенты, отказавшиеся подписать информированное согласие об участии в исследовании.

### Критерии исключения

Изменение диагноза, выявление беременности либо развитие декомпенсации одного или нескольких сопутствующих соматических заболеваний у пациентов из сформированной выборки, произошедшее в ходе исследования.

### Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагностические критерии для пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени: основной морфологический элемент — бляшка серовато-белого цвета с четкими краями, перламутровым блеском на видимо не измененной СОРП, которая представляет собой неравномерное помутнение эпителия; не выступает над уровнем окружающих участков СОРП; не снимается при поскабливании; слизистая оболочка на участках поражения берется в складку; гистологически — явления гиперкератоза, слабо выраженного акантоза, атипичная трансформация плоскоклеточного эпителия, затрагивающая не более трети его толщины; при люминесцентном исследовании — голубое свечение участка поражения; при оптической когерентной томографии (ОКТ-исследовании) изображение слоистое, дифференцируются два горизонтально ориентированных слоя.

### Подбор участников в группы

В ходе исследования было отобрано 24 образца ткани слизистой оболочки ротовой полости с пораженного участка пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости.

## Целевые показатели исследования

### Основной показатель исследования

Количество найденных патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с развитием ЛСОРП с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени.

### **Дополнительные показатели исследования**

Настоящим исследованием не предусмотрены.

### **Методы измерения целевых показателей**

#### **Лабораторные методы исследования**

*Выделение ДНК из биопсийного материала слизистой оболочки ротовой полости и крови, секвенирование ДНК*

Для выделения ДНК использовали набор QIAamp DNA FFPE TissueKit (Qiagen, Германия). Все операции по экстракции ДНК из биологических образцов и подготовке ДНК-библиотек к секвенированию выполняли пошагово в строгом соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителем (QIAGEN, Германия) к набору реагентов для экстракции ДНК QIAamp DNA FFPE TissueKit<sup>1</sup>. Таргетное ДНК-секвенирование выполняли при помощи высокопроизводительного секвенатора Illumina NextSeq 550 с применением набора реагентов для таргетного секвенирования TruSight™ Oncology 500 DNA Kit, For Use with NextSeq (48 samples), который позволяет устанавливать первичные нуклеотидные последовательности 523 генов, ассоциированных с канцерогенезом. Процедура секвенирования выполнялась пошагово в строгом соответствии с инструкцией, прилагаемой производителем к набору реагентов TruSight™ Oncology 500 DNA Kit, For Use with NextSeq (48 samples) (Illumina, Inc., США)<sup>2</sup>.

#### *Выполнение биопсии СОРП*

Перед проведением биопсии проводили инфильтрационную анестезию препаратами артикаина гидрохлорид (40 мг/1 мл) + эпинефрин (0,005 мг/1 мл), вводя 0,3–1 мл анестетика под неизменную слизистую оболочку на расстоянии 2–3 мм от элемента поражения на глубину приблизительно 2 мм, и продвигали иглу под элементом поражения под слизистой оболочкой на протяжении 5 мм, приподнимая за счет давления анестетика пораженного участка СОРП на 1–3 мм. Иссечение участка СОРП осуществляли скальпелем двумя сходящимися полуовальными разрезами. Размер биоптата зависел от размера очага поражения. При невозможности получения полноценного биоптата пациента исключали из исследования. Биоптат СОРП делили на две равные части, одну из которых погружали в 10% забуференный формалин (для получения гистологических и иммуногистохимических препаратов), а вторую переносили в пробирку Эппендорфа объемом 1,5 мл, заполненную буфером-стабилизатором нуклеиновых кислот VXL (Qiagen, Германия), инактивирующим нуклеазы, после чего транспортировали в молекулярно-генетическую лабораторию для экстракции ДНК. Послеоперационная рана промывалась раствором антисептика, накладывались 2–3 отдельных узловых шва.

#### *Биоинформационный анализ*

Биоинформационный анализ результатов ДНК-секвенирования был выполнен с использованием специализированных комплексов программного обеспечения Illumi-

na Base Space (Illumina, Inc., США) и Galaxy Project (The Galaxy Community, некоммерческий международный проект) и в соответствии с актуальными методическими рекомендациями [10–12].

### **Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)**

Единственными предикторами развития ЛСОРП, изучаемыми в настоящем исследовании, являются патогенные и вероятно патогенные соматические генетические варианты, выявляемые в ткани пациентов с ЛСОРП. Модификаторами эффекта могут являться патогенные варианты регуляторных генов, а также эпигенетические модификации генов (например, их метилирование), не учитываемые в данном исследовании. Также модификатором эффекта может являться наличие у пациента нескольких патогенных вариантов генов одновременно. Конфаундерами в данном исследовании могут являться неучтенные внешние воздействия (например, действие вируса папилломы человека или привычка курить трубку), которые могут вызывать злокачественную трансформацию клеток эпителия без образования патогенных вариантов генов, в частности путем их эпигенетических модификаций либо повреждения регуляторных генов.

### **Статистические процедуры**

#### **Принципы расчета размера выборки**

Расчет должного размера выборки производился исходя из стандартного для биомедицинских исследований уровня вероятности ошибки I рода ( $\alpha$ )  $\leq 0,05$ . Желаемая мощность исследования составила 90%. Мы также исходили из предположения, что патогенные генетические варианты, ассоциированные с развитием неоплазм, встречаются в клетках патологически измененных тканей. Указанные варианты должны встречаться не реже чем в 30% образцов. Для расчета необходимого размера выборки использовалась функция Sample Size Calculation программы Statistica 12 (StatSoft, Inc., США) (Two Proportions, Z-test) с установленной опцией «односторонняя гипотеза» (1-tailed hypothesis), поскольку исходно предполагалось, что патогенные (онкогенные) генетические варианты встречаются в ткани лейкоплакий СОРП намного чаще, чем в референсном геноме человека, по которому производилось выравнивание рядов. Подсчитанный таким образом размер выборки составил 23 пациента; он был увеличен до 24 человек, так как такой размер выборки лучше соответствовал возможностям использованного нами набора реагентов для таргетного секвенирования TruSight™ Oncology 500 DNA Kit, For Use with NextSeq (48 samples).

#### **Статистические методы**

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи специализированных программных пакетов Statistica (версия 12) (StatSoft, Inc., США) и Med Calc (версия 18.9.1) (Med Calc Software Ltd, Бельгия). Центральная

<sup>1</sup> QIAamp® DNA FFPE Tissue Handbook (February 2020). Available: <https://www.qiagen.com/us/products/discovery-and-translational-research/dna-rna-purification/dna-purification/genomic-dna/qiaamp-dna-ffpe-tissue-kit>

<sup>2</sup> Illumina TruSight Oncology 500 Reference Guide. Available: [https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry\\_documentation/trusight/oncology-500/trusight-oncology-500-reference-guide-1000000067621\\_07.pdf](https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/trusight/oncology-500/trusight-oncology-500-reference-guide-1000000067621_07.pdf)

тенденция и разброс значений анализируемых количественных показателей описывались в виде медианно-квартильных характеристик: медианы, 25-го и 75-го квартилей. Сравнение категориальных переменных выполнялось с использованием критерия  $\chi^2$  и точного теста Фишера, выявление статистической значимости различий количественных признаков производилось при помощи  $U$ -теста Манна — Уитни. Для выявления генетических вариантов, статистически значимо ассоциированных с развитием плоскоклеточного рака СОР, использовался корреляционный анализ Спирмена, а также логистический регрессионный анализ. В регрессионный анализ включались показатели с уровнем значимости  $p < 0,1$ . Для оценки влияния отдельных генетических вариантов на вероятность развития изучаемой патологии рассчитывались отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР), а также их 95% доверительные интервалы (ДИ). Во всех случаях выявленные закономерности считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ , при этом оптимальным уровнем значимости, общепризнанным среди биоинформатиков и однозначно указывающим на наличие взаимосвязи между генетическим вариантом и фенотипом, являлся  $p \leq 5 \times 10^{-8}$  [13, 14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

В выборку включались пациенты с установленными и подтвержденными диагнозами ЛСОПП с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени, обращавшиеся за медицинской помощью в учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический стоматологический центр». Включение пациентов осуществлялось в порядке их обращения при соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения, без каких-либо дополнительных условий. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке.

### Характеристики выборки (групп) исследования

Всего в исследование были включены 24 пациента с морфологически верифицированным диагнозом лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени (15 мужчин, 9 женщин). Средний возраст пациентов составил 59 лет (min — 42 года, max — 72 года, 95% ДИ: 57–65 лет).

### Основные результаты исследования

#### Оценка качества выполнения таргетного секвенирования

Доля оснований GC в распознанных генетических последовательностях колеблется от 50 до 56%, составляя в среднем 52,5%; средняя длина ридов  $\approx 108$  оснований, что соответствует возможностям прибора Illumina NextSeq 550 и особенностям использованной тест-системы Tru Sight™ Oncology 500 DNA Kit, For Use with NextSeq (48 samples); медиана покрытия нуклеотидных последовательностей прочтениями составляет 462X, среднее покрытие — 584,4X, доля успешно выровненных нуклеотидных последовательностей от общего объема

сиквенса — 100%. С учетом того что целью настоящего исследования являлось выявление соматических мутаций, для надежного их обнаружения необходимо избыточное покрытие нуклеотидных последовательностей прочтениями (минимально достаточное — 300X, оптимальное — не менее 500X); видно, что в ходе секвенирования были достигнуты оптимальные показатели кратности покрытия нуклеотидных последовательностей прочтениями.

Средняя доля нуклеотидных последовательностей, прочитанных хотя бы 1 раз, составляет 99,7%,  $\geq 5$  раз — 99,5%,

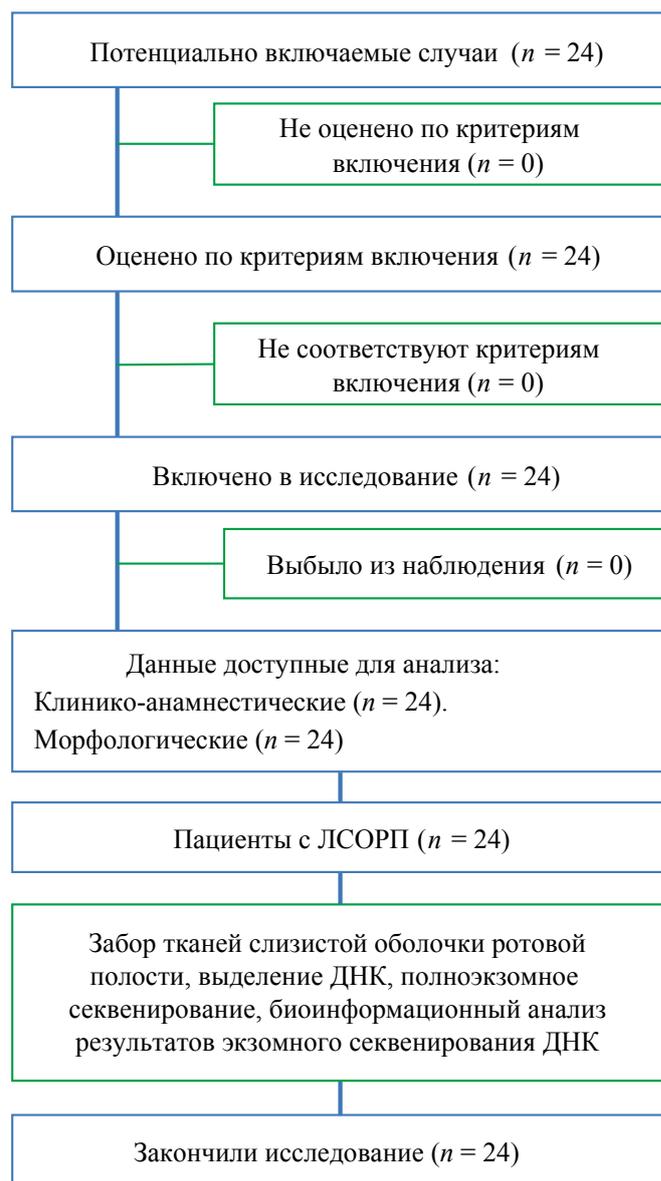


Рис. Блок-схема дизайна проведенного исследования  
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ЛСОПП — лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

Fig. Schematic diagram of the scientific layout  
Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: ЛСОПП — oral mucosal leukoplakia; ДНК — deoxyribonucleic acid.

$\geq 10$  раз — 99,2%,  $\geq 30$  раз — 97,6%,  $\geq 50$  раз — 95,6%. Важным показателем качества таргетного секвенирования является средняя доля нуклеотидных последовательностей, прочитанных 30 и более раз — она должна быть не ниже 95% [14]. В нашем случае указанный показатель равен 97,6%, что свидетельствует о достаточно высоком качестве полученных нами результатов таргетного секвенирования.

#### **Результаты биоинформационного анализа данных таргетного секвенирования образцов ткани пациентов с ЛСОРП**

В ходе биоинформационного анализа результатов таргетного секвенирования 24 образцов тканей ЛСОРП с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени нами было выявлено 2439 видов генетических вариантов. Из них 13 разновидностей генетических вариантов (0,53%) являлись патогенными или вероятно патогенными; еще 1280 генетических вариантов (52,48%) имели неопределенное клиническое значение; наконец, оставшиеся 1146 генетических вариантов (46,99%) были доброкачественными.

Выявленные патогенные и вероятно патогенные генетические варианты перечислены и охарактеризованы в таблице 1.

Генетические варианты, расцененные как патогенные и вероятно патогенные, затрагивают в первую очередь гены, ответственные за реализацию различных сигнальных путей, регуляцию процессов транскрипции и клеточного апоптоза. При этом общее количество патогенных и вероятно патогенных соматических мутаций всех типов, выявленных в образцах тканей ЛСОРП, отобранных у пациентов из изученной выборки, составило всего 24. Так, у 6 пациентов не было выявлено ни одного патогенного генетического варианта, у 15 пациентов было выявлено по 1 патогенному генетическому варианту и у 3 пациентов имелось по 2 патогенных генетических варианта (медiana — 1). Факт отсутствия патогенных соматических мутаций в части образцов тканей ЛСОРП можно объяснить как случайностью (например, в конкретном образце преобладали нормальные клетки с неизменным генотипом, в частности, интактные эпителиальные клетки), так и особенностями использованного для таргетного секвенирования набора реагентов. Как указывалось ранее, набор Tru Sight™ Oncology 500 DNAKit, For Use with NextSeq (48 samples) предназначен для секвенирования 523 генов, которые, по данным ранее проведенных исследований, ассоциированы с патогенезом различных злокачественных новообразований.

Тем не менее нельзя исключить вероятность того, что соматические мутации, ответственные за формирование дисплазии эпителия при ЛСОРП, могут располагаться в каких-либо иных генах, которые не могли быть секвенированы с использованием вышеупомянутого набора. Помимо этого, ЛСОРП, будучи доброкачественными образованиями, теоретически могут формироваться под влиянием различных *эпигенетических факторов*, в частности, инактивации генов без нарушения их целост-

ности (например, путем прямого метилирования ДНК либо подавления трансляции вследствие взаимодействия иРНК с микроРНК), альтернативного сплайсинга либо посттрансляционных модификаций белков, что не представлялось возможным проверить в рамках настоящего исследования.

С целью увеличения числа потенциальных патогенных генетических вариантов нами был проведен поиск в базе данных ClinVar, содержащей сведения о выявленных ассоциациях между какими-либо генетическими вариантами и различными заболеваниями [15, 16], и было вручную отобрано еще 14 генетических вариантов с неопределенной патогенностью, про которые имелась информация, что они могут быть связаны с развитием каких-либо онкологических заболеваний. Указанные генетические варианты перечислены и охарактеризованы в таблице 2.

Даже с учетом 14 дополнительных генетических вариантов у 4 пациентов не было выявлено никаких патогенных и вероятно патогенных соматических мутаций — по крайней мере, в 523 генах, секвенирование которых может быть выполнено с использованием набора реагентов Tru Sight™ Oncology 500 DNAKit, For Use with NextSeq (48 samples).

В таблице 3 приведена информация о частоте встречаемости отобранных нами патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов в человеческой популяции по данным gnomAD, а также отношения шансов (ОШ) и рисков (ОР), указывающие на возможную взаимосвязь отдельных соматических мутаций с развитием лейкоплакии СОР.

Как следует из таблицы 3, варианты генов *ALK* и *MET*, выявленные в настоящем исследовании, встречаются в популяции очень часто (это особенно справедливо для варианта *g.29193615T>C* гена *MET*, которая встречается у трети населения земного шара, ввиду чего с очень высокой вероятностью является доброкачественной), вследствие чего разница между частотами их встречаемости в изученной выборке пациентов с ЛСОРП и в генеральной совокупности статистически незначима; соответственно, данные генетические варианты не могут быть ассоциированы с ЛСОРП.

Напротив, выявленные в нашем исследовании генетические варианты генов *TP53* ( $n = 11$ ), *KRAS* ( $n = 10$ ), *APC* ( $n = 3$ ), *NRAS* ( $n = 2$ ) и *BRAF* ( $n = 2$ ) очень редко (тысячные доли процента) встречаются в человеческой популяции, ввиду чего частоты их встречаемости в изученной выборке в тысячи и десятки тысяч раз превышают таковые в генеральной совокупности, причем указанная разница статистически значима. Таким образом, можно с высокой вероятностью предположить, что выявленные в ходе настоящего исследования соматические мутации в генах *TP53*, *KRAS*, *APC*, *NRAS* и *BRAF* как поодиночке, так и в сочетаниях ассоциированы с развитием дисплазии при ЛСОРП.

#### **Дополнительные результаты исследования**

Все результаты, полученные в ходе исследования, были изложены в предыдущих разделах.

Таблица 1. Патогенные и вероятно патогенные генетические варианты, выявленные в образцах тканей пациентов с ЛСОП

Table 1. Pathogenic and likely pathogenic genetic variants identified in the tissue samples from patients with oral mucosal leukoplakia

Ген	Тип мутации, ее хромосомная локализация	Последствия мутации
KRAS proto-oncogene, GTPase ( <i>KRAS</i> )	МНП 12:g.25245347C>T	Миссенс: p.Gly13Asp
	МНП 12:g.25245350C>T	Миссенс: p.Gly12Asp
	МНП 12:g.25245350C>A	Миссенс: p.Gly12Val
	МНП 12:g.25245351C>A	Миссенс: p.Gly12Cys
	МНП 12:g.25245284G>T	Миссенс: p.Pro34Gln
NRAS proto-oncogene, GTPase ( <i>NRAS</i> )	МНП 1:g.114716126C>T	Миссенс: p.Gly12Asp
B-Raf proto-oncogene, serine/ threonine kinase ( <i>BRAF</i> )	МНП 7:g.140753336A>T	Миссенс: p.Val640Glu
Tumor protein p53 ( <i>TP53</i> )	МНП 17:g.7673803G>A	Миссенс: p.Arg273Cys
	МНП 17:g.7675088C>T	Миссенс: p.Arg175His
	МНП 17:g.7674220C>T	Миссенс: p.Arg248Gln
Catenin beta 1 ( <i>CTNNB1</i> )	МНП 3:g.41224633A>G	Миссенс: p.Thr41Ala
ASXL transcriptional regulator 1 ( <i>ASXL1</i> )	Делеция 20:g.32433361TC>T	Сдвиг рамки чтения: p.Pro389GlnfsTer73
	МНП 20:g.32433573G>T	Миссенс: p.Ala459Ser

Примечания: таблица составлена авторами. 1. МНП — мононуклеотидный полиморфизм. 2. Тип мутации обозначен как «номер хромосомы: номер позиции нуклеотида в геноме по номенклатуре HUGO, соответствующей началу генетического варианта: вид нуклеотидной замены или сдвига». 3. Изменения в белковых продуктах соответствующих генов вследствие мононуклеотидных полиморфизмов обозначены как «исходная аминокислота: номер позиции этой аминокислоты в белковой молекуле: аминокислота, заменившая исходную».

Notes: compiled by the authors. 1. МНП — single nucleotide polymorphism; 2. Type of mutation is designated as “chromosome number: nucleotide position in the genome according to HUGO nomenclature corresponding to the beginning of the genetic variant: type of nucleotide substitution or shift”; 3. Changes in protein products of corresponding genes due to single nucleotide polymorphisms are designated as “initial amino acid: position of this amino acid in the protein molecule: amino acid that substituted the initial one”.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Можно с высокой вероятностью предположить, что выявленные в ходе настоящего исследования соматические мутации в генах *TP53*, *KRAS*, *APC*, *NRAS* и *BRAF* как поодиночке, так и в сочетаниях ассоциированы с развитием лейкоплакий СОП.

Множественность патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с дисплазией эпителия, а также то, что ряд вариантов имеет место не у всех пациентов в изученной выборке, позволяет предположить, что один и тот же гистотип дисплазии СОП может развиваться под воздействием различных приобретенных патогенных мутаций, каковой феномен уже был

описан многими исследователями для ряда других онкологических заболеваний [16–18].

Обращает на себя внимание, что гены *TP53*, *KRAS*, *APC*, *NRAS* и *BRAF* отвечают за реализацию различных сигнальных путей, регуляцию процессов транскрипции и клеточного апоптоза; так, например, ген *TP53* — ключевое звено сигнального пути p53, ответственного за регуляцию клеточного цикла. Соответственно, нарушения транскрипции и/или трансляции данных генов вследствие соматических мутаций могут лежать в основе онкогенеза.

### Ограничения исследования

Невозможность существенно увеличить размер изученной выборки пациентов ввиду высокой стоимости исследования, из-за чего выявленные взаимосвязи между

Таблица 2. Генетические варианты с неопределенной патогенностью, выявленные при секвенировании образцов тканей ЛСОРП, которые могут быть ассоциированы с развитием дисплазии эпителия

Table 2. Genetic variants with uncertain pathogenicity identified by sequencing of oral leukoplakia tissue samples that may be associated with the development of epithelial dysplasia

Ген	Тип мутации, ее хромосомная локализация	Последствия мутации
Tumor protein p53 ( <i>TP53</i> )	МНП 17:g.7675085C>A	Миссенс p.Cys176Phe
	МНП 17:g.7673704G>A	Стоп-кодон p.Arg306Ter
	Делеция 17:g.7673717TG>T	Сдвиг рамки чтения p.Pro301GlnfsTer44
	МНП 17:g.7670685G>A	Стоп-кодон p.Arg342Ter
	МНП 17:g.7674894G>A	Стоп-кодон p.Arg213Ter
	МНП 17:g.7673824C>T	Миссенс p.Gly266Arg
APC Regulator of WNT Signaling Pathway ( <i>APC</i> )	МНП 5:g.112839606C>T	Стоп-кодон p.Gln1338Ter
	МНП 5:g.112828889C>T	Стоп-кодон p.Arg554Ter
	МНП 5:g.112839942C>T	Стоп-кодон p.Arg1450Ter
Phosphatase and tensin homolog ( <i>PTEN</i> )	МНП 10:g.87952142C>T	Миссенс p.Arg173Cys
MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase ( <i>MET</i> )	МНП 7:g.116771936C>T	Миссенс p.Thr992Ile
ALK receptor tyrosine kinase ( <i>ALK</i> )	МНП 2:g.29193615T>C	Миссенс p.Lys1491Arg
NRAS proto-oncogene, GTPase ( <i>NRAS</i> )	МНП 1:g.114713908T>A	Миссенс p.Gln61Leu
Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha ( <i>PIK3CA</i> )	МНП 3:g.179234302G>C	Миссенс p.Gly1049Arg

Примечания: таблица составлена авторами. 1. МНП — мононуклеотидный полиморфизм. 2. Тип мутации обозначен как «номер хромосомы: номер позиции нуклеотида в геноме по номенклатуре HUGO, соответствующей началу генетического варианта: вид нуклеотидной замены или сдвига». 3. Изменения в белковых продуктах соответствующих генов вследствие мононуклеотидных полиморфизмов обозначены как «исходная аминокислота: номер позиции этой аминокислоты в белковой молекуле: аминокислота, заменившая исходную».

Notes: compiled by the authors. 1. MNP — single nucleotide polymorphism; 2. Type of mutation is designated as “chromosome number: nucleotide position in the genome according to HUGO nomenclature corresponding to the beginning of the genetic variant: type of nucleotide substitution or shift”; 3. Changes in protein products of corresponding genes due to single nucleotide polymorphisms are designated as “initial amino acid: position of this amino acid in the protein molecule: amino acid that substituted the initial one”.

патогенными генетическими вариантами соматических мутаций и развитием ЛСОРП могут носить неоднозначный характер. В настоящем исследовании не изучались патогенные варианты регуляторных генов, а также эпигенетические модификации генов на всех уровнях, что исключает анализ влияния указанных феноменов на развитие ЛСОРП. Высокая стоимость таргетного секвенирования и сложность биоинформационного анализа полученных данных ограничивают применение использованного метода исследования в клинической практике даже при выявлении однозначных ассоциаций между определенными патогенными вариантами генов и развитием дисплазии при ЛСОРП.

### Интерпретация результатов исследования

Качество выполненного нами таргетного секвенирования образцов ДНК, выделенных из патологически измененных тканей лейкоплакий СОР, достаточно высоко для уверенного выявления соматических мутаций, встречающихся в  $\leq 10\%$  клеток анализируемого образца, что удовлетворяет цели и задачам настоящего исследования.

Количество выявленных у пациентов с ЛСОРП вариантов соматических мутаций генов по сравнению с референсным геномом человека весьма велико, но, вероятно, большая часть этих вариантов относится к доброкачественным и не влияет на развитие изучаемых заболеваний.

Таблица 3. Сравнительная частота встречаемости патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, выявленных в выборке пациентов с ЛСОПИ и в человеческой популяции в целом

Table 3. Comparative frequency of pathogenic and likely pathogenic genetic variants identified in the cohort of patients with oral leukoplakia and in the general human population

Ген	Тип мутации	Частота gnomAD, %	Частота в выборке, n (%)	ОР (95% ДИ) ОШ (95% ДИ)
KRAS	12:g.25245347C>T (p.Gly13Asp)	Нет данных	1 (4,17)	–
	12:g.25245350C>T (p.Gly12Asp)	0,0004	3 (12,50)	9519 (1026–88 314) 10 879 (1087–108 869)
	12:g.25245350C>A (p.Gly12Val)	Нет данных	4 (16,67)	–
	12:g.25245351C>A (p.Gly12Cys)	Нет данных	1 (4,17)	–
	12:g.25245284G>T (p.Pro34Gln)	Нет данных	1 (4,17)	–
TP53	17:g.7673803G>A (p.Arg273Cys)	0,0012	2 (8,33)	6346 (595–67 680) 6923 (605–79 161)
	17:g.7675088C>T (p.Arg175His)	0,0004	2 (8,33)	6346 (595–67 680) 6923 (605–79 161)
	17:g.7674220C>T (p.Arg248Gln)	0,00119	1 (4,17)	3173 (204–49 281) 3311 (201–54 550)
	17:g.7673704G>A (p.Arg306Ter)	Нет данных	1 (4,17)	–
	17:g.7673717TG>T (p.Pro301GlnfsTer44)	Нет данных	1 (4,17)	–
	17:g.7670685G>A (p.Arg342Ter)	Нет данных	1 (4,17)	–
	17:g.7674894G>A (p.Arg213Ter)	Нет данных	1 (4,17)	–
	17:g.7673824C>T (p.Gly266Arg)	Нет данных	1 (4,17)	–
	17:g.7675085C>A (p.Cys176Phe)	0,0004	1 (4,17)	3173 (204–49 281) 3311 (201–54 550)
APC	5:g.112839606C>T (p.Gln1338Ter)	0,0004	1 (4,17)	3173 (204–49 281) 3311 (201–54 550)
	5:g.112828889C>T (p.Arg554Ter)	Нет данных	1 (4,17)	–
	5:g.112839942C>T (p.Arg1450Ter)	Нет данных	1 (4,17)	–
ASXL1	20:g.32433361TC>T (p.Pro389GlnfsTer73)	Нет данных	1 (4,17)	–
	20:g.32433573G>T (p.Ala459Ser)	Нет данных	1 (4,17)	–
NRAS	1:g.114716126C>T (p.Gly12Asp)	0,0008	1 (4,17)	3173 (204–49 281) 3311 (201–54 550)
	1:g.114713908T>A (p.Gln61Leu)	Нет данных	1 (4,17)	–
BRAF	7:g.140753336A>T (p.Val640Glu)	0,0004	2 (8,33)	6346 (595–67 680) 6923 (605–79 161)
ALK	2:g.29193615T>C (p.Lys1491Arg)	27,9	1 (4,17)	0,15 (0,022–1,017)* 0,11 (0,015–0,83)
CTNNB1	3:g.41224633A>G (p.Thr41Ala)	Нет данных	1 (4,17)	–

Таблица 3. Продолжение  
Table 3. Continuation

Ген	Тип мутации	Частота gnomAD, %	Частота в выборке, n (%)	ОР (95% ДИ) ОШ (95% ДИ)
<i>MET</i>	7:g.116771936C>T (p.Thr992Ile)	0,7891	1 (4,17)	5,28 (0,77–36,03)* 5,47 (0,74–40,54)*
<i>PIK3CA</i>	3:g.179234302G>C (p.Gly1049Arg)	Нет данных	1 (4,17)	–
<i>PTEN</i>	10:g.87952142C>T (p.Arg173Cys)	Нет данных	1 (4,17)	–

Примечания: таблица составлена авторами. 1. ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, «нет данных» — сведения о частоте данной мутации в человеческой популяции в базе данных gnomAD отсутствуют (т. е. ОР и ОШ рассчитать невозможно). 2. \* — показатель статистически незначим (диапазон значений доверительного интервала включает в себя 1).

Notes: compiled by the authors; 1. OR — hazard ratio, OSH — odds ratio, «нет данных» — information on the frequency of this mutation in the human population is not available in the gnomAD database (i.e., hazard and odds ratio cannot be calculated); 2. \* — the indicator is statistically insignificant (the range of confidence interval values includes 1).

Тем не менее выявленные в ходе настоящего исследования патогенные и вероятно патогенные варианты генов *TP53*, *KRAS*, *APC*, *NRAS* и *BRAF* как поодиночке, так и в сочетаниях с высокой вероятностью ассоциированы с лейкоплакиями СОР с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени. В первую очередь это касается патогенных и вероятно патогенных вариантов генов *KRAS* и *TP53* ввиду наличия большого разнообразия указанных вариантов, а также их значительной распространенности в изученной выборке пациентов с ЛСОРП.

Взаимосвязь патогенных генетических вариантов именно генов *TP53*, *KRAS*, *APC*, *NRAS* и *BRAF* с развитием плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии эпителия 1-й степени неслучайна: данные гены отвечают за реализацию различных сигнальных путей, участвующих в обновлении и дифференцировке эпителия, регуляции процессов транскрипции и клеточного апоптоза. Соответственно повреждение указанных генов может являться триггерным

фактором как для развития кератоза и дисплазии, так и для злокачественного перерождения эпителиоцитов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в настоящем исследовании патогенные и вероятно патогенные варианты генов:

*TP53* (17:g.7673803G>A, 17:g.7675088C>T, 17:g.7674220C>T, 17:g.7675085C>A, 17:g.7673704G>A, 17:g.7673717TG>T, 17:g.7670685G>A, 17:g.7674894G>A, 17:g.7673824C>T);  
*KRAS* (12:g.25245347C>T, 12:g.25245350C>T, 12:g.25245350C>A, 12:g.25245351C>A, 12:g.25245284G>T),  
*APC* (5:g.112839606C>T, 5:g.112828889C>T, 5:g.112839942C>T);  
*NRAS* (1:g.114716126C>T, 1:g.114713908T>A) и *BRAF* (7:g.140753336A>T) как поодиночке, так и в сочетаниях с высокой вероятностью (ОР 3000–11 000) ассоциированы с развитием ЛСОРП с дисплазией эпителия 1-й степени.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians. Part 1: Cancer. *Dent Update*. 2015;42(3):250–252, 255–256, 259–260. <https://doi.org/10.12968/denu.2015.42.3.250>
- van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(6):e685–e692. <https://doi.org/10.4317/medoral.21007>
- Scheifele C, Schlechte H, Bethke G, Reichart PA. Nachweis von TP53-Mutationen mittels Exfoliativzytologie (brush biopsy) oraler Leukoplakien [Detection of TP53-mutations in brush biopsies from oral leukoplakias]. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2002;6(6):410–414. German. <https://doi.org/10.1007/s10006-002-0425-0>
- Ogmundsdóttir HM, Hilmarsdóttir H, Björnsson J, Holbrook WP. Longitudinal study of TP53 mutations in eight patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(9):716–721. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00767.x>
- Suwasini S, Chatterjee K, Purkait SK, Samaddar D, Chatterjee A, Kumar M. Expression of P53 Protein and Ki-67 Antigen in Oral Leukoplakia with Different Histopathological Grades of Epithelial Dysplasia. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2018;8(6):513–522. [https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD\\_241\\_18](https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_241_18)
- Deshmukh AV, Gupta A, Chaudhari AG, Gangane NM. Correlation of p53 expression with Clinical Presentation and Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma Patients: A Pilot Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl 2):1836–1840. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-01859-0>
- Izumchenko E, Sun K, Jones S, Brait M, Agrawal N, Koch W, McCord CL, Riley DR, Angioli SV, Velculescu VE, Jiang WW, Sidransky D. Notch1 mutations are drivers of oral tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(4):277–286. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0257>
- Broner EC, Trujillo JA, Korzinkin M, Subbannayya T, Agrawal N, Ozerov IV, Zhavoronkov A, Rooper L, Kotlov N, Shen L, Pearson AT, Rosenberg AJ, Savage PA, Mishra V, Chatterjee A, Sidransky D, Izumchenko E. Doublecortin-Like Kinase 1 (DCLK1) Is a Novel NOTCH Pathway Signaling Regulator in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:677051. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.677051>
- Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(3):155–166. <https://doi.org/10.1111/jop.12339>
- Kanzi AM, San JE, Chimukangara B, Wilkinson E, Fish M, Ramsuran V, de Oliveira T. Next Generation Sequencing and Bioinformatics Analysis of Family Genetic Inheritance. *Front Genet*. 2020;11:544162. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.544162>
- Feltes BC, Poloni JF, Nunes IJG, Faria SS, Dorn M. Multi-Approach Bioinformatics Analysis of Curated Omics Data Provides a Gene Expression Panorama for Multiple Cancer Types. *Front Genet*. 2020;11:586602. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.586602>
- Fox AJ, Hiemenz MC, Lieberman DB, Sukhadia S, Li B, Grubb J, Candrea P, Ganapathy K, Zhao J, Roth D, Alley E, Loren A, Morrisette JJ. Next Generation Sequencing for the Detection of Actionable Mutations

- in Solid and Liquid Tumors. *J Vis Exp*. 2016;(115):52758. <https://doi.org/10.3791/52758>
13. Buzdugan L, Kalisch M, Navarro A, Schunk D, Fehr E, Bühlmann P. Assessing statistical significance in multivariable genome wide association analysis. *Bioinformatics*. 2016;32(13):1990–2000. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw128>
14. Mai TT, Turner P, Corander J. Boosting heritability: estimating the genetic component of phenotypic variation with multiple sample splitting. *BMC Bioinformatics*. 2021;22(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12859-021-04079-7>
15. Ajay SS, Parker SC, Abaan HO, Fajardo KV, Margulies EH. Accurate and comprehensive sequencing of personal genomes. *Genome Res*. 2011;21(9):1498–1505. <https://doi.org/10.1101/gr.123638.111>
16. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown GR, Chao C, Chitipiralla S, Gu B, Hart J, Hoffman D, Jang W, Karapetyan K, Katz K, Liu C, Maddipatla Z, Malheiro A, McDaniel K, Ovetsky M, Riley G, Zhou G, Holmes JB, Kattman BL, Maglott DR. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D1062–D1067. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1153>
17. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, Chen C, Gu B, Hart J, Hoffman D, Jang W, Kaur K, Liu C, Lyoshin V, Maddipatla Z, Maiti R, Mitchell J, O’Leary N, Riley GR, Shi W, Zhou G, Schneider V, Maglott D, Holmes JB, Kattman BL. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D835–D844. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz972>
18. Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(3):776–781. <https://doi.org/10.1073/pnas.0334858100>. Epub 2003 Jan 27. PMID: 12552134; PMCID: PMC298677
19. Saito Y, Koya J, Kataoka K. Multiple mutations within individual oncogenes. *Cancer Sci*. 2021;112(2):483–489. <https://doi.org/10.1111/cas.14699>
20. Nussinov R, Tsai CJ, Jang H. How can same-gene mutations promote both cancer and developmental disorders? *Sci Adv*. 2022;8(2):eabm2059. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm2059>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Карпук Наталья Анатольевна** — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры общей и ортопедической стоматологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». <https://orcid.org/0000-0002-1482-9376>

**Рубникович Сергей Петрович** — доктор медицинских наук, член-корреспондент; профессор; ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

**Жильцов Иван Викторович** — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой доказательной медицины и клинической диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». <https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Natalia A. Karpuk** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; General Dentistry and Prosthodontic Dentistry Department with a course at the Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-1482-9376>

**Sergey P. Rubnikovich** — Dr. Sci. (Med.), corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus; Prof.; Rector of Belarusian State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

**Ivan V. Zhyltsov** — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Department for Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics at the Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>

**Мазур Оксана Чеславовна** — научный сотрудник лаборатории экологической генетики и биотехнологии государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси». <https://orcid.org/0000-0002-6093-4548>

**Карпук Иван Юрьевич** — доктор медицинских наук, доцент; декан стоматологического факультета, профессор кафедры доказательной медицины и клинической диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». <https://orcid.org/0000-0001-9991-7035>

**Михаленко Елена Петровна** — кандидат биологических наук; ведущий научный сотрудник лаборатории экологической генетики и биотехнологии государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси». <https://orcid.org/0000-0003-4543-2862>

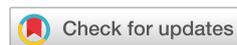
**Oksana Ch. Mazur** — Researcher, Laboratory of Ecological Genetics and Biotechnology, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus. <https://orcid.org/0000-0002-6093-4548>

**Ivan Yu. Karpuk** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Dean of the Dental Faculty, Prof. at the Department for Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics at the Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-9991-7035>

**Alena P. Mikhaleuka** — Cand. Sci. (Biol.); Leading Researcher, Laboratory of Ecological Genetics and Biotechnology, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus. <https://orcid.org/0000-0003-4543-2862>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-48-60>

УДК: 616.311-002-08



## Эффективность этиотропной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим течением орального кандидоза: рандомизированное контролируемое клиническое исследование

Ю.А. Македонова<sup>1,2</sup>, Л.М. Гаврикова<sup>1</sup>, С.В. Дьяченко<sup>1</sup>, Д.Ю. Дьяченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Павших борцов, здание 1, г. Волгоград, 400131, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр», пл. Павших борцов, здание 1, г. Волгоград, 400131, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Задача эффективного лечения орального кандидоза приобретает особую актуальность в связи с увеличением количества больных с рецидивирующим течением грибкового поражения полости рта вследствие роста числа штаммов *Candida spp.*, рефрактерных к антимикотическим препаратам. В настоящем исследовании представлены результаты изучения клинической эффективности этиотропной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим течением орального кандидоза. **Цель исследования** — определить эффективность этиотропной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим течением орального кандидоза. **Методы.** Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование у 56 больных с хроническим рецидивирующим течением орального кандидоза в возрасте от 45 до 74 лет. Обследование и лечение пациентов проводилось на кафедре стоматологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в государственном автономном учреждении здравоохранения «Волгоградская областная клиническая стоматологическая поликлиника». Сроки проведения исследования: сентябрь 2020 г. — ноябрь 2022 г. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от применяемого антимикотического препарата: в основной группе пациенты получали вориконазол, в контрольной — флуконазол. Помимо этиотропной терапии, пациентам обеих групп было назначено комплексное лечение по схеме, направленной на стимуляцию иммунологической защиты организма, восстановление витаминно-минеральной недостаточности, коррекцию дисбаланса экосистемы полости рта. Больным проводилась местная симптоматическая терапия: антисептическая обработка 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата, обезболивание 15% гелем лидокаина, для стимуляции эпителизации — 3,44% масляный раствор ретинола. В качестве устранения предикторов кандидозного стоматита пациентам рекомендовалась санация полости рта и профессиональная гигиена. С целью восстановления функции жевания больные направлялись на ортопедическое лечение. Основной опорной точкой исследования явилось установление эффективности проводимой терапии, определяемой как по клиническим критериям, так и по оценке данных бактериологического посева с целью регистрации количественного, видового и чувствительного профиля штаммов *Candida spp.* спустя 3 недели, 6 и 12 месяцев после окончания лечения. Анализ и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Excel к программной операционной системе MS Windows 10 (Microsoft Corp., США). **Результаты.** Наиболее распространенным возбудителем хронических рецидивирующих форм орального кандидоза является *C. albicans* (69,6%), затем следуют виды *C. non-albicans* — *C. krusei* (10,7%), *C. tropicalis* (10,7%) и *C. glabrata* (8,9%). Анализ количественной характеристики *Candida spp.* по данным бакпосева показывает, что до лечения в большинстве клинических изолятов выявлено высокое и умеренное количество КОЕ *Candida spp.*, после лечения у пациентов основной группы не было зафиксировано таких случаев. Изучение характеристики восприимчивости дрожжевых грибов к флуконазолу и итраконазолу показало наличие изолятов с дозозависимой чувствительностью, выявлена резистентность отдельных образцов *C. krusei* (16,7%) и *C. glabrata* (60%) к флуконазолу и итраконазолу (33,3 и 100% соответственно). Все изоляты *Candida spp.* оказались высокочувствительными к вориконазолу. Эффективность комбинированной схемы лечения отдельного эпизода вориконазолом составляет 95,4%. Продолжение терапии вориконазолом в супрессивном режиме позволяет добиться профилактики рецидивов у 98,3% пациентов. Этиотропная терапия вориконазолом обеспечила стойкий клинический эффект (92,7%) через год наблюдения. **Заключение.** Результаты исследования подтверждают эффективность этиотропной терапии хронического орального кандидоза, осложненного рецидивирующим течением, вориконазолом, особенно при выявлении *C. non-albicans* или нечувствительных к флуконазолу и итраконазолу *C. albicans*, а также в отсутствие возможности идентификации возбудителя.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** оральный кандидоз, этиотропная терапия, флуконазол, вориконазол, лечение

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Македонова Ю.А., Гаврикова Л.М., Дьяченко С.В., Дьяченко Д.Ю. Эффективность этиотропной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим течением орального кандидоза: рандомизированное контролируемое клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(4):48–60. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-48-60>

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

© Македонова Ю.А., Гаврикова Л.М., Дьяченко С.В., Дьяченко Д.Ю., 2023

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации. Все пациенты, принимающие участие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие. Обследование и лечение пациентов было проведено после получения информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании по принципам биоэтики локального этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия), справка № 2022/135 от 06.05.2022.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** Ю.А. Македонова, Л.М. Гаврикова, С.В. Дьяченко, Д.Ю. Дьяченко — разработка концепции и дизайна исследования; Л.М. Гаврикова, С.В. Дьяченко, Д.Ю. Дьяченко — сбор данных; С.В. Дьяченко — анализ и интерпретация результатов; Д.Ю. Дьяченко — обзор литературы, проведение статистического анализа; Л.М. Гаврикова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Ю.А. Македонова, С.В. Дьяченко, Д.Ю. Дьяченко — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Дьяченко Светлана Владимировна; e-mail: [sveta.gavrikova@bk.ru](mailto:sveta.gavrikova@bk.ru); 400050, Россия, г. Волгоград, ул. Селенгинская, д. 11, кв. 271

Получена: 28.12.2022 / Получена после доработки: 16.05.2023 / Принята к публикации: 06.07.2023

## Effectiveness of Etiotropic Therapy in Patients with Chronic Recurrent Oral Candidiasis: a Randomized Controlled Clinical Trial

Yuliya A. Makedonova<sup>1,2</sup>, Lyudmila M. Gavrikova<sup>1</sup>, Svetlana V. Dyachenko<sup>1</sup>, Denis Yu. Dyachenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov pl., 1, Volgograd, 400131, Russia

<sup>2</sup>Volgograd Medical Research Center, Pavshikh Bortsov pl., 1, Volgograd, 400131, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Effective treatment of oral candidiasis is especially relevant due to the increase in patients with recurrent fungal lesions of the oral cavity caused by the growing number of *Candidasp.* strains refractory to antimycotic drugs. The paper presents the results of the study on the clinical efficacy of etiotropic therapy in patients with chronic recurrent course of oral candidiasis. **Objective.** To assess the effectiveness of etiotropic therapy in patients with chronic recurrent oral candidiasis. **Methods.** A randomized controlled clinical trial was conducted in 56 patients with chronic recurrent oral candidiasis aged 45 to 74 years. Examination and treatment of patients was performed at the Department of Dentistry of Volgograd State Medical University and at Volgograd Regional Clinical Dental Polyclinic (Volgograd, Russia). Study timeline: September 2020 — November 2022. Patients were divided into 2 groups depending on the antimycotic drug used: in the main group, patients took voriconazole, in the control group — fluconazole. In addition to etiotropic therapy, patients of both groups were prescribed complex treatment aimed at stimulating the immune protection of the body, restoring vitamin and mineral deficiency, and correcting the imbalance of the oral ecosystem. The patients underwent local symptomatic therapy: antiseptic treatment with 0.06% chlorhexidine bigluconate solution, anesthesia with 15% lidocaine gel, and 3.44% retinol oil solution to stimulate epithelization. Oral sanitation and professional hygiene were recommended for patients to prevent oral candidiasis. In order to restore chewing function, patients were referred to prosthodontic treatment. The main reference point of the study was to assess the effectiveness of the therapy, both by clinical criteria and by evaluating the results of bacterial culture test in order to record the quantitative, species and susceptibility profile of *Candidasp.* strains in 3 weeks, 6 and 12 months after the end of treatment. Analysis and statistical processing of the obtained data were performed using Excel program to MS Windows 10 (Microsoft Corp., USA). **Results.** The most common pathogenic agent of chronic recurrent forms of oral candidiasis is *C. albicans* (69.6%), followed by *C. non-albicans* species — *C. krusei* (10.7%), *C. tropicalis* (10.7%) and *C. glabrata* (8.9%). Analysis of the quantitative characteristics of *Candidasp.* using bacterial culture test revealed a high and moderate number of *Candidasp.* CFU in most clinical isolates before treatment, and no such cases in patients of the main group after treatment. The susceptibility test of yeast fungi to fluconazole and itraconazole showed the presence of isolates with dose-dependent susceptibility, and the resistance of individual samples *C. krusei* to fluconazole and *C. glabrata* (16.7% and 60%, respectively) and to itraconazole (33.3% and 100%, respectively). All *Candidasp.* isolates were found to be highly susceptible to voriconazole. The efficacy of the combined treatment of an episode with voriconazole is 95.4%. Continued suppressive therapy with voriconazole resulted in relapse prevention in 98.3% of patients. Etiotropic therapy with voriconazole provided a stable clinical effect (92.7%) after a year of follow-up. **Conclusion.** The results of the study confirm the effectiveness of etiotropic therapy with voriconazole for chronic oral candidiasis complicated by a recurrent course, especially in case of detected *C. non-albicans* or fluconazole- and itraconazole-resistant *C. albicans*, or if it is impossible to identify the pathogenic agent.

**KEYWORDS:** oral candidiasis, etiotropic therapy, fluconazole, voriconazole, treatment

**FOR CITATION:** Makedonova J.A., Gavrikova L.M., Dyachenko S.V., Dyachenko D.Yu. Effectiveness of etiotropic therapy in patients with chronic recurrent oral candidiasis: a randomized controlled clinical trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(4):48–60. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-48-60>

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

**FUNDING.** The authors declare that no sponsorship was received for this study.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS.** The study complies with the Declaration of Helsinki. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study. The examination and treatment of patients was carried out after obtaining informed

voluntary consent to participate in a clinical study on the principles of bioethics of the Local Ethics Committee of Volgograd State Medical University (Pavshikh Bortsov pl., 1, Volgograd, 400131, Russia), certificate No. 2022/135 dated 06.05.2022.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** J.A. Makedonova, L.M. Gavrikova, S.V. Dyachenko, D.Yu. Dyachenko — concept statement and contribution to the scientific layout; L.M. Gavrikova, S.V. Dyachenko, D.Yu. Dyachenko — data collection; S.V. Dyachenko — analysis and interpretation of the results; D.Yu. Dyachenko — literature review, statistical analysis; L.M. Gavrikova — drafting the manuscript and preparing its final version; J.A. Makedonova, S.V. Dyachenko, D.Yu. Dyachenko — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Svetlana V. Dyachenko; e-mail: sveta.gavrikova@bk.ru; Selenginskaya, 11, apt. 271, Volgograd, 4000050, Russia

**Received:** 28.12.2022 / **Revised:** 16.05.2023 / **Accepted:** 06.07.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика и эффективное лечение орального кандидоза является одной из актуальных проблем мирового здравоохранения, что объясняется высокой распространенностью грибковых инфекций. Согласно современным эпидемиологическим глобальным оценкам многие десятки миллионов человек страдают кандидозом слизистых оболочек, при этом ежегодно наблюдается прирост около 2 000 000 случаев кандидоза полости рта. В последнее время увеличилось количество больных с рецидивирующими микотическими поражениями полости рта вследствие эскалации инфекции, вызываемой мутациями коронавируса SARS-CoV-2 и пандемии COVID-19 [1–3].

Кроме того, предикторами развития рецидивов кандидозного стоматита могут выступать плохо контролируемый сахарный диабет, состояния иммунодефицита, использование антибиотиков, лечение глюкокортикоидами, заместительная гормональная терапия, генетическая предрасположенность, а также отсутствие санации зубов и низкий уровень гигиены полости рта. Возрастная группа пожилых пациентов представляет собой важный фактор риска в плане возникновения повторных эпизодов оральной кандидозной инфекции, распространенность которой у них составляет 10%. Дополнительными триггерами у пожилых пациентов являются некачественные ортопедические конструкции в полости рта, ношение полных съемных протезов [4–7].

Рецидивы кандидозного стоматита можно объяснить и неэффективностью проводимой ранее противогрибковой терапии вследствие назначения антифунгального препарата, к которому возбудитель проявляет устойчивость, что можно было бы выявить на основе результатов бакпосева с определением чувствительности грибковой флоры к антимикотикам.

*Candida albicans* признается основным этиологическим видом грибов рода *Candida*, связанным с оральным кандидозом [8, 9]. Однако проблема заключается в том, что наблюдается постоянный рост числа других видов *Candida*, таких как *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. crusei*, которые все чаще идентифицируются в качестве важных агентов инфекций ротовой полости человека [10–12]. Исследователи предполагают, что эти виды с большей вероятностью будут рефрактерны к противогрибковым препаратам и могут вызывать рецидивы заболевания [13, 14]. Особенно клиницистов беспокоит

повышение устойчивости грибов рода *Candida* к флуконазолу — наиболее часто используемому противогрибковому препарату для профилактики и лечения кандидозных инфекций [15, 16].

Таким образом, идентификация и определение чувствительности к противогрибковым препаратам необходимы для выбора эффективной этиотропной терапии и профилактики рецидивов орального кандидоза.

**Цель исследования** — определить эффективность этиотропной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим течением орального кандидоза.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование 56 пациентов в рамках консультативного совета по заболеваниям слизистой оболочки рта на базе кафедры стоматологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России) в условиях ГАУЗ «Волгоградская областная клиническая стоматологическая поликлиника».

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Верификация диагнозов «B37.02 Хронический гиперпластический кандидозный стоматит» и «B37.03 Хронический эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит» при развитии рецидивирующего течения, при этом количество рецидивов кандидозного стоматита не менее 4 в год; отсутствие эффекта от предыдущего лечения; количество *Candida spp.*, выявленных в результате бакпосева более  $10^3$  КОЕ/мг; возраст от 45 до 74 лет; информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии исключения

Наличие острых инфекционных заболеваний; декомпенсированные формы хронических заболеваний; возраст менее 45 и более 74 лет; первичный эпизод орального кандидоза; острые клинические формы кандидозного стоматита; количество *Candida spp.* в клинических изолятах менее  $10^3$  КОЕ/мг; общие противопоказания к назначению терапии азолами; отказ от информированного согласия.

**Критерии исключения**

Несоблюдение пациентом рекомендаций по профилактике и лечению, непереносимость назначаемых лекарственных средств; выявленная в ходе исследования, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

**Условия проведения**

Обследование и отбор пациентов проводились на базе кафедры стоматологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России) и ГАУЗ «Волгоградская областная клиническая стоматологическая поликлиника».

**Продолжительность исследования**

Обследование, лечение и анализ полученных данных проводились в период с сентября 2020 по ноябрь 2022 г.

**Медицинские вмешательства**

После предварительного обследования пациенты получали дифференцированную этиотропную фунгицидную терапию, направленную на ликвидацию инфекционного агента, с применением препаратов из группы триазолов. Больные группы сравнения принимали флуконазол (антимикотик из группы триазолов I поколения) по схеме: по 150 мг 1 раз в день перорально трижды с интервалами в 72 часа, а затем в качестве поддерживающей терапии в течение 6 месяцев — 150 мг перорально 1 раз в неделю. Пациентам основной группы назначался вориконазол (триазол II поколения). Алгоритм лечения: вориконазол перорально по 200 мг 2 раза в день в течение 3 дней, затем местно 2 раза в день в виде аппликаций 1% раствора вориконазола, приготовленного *ex tempore*, путем разведения порошка 19 мл воды для инъекций до получения раствора, содержащего 10 мг/мл вориконазола объемом 20 мл. Супрессивная терапия — вориконазол по 200 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

Помимо этиотропной терапии, пациентам обеих групп было назначено комплексное лечение по схеме, направленной на стимуляцию иммунологической защиты организма (сублингвальный прием смеси лизата бактерий по 1 таблетке 8 раз в сутки), восстановление витаминно-минеральной недостаточности (препараты железа в комбинации с витаминами группы В, С, РР и корнем солодки — по 1 ч. л. 3 р/д после еды), коррекцию дисбаланса экосистемы полости рта (конкурентные пробиотики по 1 капсуле 3 раза в день во время еды).

Кроме того, больным проводилась местная симптоматическая терапия: антисептическая обработка 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата, обезболивание 15% гелем лидокаина, для стимуляции эпителизации — 3,44% масляный раствор ретинола. В качестве устранения предикторов кандидозного стоматита пациентам рекомендовалась санация полости рта и профессиональная гигиена. С целью восстановления функции жевания больные направлялись на ортопедическое лечение.

Далее состояние пациентов оценивали с учетом динамики жалоб, клинической картины и лабораторных показателей повторного бактериологического посева материала спустя 3 недели, 6 и 12 месяцев после окончания лечения и отдаленной реколонизации экосистемы.

**Исходы исследования****Основной исход исследования**

Критериями основного исхода исследования являлись регрессия клинических проявлений орального кандидоза, уменьшение числа *Candida spp.* ниже порогового уровня  $10^3$  КОЕ до их полного исчезновения.

**Дополнительные исходы исследования**

Исследованием не предусмотрены.

**Методы регистрации исходов**

Верификация диагнозов «В37.02 Хронический гиперпластический кандидозный стоматит» и «В37.03 Хронический эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит» осуществлялась по совокупности клинических и лабораторных критериев.

*Клинические методы* — обследование пациентов включало выяснение жалоб, сбор анамнеза для выявления факторов риска, особенностей течения и частоты развития рецидивов орального кандидоза. Регистрацию клинико-дифференциального типа изменений слизистой оболочки рта проводили с учетом цвета, влажности, локализации, формы и размеров элементов поражения. В клиническую часть исследования входила оценка состояния зубов с помощью индекса КПУ, определение уровня гигиены полости рта с помощью индекса Грина — Вермильона (ОНИ-S), выявление наличия и качества ортопедических конструкций. Кроме того, все пациенты проходили комплексное обследование у смежных специалистов с целью выявления триггерных факторов развития повторных эпизодов орального кандидоза.

*Лабораторная диагностика* орального кандидоза проводилась с целью идентификации возбудителя путем анализа данных бактериологического посева на питательную среду Сабура (Sabouraudagar) материала, удаленного с патологических участков слизистой оболочки рта с учетом количества грибов *Candida*, выраженного в колониеобразующих единицах (КОЕ/мг). Для микробиологической верификации кандидоза использовали следующую градацию количественной грибковой характеристики (КОЕ/мг): минимальное количество —  $10^2$  и ниже (не является достаточным основанием для постановки диагноза), пороговое —  $10^3$  (является численным диагностическим индикатором кандидозного поражения), умеренное — более  $10^4$ , высокое — выше  $10^5$ . Было протестировано 224 клинических изолята штаммов *Candida spp.* (56 — первоначально с целью идентификации возбудителя и 168 — для контроля лечения и выявления рецидивов в течение года). Определение чувствительности выявленных видов *Candida* проводили к флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу.

**Рандомизация**

Рандомизация методом «генерации случайных чисел» 56 пациентов с хроническим рецидивирующим течением

орального кандидоза осуществлялась в 2 группы с сопоставимыми половозрастными характеристиками и клиническими формами кандидоза слизистой оболочки рта: основную ( $n = 28$ ) и группу сравнения ( $n = 28$ ). Критерием разделения пациентов на группы служили различные схемы этиотропной терапии.

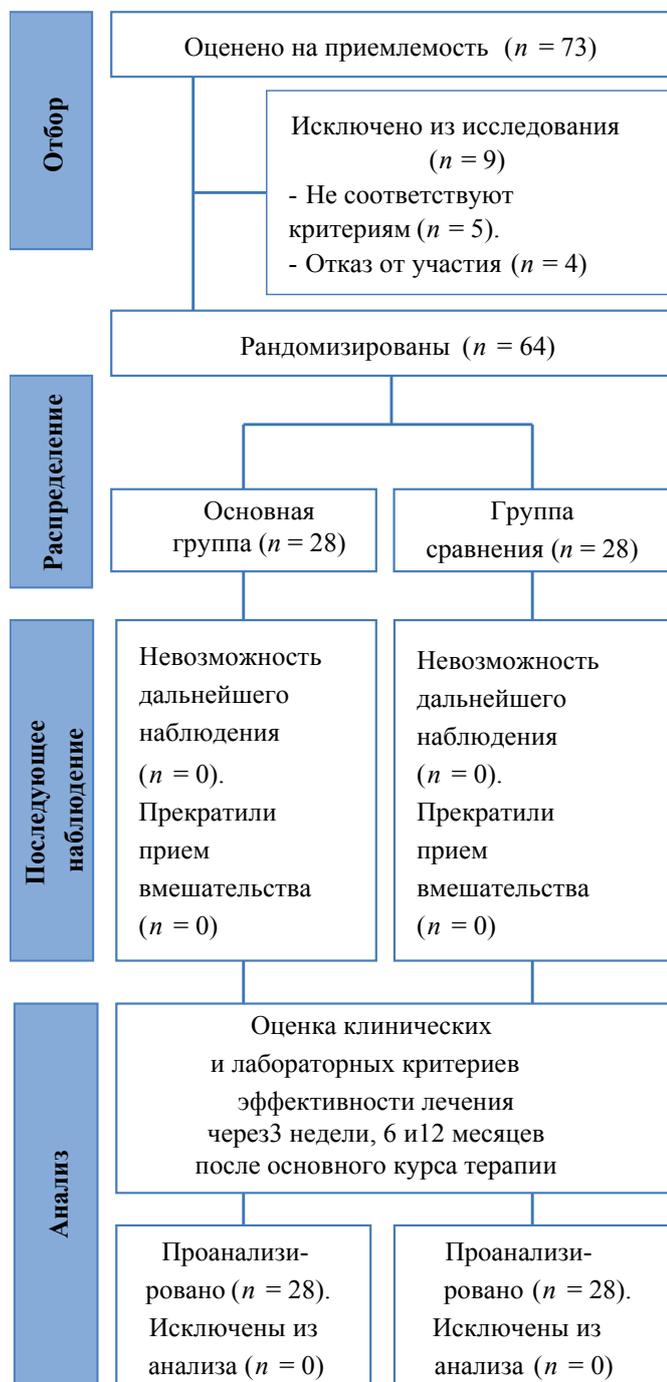


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования  
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design  
Note: performed by the authors (according to CONSORT recommendations).

## Обеспечение анонимности данных

Скрытие данных рандомизации было проведено методом присвоения уникального номера, сгенерированного случайным порядком каждому пациенту до начала лечения, и распределение их по группам автоматической компьютерной системой при участии всех авторов. Привлечение сторонних специалистов к проведению исследования и анализа результатов не требовалось и не осуществлялось.

## Статистический анализ

### Принципы расчета статистической выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

### Методы статистического анализа данных

Использовали метод вариационной статистики с определением средней величины ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), ошибки репрезентативности ( $m$ ), оценки достоверности различий по группам с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ); различие между сравниваемыми показателями считалось достоверным при  $p < 0,05$ . Данные обрабатывали в программе Microsoft Excel к программной операционной системе MS Windows 10 (Microsoft Corp., США) в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Формирование выборки исследования проведено согласно критериям включения и невключения в рандомизированное контролируемое клиническое исследование, медицинских карт пациентов с хроническим рецидивирующим оральным кандидозом. Распределение больных по группам следующее: основная ( $n = 28$ ) и группа сравнения ( $n = 28$ ).

Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

### Характеристика групп исследования

Основная группа и группа сравнения характеризовались сопоставимостью по половозрастным критериям и клиническим формам кандидоза слизистой оболочки рта (табл. 1).

### Основные результаты исследования

В ходе исследования было выявлено, что всех пациентов беспокоило чувство жжения в полости рта, особенно в языке, резко усиливающееся при приеме пищи, у  $21,2 \pm 0,8\%$  больных — жжение усугублялось даже при разговоре. Кроме того, больные жаловались на постоянную сухость во рту, появление которой они четко связывали с рецидивом грибкового стоматита. Пациенты обеих групп отмечали неприятный запах изо рта, наличие налета на языке, появление трещин в углах губ, что вызывало у них трудности при приеме пищи и общении.

Все больные находились в постоянном стрессе из-за того, что назначаемое ранее лечение не приводило к выздоровлению, они испытывали тревогу и эмоциональный дискомфорт. Типичными жалобами были апатия, повышенная утомляемость, хроническая усталость. У части

Таблица 1. Характеристика групп исследования  
Table 1. Characteristics of study groups

Критерии		Группы пациентов		p
		Основная группа n = 28	Группа сравнения n = 28	
Пол	Мужской, n (%)	10 (35,7)	10 (35,7)	$p_1 = 0,0438$ $p_2 = 0,0497$ $p_3 = 0,0358$
	Женский, n (%)	18 (64,3)	18 (64,3)	
Возраст, лет	45–59, n (%)	11 (39,3)	11 (39,3)	$p_1 = 0,0393$ $p_2 = 0,0497$ $p_3 = 0,0312$
	60–74, n (%)	17 (60,7)	17 (60,7)	
Диагноз	ХЭ(А)КС, n (%)	9 (32,2)	9 (32,2)	$p_1 = 0,938$ $p_2 = 0,0417$ $p_3 = 0,0389$
	ХГКС, n (%)	19 (67,8)	19 (67,8)	

Примечания: таблица составлена авторами;  $p_1$  — различия между основной группой и группой сравнения;  $p_2$  — различия внутри основной группы;  $p_3$  — различия внутри группы сравнения. Сокращения: ХГКС — хронический гиперпластический кандидозный стоматит; ХЭ(А)КС — хронический эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит.

Notes: compiled by the authors;  $p_1$  — differences between the main group and the comparison group;  $p_2$  — differences within the main group;  $p_3$  — differences within the comparison group. Abbreviations: ХГКС — chronic hyperplastic candidiasis; ХЭ(А)КС — chronic erythematous (atrophic) candidiasis.

больных ( $32,3 \pm 2,2\%$ ) была выражена канцерофобия, особенно в случаях частых рецидивов микотических поражений слизистой полости рта.

При сборе анамнеза выяснилось, что у большинства больных ( $88,2 \pm 3,2\%$ ) количество рецидивов орального кандидоза определялось как минимум 4 в год, остальные сообщили о перманентном течении. Эпизоды кандидозного стоматита у 14,2% пациентов были вызваны приемом антибиотиков, у 39,3% — местными или системными кортикостероидами, у 17,8% — средствами, подавляющими иммунитет — иммунодепрессантами, цитостатиками, у 16,1% — препаратами заместительной гормональной терапии. В анамнезе 3 пациентов предрасполагающий лекарственный фактор не был идентифицирован. Все пациенты сообщили о неэффективности проводимой ранее терапии, у 15 пациентов (26,7%) было достигнуто незначительное, но кратковременное улучшение, остальные отметили отсутствие лечебного эффекта.

По результатам консультативных заключений смежных специалистов у всех пациентов была подтверждена сопутствующая соматическая патология, как правило, сочетанная: хронические заболевания желудочно-кишечного тракта отмечались у  $86,5 \pm 3,2\%$  больных, сахарный диабет II типа — у  $41,2 \pm 2,1\%$  обследуемых, онкологическая патология — у 8 человек, железодефицитные состояния — у 7 пациентов, нарушениями гормонального фона страдали 9 человек.

Все наблюдаемые пациенты имели неблагоприятный стоматологический статус. Неудовлетворительная гигиена полости рта наблюдалась у всех больных (ОНИ-S —  $3,82 \pm 0,13$ ). Интенсивность кариеса — КПУ  $-11,6 \pm 0,6$ .

При осмотре полости рта у 33 пациентов с хроническим гиперпластическим кандидозным стоматитом выявлялся

обильный желто-коричневый налет на языке, настолько плотно прикрепленный к слизистой оболочке, что удалить механически его было невозможно. Поверхность языка сухая и грубая, болезненная при прикосновении к зубам и при пальпации (рис. 2).

У 5 пациентов с хроническим гиперпластическим кандидозным стоматитом грибковый процесс принял осложненный характер — плотный грубый налет выступал над поверхностью языка в виде грубых желтоватых бляшек, окруженных серо-белыми плотными пленками, прочно соединенными между собой и со слизистой оболочкой языка. При малейшем травмировании образовывались длительно не заживающие болезненные эрозии, что приводило к развитию рецидивирующего течения процесса. Патологические очаги на языке имеют внешнее сходство с лейкоплакией, поэтому такие изменения относятся к псевдолейкоплакическим проявлениям орального кандидоза (рис. 3).

При осмотре 11 больных с хроническим атрофическим кандидозным стоматитом, имеющих съемные протезы в полости рта, отмечались отечность и гиперемия слизистой оболочки неба с четкими границами протезного ложа — протезный стоматит (рис. 4).

При осмотре у 7 пациентов с хроническим атрофическим кандидозным стоматитом были выявлены грибковые поражения языка в виде сплошной атрофии лингвального эпителия с характерным видом — «лакированный» язык. Спинка языка сухая, резко гиперемированная, болезненная при любом прикосновении (рис. 5).

Значимой задачей, решаемой с помощью лабораторной диагностики, является идентификация возбудителя грибкового поражения полости рта. Результаты исследования бактериологического посева на питательные среды материала, забранного с патологических участков слизистой



Рис. 2. Пациент М., 52 года. Хронический гиперпластический кандидозный стоматит. Плотный налет на языке окрашен в коричневый цвет в результате многолетнего курения

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 2. Patient M., male, 52 years old. Chronic hyperplastic candidiasis. The dense plaque on the tongue colored brown as a result of years of smoking

Note: photo taken by the authors.



Рис. 3. Пациентка Н., 63 года. Осложненная псевдолейкоплакическая форма хронического гиперпластического кандидозного стоматита

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Patient N., female, 63 years old. Complicated pseudo-leukoplakic form of chronic hyperplastic candidiasis

Note: photo taken by the authors

оболочки рта с целью идентификации возбудителя, представлены на рисунке 6.

Результаты тестирования клинических изолятов *Candida spp.* показали, что наиболее распространенным возбудителем хронических рецидивирующих форм орального кандидоза является *C. albicans* (69,6%), затем следуют виды *C. non-albicans* — *C. krusei* (10,7%), *C. tropicalis* (10,7%) и *C. glabrata* (8,9%).

Одним из критериев выбора эффективного препарата для этиотропной терапии является определение чувствительности различных штаммов *Candida spp.* к антимикотикам. Паттерн восприимчивости *Candida spp.* определяется в следующих границах: высокая чувствительность, дозозависимая чувствительность, резистент-

ность. Профиль чувствительности *Candida spp.* к флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу представлен в таблице 2.

Исследование изолятов *C. albicans* на чувствительность к антифунгальным препаратам не выявило случаев полной резистентности. Однако, несмотря на преобладающее число образцов с высокой чувствительностью к флуконазолу (87,2%), встречаются изоляты с дозозависимой чувствительностью (12,8%). Восприимчивость к итраконазолу у изолятов *C. albicans* снижается до 82,1% против увеличения количества образцов с дозозависимой чувствительностью до 17,9%.

Изучение изолятов *C. krusei* показало только дозозависимую восприимчивость к флуконазолу и итраконазолу



Рис. 4. Пациентка О., 70 лет. Протезный стоматит

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 4. Patient O., female, 70 years old. Prosthetic stomatitis

Note: photo taken by the authors.



Рис. 5. Пациентка В., 73 года. Лакированный язык при хроническом атрофическом кандидозном глоссите

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 5. Patient B., female, 73 years old. Smooth tongue in chronic atrophic candidal glossitis

Note: photo taken by the authors.

(83,3 и 66,7% соответственно) при полном отсутствии высокой чувствительности к данным антимикотикам. Выявлена резистентность отдельных образцов *C. krusei* к флуконазолу и итраконазолу.

Клинические изоляты *C. tropicalis* проявляют рефрактерность к итраконазолу, сопоставимую с таковой у *C. krusei*, в 33,3% случаев. Необходимо учитывать, что треть образцов *C. tropicalis* показали дозозависимую восприимчивость к флуконазолу.

Все пять изолятов *C. glabrata* были устойчивы к итраконазолу, среди которых три изолята также были полностью резистентны к флуконазолу, а 40% — проявляли чувствительность в зависимости от дозы антимикотика.

Изучение характеристики восприимчивости дрожжевых грибов к флуконазолу и итраконазолу показало, в принципе, схожие результаты, но с меньшей эффективностью итраконазола. Поэтому в алгоритм этиотропной терапии итраконазол не включался, учитывая более высокие показатели восприимчивости грибов к флуконазолу. В то же время анализ профиля чувствительности *Candida spp.* к противогрибковым препаратам показывает, что все изоляты *Candida* оказались высокочувствительными к вориконазолу. Таким образом, вориконазол может служить эффективной альтернативой для лечения осложненного рецидивирующего кандидоза полости рта.

Оценка эффективности лечения осуществлялась на основании следующих критериев: регрессия клинических проявлений заболевания, уменьшение числа *Candida spp.* ниже порогового уровня  $10^3$  КОЕ до их полного исчезновения. Регрессия клинических признаков орального кандидоза у пациентов основной группы и группы сравнения в динамике после лечения представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, в краткосрочной перспективе (через 3 недели) после проведенного лечения наблюдалась регрессия клинических признаков заболевания в основной группе в 95,4 ± 3,1% случаев, в группе сравнения — 71,3 ± 2,1% пациентов. По окончании курса супрессивной те-

Результаты анализа клинических изолятов видов *Candida* (n = 56)

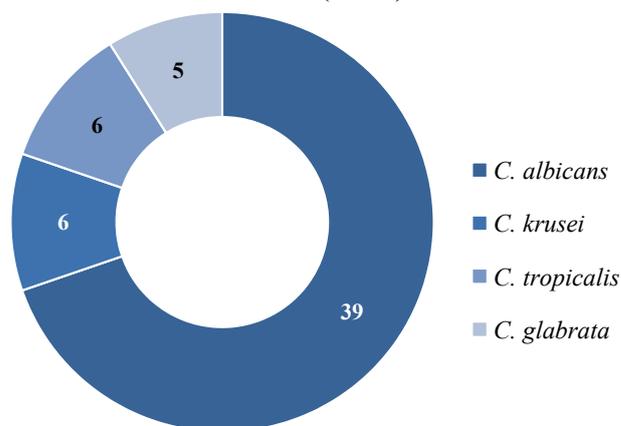


Рис. 6. Результаты видового распределения *Candida spp.*  
Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 6. *Candida spp.* species distribution  
Note: performed by the authors.

рапии, которая рекомендовалась в течение 6 месяцев, в основной группе было зарегистрировано отсутствие эпизодов орального кандидоза в 98,3 ± 1,2% случаев. В группе сравнения во время полугодовой поддерживающей терапии флуконазолом удавалось контролировать количественный и культуральный состав *Candida spp.* в 80,8 ± 2,2% наблюдений.

Через год ремиссия кандидозного стоматита продолжалась у 92,7 ± 3,3% пациентов основной группы, что объясняется паттерном полной восприимчивости различных штаммов *Candida spp.* к вориконазолу. Напротив, число пациентов с отсутствием рецидивов орального кандидоза снизилось в группе сравнения практически наполовину, что можно объяснить отсутствием противогрибкового эффекта флуконазола в отношении резистентных и дозозависимых к нему штаммов *Candida spp.*

Таблица 2. Профиль чувствительности *Candida spp.* к противогрибковым препаратам  
Table 2. *Candida spp.* susceptibility to antifungal drugs

Возбудитель	Антимикотики	Паттерн восприимчивости		
		S	SDD	R
<i>C. albicans</i> (n = 39)	Флуконазол	34 (87,2%)	5 (12,8%)	-
	Итраконазол	32 (82,1%)	7 (17,9%)	-
	Вориконазол	39 (100%)	-	-
<i>C. krusei</i> (n = 6)	Флуконазол	-	5 (83,3%)	1(16,7%)
	Итраконазол	-	4 (66,7%)	2 (33,3%)
	Вориконазол	6 (100%)	-	-
<i>C. tropicalis</i> (n = 6)	Флуконазол	4 (66,7%)	2 (33,3%)	-
	Итраконазол	3 (50%)	1(16,7%)	2 (33,3%)
	Вориконазол	6 (100%)	-	-
<i>C. glabrata</i> (n = 5)	Флуконазол	-	2 (40%)	3 (60%)
	Итраконазол	-	-	5 (100%)
	Вориконазол	5 (100%)	-	-

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: R — резистентность; S — высокая чувствительность; SDD — чувствительность дозозависимая.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: R — resistance; S — high susceptibility; SDD — dose-dependent susceptibility.

Таблица 3. Регрессия клинических признаков орального кандидоза у пациентов в динамике после лечения ( $M \pm m$ )  
Table 3. Regression of clinical signs of oral candidiasis in patients in dynamics after treatment ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Регрессия клинических признаков после лечения, %		
	Через 21 день	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Основная группа	95,4 ± 3,1*	98,3 ± 1,2*	92,7 ± 3,3*
Группа сравнения	71,3 ± 2,1	80,8 ± 2,2	53,0 ± 12,2

Примечания: таблица составлена авторами; \*  $p < 0,05$  по сравнению с группой сравнения.  
Notes: compiled by the authors; \*  $p < 0.05$  vs. comparison group.

Таким образом, этиотропная терапия вориконазолом обеспечила стойкий клинический эффект без рецидивов в течение года наблюдения. Эффективность лечения отдельного эпизода составляет 95,4%. Продолжение терапии в супрессивном режиме позволяет добиться профилактики рецидивов у 98,3% пациентов, что статистически значимо выше по сравнению с лечением флуконазолом.

Клиническую результативность этиотропной терапии подтверждают лабораторные данные количественного профиля *Candida spp.* при бактериологическом исследовании материала до и после лечения (табл. 4).

Анализ количественной характеристики *Candida spp.* по данным бакпосева показывает, что в большинстве клинических изолятов (85,8%) до лечения выявлено высокое и умеренное количество *Candida spp.* (КОЕ/мг), что подтверждает осложненное течение орального кандидоза в виде перманентного развития рецидивов кандидозного стоматита.

Лабораторные данные демонстрируют статистически значимое преобладание количества пациентов с отсутствием ( $49,2 \pm 1,7$ ) и минимальным ( $46,2 \pm 1,4\%$ ) содержанием грибов в клинических изолятах основной группы через 3 недели после окончания основного курса лечения по сравнению с показателями больных группы сравнения ( $30,8 \pm 0,8$  и  $32,3 \pm 0,7\%$  соответственно). В течение периода наблюдения у пациентов основной группы не было зафиксировано случаев с умеренным ( $>10^4$ ) и высоким ( $>10^5$ ) содержанием КОЕ *Candida spp.*, что свидетельствует об эффективности лечения. Напротив, в 2,1 раза увеличилось число пациентов основной группы с отсутствием грибов в клинических изолятах по окончании поддерживающей терапии, в то время как в группе сравнения этот показатель вырос всего на 10%. Разница же между отсутствием *Candida spp.* и их минимальным содержанием в клинических изолятах больных основной группы по отношению к группе сравнения через 12 месяцев после окончания лечения была еще выше и составила 3,1. Такая дифференцировка показателей подтверждает актуальность критерия выбора высокочувствительного антимикотического препарата для достижения длительного периода ремиссии заболевания.

#### Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты исследования в ходе исследования не получены.

#### Нежелательные явления

В ходе исследования не было зафиксировано нежелательных явлений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Ограничения исследования

Небольшой объем выборки исследования не может способствовать переносу полученных результатов на генеральную совокупность.

### Экстраполяция

Результаты испытания могут быть применены в практической стоматологии, при наблюдении и лечении пациентов с оральным кандидозом, после проведения дифференциально-диагностических исследований. Кроме того, результаты настоящего исследования могут быть использованы при наблюдении пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта с позиции профилактической направленности.

### Резюме основного результата исследования

Результаты исследования подтверждают эффективность применения вориконазола в качестве препарата для этиотропной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим течением орального кандидоза.

### Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время растет число пациентов с хроническими рецидивирующими формами орального кандидоза, одной из причин является неэффективность назначаемой терапии в результате использования лекарственного средства, к которому возбудители невосприимчивы. Учитывая этот факт, лабораторная диагностика грибковых изолятов, позволяющая определить видовую принадлежность грибов, их количество и чувствительность к антимикотическим средствам, приобретает первостепенное значение.

Несмотря на широкую видовую распространенность *Candida spp.*, с кандидозом полости рта чаще всего связывают *C. albicans* и некоторые виды *C. non-albicans*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* [17, 18], идентификация которых активизировалась последними исследованиями грибковых поражений ротовой полости человека во время пандемии COVID-19 [19, 20].

Для возбудителей орального кандидоза переход от безвредного комменсала к патогену зависит от различной экспрессии факторов вирулентности грибов [21]. Поскольку пусковым механизмом развития орального кандидоза является инвазия грибов в поверхностный слой эпителия полости рта, то огромное значение имеет адгезивная способность различных штаммов к клеткам эпителия полости рта. По данным литературы, максимальную способность адгезии к клеткам эпителия полости рта проявляют *C. Tropicalis* (63,7%) и *C. glabrata* (60,2%) [22]. Кроме

Таблица 4. Количественный профиль *Candida spp.* до и после лечения в динамике ( $M \pm m$ )  
 Table 4. Quantitative profile of *Candida spp.* before and after treatment in dynamics ( $M \pm m$ )

Число <i>Candida spp.</i> , КОЕ	До лечения, %	После лечения, %					
		Группа сравнения			Основная группа		
		21 день	6 мес.	12 мес.	21 день	6 мес.	12 мес.
Отсутствие грибов	-	30,8 ± 0,8 $p = 0,02^*$	40,6 ± 1,2 $p = 0,02^*$ $p_2 = 0,025^*$	27,6 ± 1,1 $p = 0,02^*$ $p_2 = 0,928$ $p_3 = 0,021^*$	49,2 ± 1,7 $p = 0,02^*$ $p_1 = 0,001$	88,3 ± 2,6 $p = 0,021^*$ $p_1 = 0,03^*$ $p_2 = 0,033^*$	84,1 ± 2,2 $p = 0,025^*$ $p_1 = 0,02$ $p_2 = 0,03$ $p_3 = 0,948$
Минимальное $\leq 10^2$	-	32,3 ± 0,7 $p = 0,011^*$	30,2 ± 1,1 $p = 0,034^*$ $p_2 = 0,039$	40,1 ± 1,3 $p = 0,02^*$ $p_2 = 0,021^*$ $p_3 = 0,041^*$	46,2 ± 1,4 $p = 0,011^*$ $p_1 = 0,017^*$	11,7 ± 0,3 $p = 0,001^*$ $p_1 = 0,001^*$ $p_2 = 0,001^*$	13,4 ± 0,3 $p = 0,001^*$ $p_1 = 0,021$ $p_1 = 0,022$ $p_3 = 0,038$
Пороговое $10^3$	14,2 ± 0,6	13,5 ± 0,6 $p = 0,0314$	17,2 ± 0,8 $p = 0,028$ $p_2 = 0,034$	19,8 ± 0,6 $p = 0,036$ $p_2 = 0,036$ $p_3 = 0,039$	4,6 ± 0,8 $p = 0,021^*$ $p_1 = 0,031$	4,2 ± 0,3 $p = 0,031^*$ $p_1 = 0,021^*$ $p_2 = 0,038$	3,5 ± 0,4 $p = 0,022^*$ $p_1 = 0,032$ $p_2 = 0,042$ $p_3 = 0,046$
Умеренное $\geq 10^4$	37,5 ± 2,5	9,2 ± 0,6 $p = 0,024^*$	8,4 ± 0,4 $p = 0,027^*$ $p_2 = 0,033$	15,6 ± 1,4 $p = 0,01^*$ $p_2 = 0,031^*$ $p_3 = 0,02$	0	0	0
Высокое $\geq 10^5$	48,3 ± 2,6	0	0	3,5 ± 0,4 $p < 0,001^*$ $p_2 < 0,01^*$ $p_3 < 0,01^*$	0	0	0

Примечания: таблица составлена авторами;  $p$  — достоверность результатов по отношению к данным до лечения;  $p_1$  — достоверность результатов по отношению к данным группы сравнения;  $p_2$  — достоверность результатов по отношению к данным через 21 день после лечения;  $p_3$  — достоверность результатов по отношению к данным через 6 месяцев после лечения; \* — статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

Notes: compiled by the authors;  $p$  — reliability of the results in relation to the data before treatment;  $p_1$  — reliability of the results in relation to the data of the comparison group;  $p_2$  — reliability of the results in relation to the data in 21 days after treatment;  $p_3$  — reliability of the results in relation to the data in 6 months after treatment; \* — statistically significant differences at  $p < 0.05$ .

того, виды *C. non-albicans* обладают высокой скоростью формирования биопленки, которая снижает иммунную защиту полости рта и является резервуаром инфекционных и сенсибилизирующих агентов. Матрикс биопленки служит барьером для проникновения антимикотического препарата в грибковую клетку [23], обеспечивая рефрактерность к терапии, приводящую к неполной эрадикации возбудителя. В связи с этим наблюдается хронизация и рецидивирование грибкового процесса, причиной которых служит тот же штамм [24].

Поэтому, несмотря на меньшую частоту идентификации видов *C. non-albicans* по сравнению с *C. albicans*, клиницисту надо понимать, что они обладают максимальной экспрессией вирулентных факторов и именно они в большей степени отвечают за развитие рецидивов кандидозного стоматита. Принимая во внимание этот факт, при ведении пациентов с хроническим осложненным течением орального кандидоза актуальной является задача профилактики развития рецидивов кандидозного стоматита, решить которую возможно с помощью эффективной этиотропной

терапии. Проблема выбора антимикотического препарата базируется на двух постулатах: взаимодействие лекарственного средства с грибковой клеткой, выступающей в качестве мишени, и отсутствие природной или приобретенной резистентности штаммов *Candida spp.* к назначенному препарату.

Среди множества лекарственных средств, применяемых при лечении кандидоза полости рта, чаще всего применяются триазолы I поколения (флуконазол и итраконазол), к которым всегда были высокочувствительны *C. albicans*, играющие ведущую роль в этиологии кандидозного стоматита. Выбор флуконазола в качестве агента для этиотропной терапии у пациентов контрольной группы объясняется тем, что он обладает высокой активностью против *C. albicans*, хорошо переносится, безопасен при системном применении, проникает в ротовую жидкость и находится в ней в концентрации, сопоставимой с таковой в плазме крови.

Однако в последние годы наблюдается тенденция к росту рефрактерности к азолам возбудителей, которые ранее были

к ним чувствительны, что можно объяснить мутациями отдельных штаммов *Candida spp.* в результате предыдущего лечения. Чаще всего это происходит на фоне эмпирического применения противогрибковых препаратов вследствие нарушения их дозировки и сроков терапии. В докладе ВОЗ (2014), рассматривающем вопросы резистентности микроорганизмов на глобальном уровне, отмечены случаи резистентности *Candida spp.* (включая *C. non-albicans*) к флуконазолу, зафиксированные во всем мире [25].

Поэтому в плане дифференцированного выбора противогрибкового средства все больше внимания специалистов привлекают триазолы II поколения, например вориконазол. Рецидивы орального кандидоза служат основанием к изменению алгоритма этиотропной терапии, что нашло отражение при ведении пациентов основной группы, где препаратом первой линии выступает вориконазол. Вориконазол проявляет противогрибковую активность широкого спектра действия против дрожжевых грибов, включая штаммы *Candida spp.* (*C. albicans*, резистентные к флуконазолу и итраконазолу), *C. glabrata* и *C. krusei*, *C. tropicalis*, которые обычно не реагируют на терапию азольными лекарственными средствами или показывают перекрестную резистентность.

Системное применение антимикотических препаратов было выбрано, учитывая неэффективность ранее проводимой местной терапии и частое рецидивирование кандидозного стоматита, что оценивалось нами как дополнительный фактор риска развития осложнений.

Проблема ведения пациентов с хроническим кандидозным стоматитом, осложненным частыми рецидивами, заключается в том, что врачи-стоматологи назначают этиотропную терапию согласно алгоритму лечения неосложненного кандидозного стоматита, вызванного *C. albicans*, не учитывая клинических и микробиологических особенностей верификации рецидивирующего течения. Но поскольку это рецидивы, не имеет смысла применять схемы лечения, назначаемые при остром течении или первичном эпизоде орального кандидоза. Если назначается флуконазол, то необходимо повышать его суточную дозу или применять так называемую пульс-терапию для преодоления развивающейся рефрактерности и создания насыщающей дозы, особенно это актуально при дозозависимой чувствительности штаммов *Candida spp.*

Хронический кандидозный стоматит, осложненный рецидивирующим течением, вызванным *C. non-albicans*, которые являются более устойчивыми к флуконазолу, требует применения альтернативных противогрибковых препаратов. Если назначается вориконазол, то необходимо краткосрочное системное применение, а дальше воздействие

на возбудителей кандидозного стоматита осуществляется на этапе супрессивной терапии в виде местного применения 1% вориконазола. Такая схема лечения позволяет избежать побочных эффектов при системном приеме вориконазола и в то же время воздействовать на штаммы *Candida spp.*, не обладающие восприимчивостью к флуконазолу.

Таким образом, алгоритм лечения больных с хроническим рецидивирующим кандидозом полости рта должен включать несколько этапов: прежде всего купирование рецидива, направленное на достижение клинического выздоровления, подтверждаемого положительным микробиологическим результатом, а затем поддерживающая терапия в течение 6 месяцев с использованием антимикотиков и антисептиков в форме полосканий или аппликаций.

Кроме курсов этиотропного лечения рекомендуется проводить профилактические мероприятия с целью повышения иммунитета, регуляции микробиоценоза кишечника, коррекции метаболических процессов в организме, санации полости рта и рационального протезирования. После успешного лечения пациента с хроническим кандидозным стоматитом осуществляется динамическое наблюдение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие динамика эпидемиологии орального кандидоза претерпела значительные изменения в результате естественного отбора менее чувствительных штаммов на фоне увеличения использования антибиотиков широкого спектра действия и эмпирического применения противогрибковых препаратов [9, 13]. Следовательно, выбор тактики ведения пациентов с рецидивирующим течением орального кандидоза должен быть дифференцированным с учетом количества, видового распределения дрожжевых грибов и характеристики противогрибковой чувствительности *Candida spp.*

При выявлении *C. non-albicans* или не чувствительных к флуконазолу и итраконазолу *C. albicans*, а также в отсутствие возможности идентификации возбудителя при выборе противогрибковых средств для лечения хронического орального кандидоза, осложненного рецидивирующим течением, следует отдавать предпочтение триазолу II поколения — вориконазолу. Вид и сроки лечения определяются с учетом персонализированного подхода и зависят от таких факторов, как тяжесть грибкового процесса, количество рецидивов, наличие кандидозного поражения различных локализаций и индивидуальных особенностей пациента (иммунный статус, соматическая патология, прием кортикостероидов, возраст).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Македонова Ю.А., Поройский С.В., Гаврикова Л.М., Афанасьева О.Ю. Проявление заболеваний слизистой полости рта у больных, перенесших COVID-19. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;1(77):110–115. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-110-115](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-110-115)  
Makedonova YuA, Poroisky SV, Gavrikova LM, Afanaseva OYu. Manifestation of the oral mucosa diseases in patients with covid-19. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;18(1):110–115 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-110-115](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-110-115)
2. Сатыго Е.А., Бакулин И.Г. Клинические и микробиологические признаки кандидоза полости рта у пациентов с COVID-19, получающих различную патогенетическую терапию и имеющих разный уровень гигиены полости рта. *Пародонтология*. 2021;26(1):4–8. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-4-8>  
Satygo EA, Bakulin IG. Clinical and microbiological signs of oral candidosis in patients with COVID-19 receiving different pathogenetic therapy and having different levels of oral hygiene. *Parodontologiya*. 2021;26(1):4–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-4-8>

3. Katz J. Prevalence of candidiasis and oral candidiasis in COVID-19 patients: a cross-sectional pilot study from the patients' registry in a large health center. *Quintessence. Int.* 2021;52(8):714–718. <https://doi.org/10.3290/j.qi.b1491959>
4. Линченко И.В. Оптимизация лечения пациентов с грибковым стоматитом под базисом съёмного пластиночного протеза при полном отсутствии зубов. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2020;6-2(96):122–124. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.96.6.062>  
Linchenko IV. Optimization of treatment of patients with fungal stomatitis under basis of removable laminar denture in case of full absence of teeth. *International Research Journal.* 2020;6-2(96):122–124 (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.96.6.062>
5. Černáková L, Lišková A, Lengyelová L, Rodrigues CF. Prevalence and Antifungal Susceptibility Profile of Oral *Candida* spp. Isolates from a Hospital in Slovakia. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(5):576. <https://doi.org/10.3390/medicina58050576>
6. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J. Fungi. (Basel).* 2017;3(4):57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>
7. Pisano M, Romano A, Di Palo MP, Baroni A, Serpico R, Contaldo M. Oral Candidiasis in Adult and Pediatric Patients with COVID-19. *Biomedicines.* 2023;11(3):846. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030846>
8. Salehi B, Kregiel D, Mahady G, Sharifi-Rad J, Martins N, Rodrigues CF. Management of *Streptococcus mutans*-*Candida* spp. Oral Biofilms' Infections: Paving the Way for Effective Clinical Interventions. *J. Clin. Med.* 2020;9(2):517. <https://doi.org/10.3390/jcm9020517>
9. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques M. *Candida* sp. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *J. Clin. Med.* 2019;8(1):76. <https://doi.org/10.3390/jcm8010076>
10. Moorhouse AJ, Moreno-Lopez R, Gow NAR, Hijazi K. Clonal evolution of *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida dubliniensis* at oral niche level in health and disease. *J. Oral. Microbiol.* 2021;13(1):1894047. <https://doi.org/10.1080/20002297.2021.1894047>
11. Xiao JL, Xu GC, de Hoog S, Qiao JJ, Fang H, Li YL. Oral Prevalence of *Candida* Species in Patients Undergoing Systemic Glucocorticoid Therapy and the Antifungal Sensitivity of the Isolates. *Infect. Drug. Resist.* 2020;13:2601–2607. <https://doi.org/10.2147/IDR.S262311>
12. de la Rosa-García E, Olalde-Hernández MJ, Irigoyen-Camacho ME, Mondragón-Padilla A, Mendoza-Juache A, Sánchez-Vargas LO. Antifungal susceptibility of oral isolates of *Candida* species from chronic kidney disease patients on chronic dialysis. *J. Mycol. Med.* 2020;30(3):101009. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.101009>
13. Panariello BHD, de Araújo Costa CAG, Pavarina AC, Santiago SL, Duarte S. Advances and Challenges in Oral Biofilm Control. *Curr. Oral Health. Rep.* 2017;4(1):29–33. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0120-8>
14. Rodrigues CF, Gonçalves B, Rodrigues ME, Silva S, Azeredo J, Henriques M. The Effectiveness of Voriconazole in Therapy of *Candida glabrata*'s Biofilms Oral Infections and Its Influence on the Matrix Composition and Gene Expression. *Mycopathologia.* 2017;182(7–8):653–664. <https://doi.org/10.1007/s11046-017-0135-7>
15. Aitken-Saavedra J, Lund RG, González J, Huenchunao R, Perez-Vallespir I, Morales-Bozo I, Urzúa B, Tarquinio SC, Maturana-Ramírez A, Martos J, Fernandez-Ramires R, Molina-Berrios A. Diversity, frequency and antifungal resistance of *Candida* species in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Odontol. Scand.* 2018;76(8):580–586. <https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1484154>
16. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques M. *Candida* sp. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *J. Clin. Med.* 2019;8(1):76. <https://doi.org/10.3390/jcm8010076>. PMID: 30634716; PMCID: PMC6352194
17. Крихели Н.И., Позднякова Т.И., Пустовойт Е.В., Аракелян И.Р., Журавлева Е.Г. Особенности клиники и лечения пациентов с кандидозом слизистой оболочки рта. *Стоматология.* 2021;100(6-2):43–47. <https://doi.org/10.17116/stomat202110006243>  
Krikheli NI, Pozdnyakova TI, Pustovoi EV, Arakelyan IR, Zhuravleva EG. Clinic and treatment of the oral candidiasis. *Stomatologiya.* 2021;100(6-2):43–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat202110006243>
18. Černáková L, Rodrigues CF. Microbial interactions and immunity response in oral *Candida* species. *Future Microbiol.* 2020;15:1653–1677. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0113>
19. Rodrigues CF, Henriques M. Oral mucositis caused by *Candida glabrata* biofilms: failure of the concomitant use of fluconazole and ascorbic acid. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2017;4(1):10–17. <https://doi.org/10.1177/2049936116684477>
20. Andrade JC, Kumar S, Kumar A, Černáková L, Rodrigues CF. Application of probiotics in candidiasis management. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2022;62(30):8249–8264. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1926905>
21. Ramos-Pardo A, Castro-Álvarez R, Quindós G, Eraso E, Sevillano E, Kaberdin VR. Assessing pH-dependent activities of virulence factors secreted by *Candida albicans*. *Microbiologyopen.* 2023;12(1):e1342. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1342>
22. Černáková L, Light C, Salehi B, Rogel-Castillo C, Victoriano M, Martorell M, Sharifi-Rad J, Martins N, Rodrigues CF. Novel Therapies for Biofilm-Based *Candida* spp. Infections. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1214:93–123. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2019\\_400](https://doi.org/10.1007/5584_2019_400). PMID: 31321751
23. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques MCR. Promising Alternative Therapeutics for Oral Candidiasis. *Curr. Med. Chem.* 2019;26(14):2515–2528. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180601102333>
24. Соколова Т.В., Малярчук А.П. Ошибки врачей в выборе тактики обследования и лечения больных с поверхностным кандидозом кожи и слизистых оболочек. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(3):343–354. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019031343>  
Sokolova TV, Malyarchuk AP. Doctors' mistakes in choosing tactics for examining and treating patients with superficial candidiasis of skin and mucous membranes. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2020;19(3):343–354 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202019031343>
25. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br. Dent. J.* 2017;223(9):675–681. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.886>. PMID: 29123282

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Македонова Юлия Алексеевна** — доктор медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой стоматологии Института непрерывного медицинского и фармакологического образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник государственного бюджетного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр». <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

**Гаврикова Людмила Михайловна** — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры стоматологии Института непрерывного медицинского и фармакологического образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0001-7063-2132>

**Дьяченко Светлана Владимировна** — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры стоматологии Института непрерывного медицинского и фармакологического образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5526-8130>

**Дьяченко Денис Юрьевич** — кандидат медицинских наук; доцент кафедры стоматологии Института непрерывного медицинского и фармакологического образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4445-6109>

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Yuliya A. Makedonova** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Dentistry, Volgograd State Medical University; Senior Researcher, Volgograd Medical Scientific Center.

<https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

**Lyudmila M. Gavrikova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dentistry, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7063-2132>

**Svetlana V. Dyachenko** — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dentistry, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5526-8130>

**Denis Yu. Dyachenko** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dentistry, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4445-6109>



## Оценка эффективности применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией: наблюдательное клиническое исследование

А.В. Митронин<sup>1</sup>, М.Ю. Максимова<sup>1,2</sup>, Д.А. Останина<sup>1</sup>, О.А. Антонова<sup>1</sup>, Ю.А. Митронин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** В настоящее время приоритетным направлением медицинской науки и практики является профилактика стоматологических заболеваний, особенно у пациентов с соматической патологией. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией отмечается развитие комплекса неврологических расстройств, сопровождающихся нарушением двигательных функций рук, губ и жевательных мышц, что приводит к неэффективному очищению полости рта от остатков пищи и формированию мягких и минерализованных зубных отложений на поверхности зубов. В связи с этим данным пациентам необходимо использование дополнительных средств индивидуальной гигиены. **Цель исследования** — оценка эффективности гигиенического ухода у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с помощью применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом. **Методы.** Проведено наблюдательное клиническое исследование на базах второго неврологического отделения федерального государственного бюджетного научного учреждения Научного центра неврологии, кафедры кардиологии и эндодонтии и кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 82 пациентов с диагнозом по МКБ-10 «I68.7: цереброваскулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация» в возрасте от 45 до 74 лет. Пациенты были распределены на две исследуемые группы: 1 ( $n = 44$ ) — пациенты, применяющие ополаскиватель для полости рта с синбиотическим комплексом; 2 ( $n = 38$ ) — пациенты, не использующие ополаскиватель для полости рта. Эффективность применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом оценивали с применением индексной оценки: упрощенного индекса гигиены Greene Wermillion (ИГР-У), пародонтального индекса по Russel (PI), степени кровоточивости десны по папиллярному индексу кровоточивости (PBI), а также физико-химических показателей ротовой жидкости. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Stat Plus версия 7 (Analyst Soft Inc., США). **Результаты.** Проведенный сравнительный анализ показал эффективность применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом. Выявлено улучшение гигиенического статуса до  $1,50 \pm 0,12$  балла, состояния тканей пародонта ( $PI = 1,94 \pm 1,45$  балла;  $PBI = 1,12 \pm 0,11$  балла). Установлено снижение значений водородного показателя (рН) ротовой жидкости до слабощелочных значений ( $7,92 \pm 0,22$  балла), уменьшение активности щелочной фосфатазы в 1,4 раза, лактатдегидрогеназы в 1,5 раза, аминотрансфераз в 1,3 раза и D-димера в 1,2 раза. **Заключение.** Анализ полученных результатов свидетельствует об эффективности применения ополаскивателя для полости рта в качестве дополнительного средства для индивидуальной гигиены. Применение ополаскивателя, содержащего синбиотический комплекс, необходимо включать в ежедневный протокол гигиенического ухода за полостью рта пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** профилактика стоматологических заболеваний, ополаскиватель для полости рта, дисциркуляторная энцефалопатия, ротовая жидкость, синбиотик, средства гигиены для полости рта

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Митронин А.В., Максимова М.Ю., Останина Д.А., Антонова О.А., Митронин Ю.А. Оценка эффективности применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(4):61–70. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-61-70>

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия), протокол № 01–21 от 28.01.2021 г.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** А.В. Митронин, М.Ю. Максимова, Д.А. Останина, О.А. Антонова, Ю.А. Митронин — разработка концепции и дизайна исследования; М.Ю. Максимова, Д.А. Останина, О.А. Антонова, Ю.А. Митронин — сбор данных; Д.А. Останина, О.А. Антонова, Ю.А. Митронин — анализ и интерпретация результатов; Д.А. Останина, О.А. Антонова, Ю.А. Митронин — обзор литературы, проведение статистического анализа; Д.А. Останина, О.А. Антонова, Ю.А. Митронин — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А.В. Митронин, М.Ю. Максимова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед

публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Антонова Олеся Александровна, E-mail: khvorostenkoolesia@gmail.com; ул. Деделатская, д. 20, г. Москва, 127473, Россия

Получена: 02.02.2023 / Получена после доработки: 05.06.2023 / Принята к публикации: 10.07.2023

## Evaluating the Efficacy of Synbiotic Mouthwash in Patients with Dyscirculatory Encephalopathy: Observational Clinical Study

Alexander V. Mitronin<sup>1</sup>, Marina Yu. Maksimova<sup>1,2</sup>, Diana A. Ostanina<sup>1</sup>, Olesya A. Antonova<sup>1</sup>, Yuriy A. Mitronin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya, 20, bld. 1, Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup>Research Center of Neurology, Volokolamskoe Shosse str., 80, Moscow, 125367, Russia

### ABSTRACT

**Background.** At present, the priority direction of medical science and practice is the prevention of dental diseases, especially in patients with somatic pathology. Patients with dyscirculatory encephalopathy develop a complex of neurological disorders, accompanied by impaired motor functions of hands, lips and chewing muscles, which leads to ineffective cleansing of the oral cavity from food residues and formation of soft and mineralized dental deposits on the dental surface. Therefore, these patients should use additional personal hygiene products. **Objective.** To evaluate the efficacy of hygienic care in patients with dyscirculatory encephalopathy using mouthwash with synbiotic complex. **Methods.** An observational clinical study was conducted on the basis of Neurology Unit No. 2 of Research Center of Neurology, Department of Cariology and Endodontics and Department of Biological Chemistry, A.I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University. The study enrolled 82 patients aged from 45 to 74 years with cerebrovascular disease, dyscirculatory encephalopathy, decompensation (I68.7, according to ICD-10). Patients were divided into two study groups: group 1 ( $n = 44$ ) — patients who used mouthwash with synbiotic complex; group 2 ( $n = 38$ ) — patients who did not use mouthwash. The efficacy of mouthwash with synbiotic complex was assessed by using an index score of a simplified Greene Vermillion Oral Hygiene Index (OHI-S), Russell Periodontal Index (PI), Papillary Bleeding Index (PBI), and physicochemical parameters of the oral fluid. Statistical processing of the results was carried out using Stat Plus 7 (Analyst Soft Inc., USA). **Results.** The comparative analysis proved the efficacy of mouthwash with synbiotic complex. The hygienic status improved to  $(1.50 \pm 0.12)$  points, the state of periodontal tissues — to  $(PI = (1.94 \pm 1.45)$  points;  $PBI = (1.12 \pm 0.11)$  points). The hydrogen index (pH) of the oral fluid decreased to weakly alkaline values —  $(7.92 \pm 0.22)$  points; the activity of alkaline phosphatase decreased by a factor of 1.4, lactate dehydrogenase — by half, aminotransferases — by a factor of 1.3, and D-dimer — by a factor of 1.2. **Conclusion.** The obtained results demonstrate the efficacy of mouthwash as an additional means for personal hygiene. Mouthwash with synbiotic complex should be included in the daily oral hygiene care for patients with dyscirculatory encephalopathy.

**KEYWORDS:** dental disease prevention, mouthwash, dyscirculatory encephalopathy, oral fluid, synbiotic, oral hygiene products

**FOR CITATION:** Mitronin A.V., Maksimova M.Yu., Ostanina D.A., Antonova O.A., Mitronin Yu.A. Evaluating the efficacy of synbiotic mouthwash in patients with dyscirculatory encephalopathy: observational clinical study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(4):61–70. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-61-70>

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

**FUNDING.** The authors declare that no funding was received for this study.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS.** The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Delegatskaya str., 20, bld. 1, Moscow, Russia), Minutes No. 01-21 of January 28, 2021.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** A.V. Mitronin, M.Yu. Maksimova, D.A. Ostanina, O.A. Antonova, Yu.A. Mitronin — concept statement and contribution to the scientific layout; M.Yu. Maksimova, D.A. Ostanina, O.A. Antonova, Yu.A. Mitronin — data collection; D.A. Ostanina, O.A. Antonova, Yu.A. Mitronin — analysis and interpretation of the results; D.A. Ostanina, O.A. Antonova, Yu.A. Mitronin — literature review, statistical analysis; D.A. Ostanina, O.A. Antonova, Yu.A. Mitronin — drafting the manuscript and preparing its final version; A.V. Mitronin, M.Yu. Maksimova — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Olesya A. Antonova, e-mail: khvorostenkoolesia@gmail.com; Delegatskaya str., 20, Moscow, Russia, 127473

Received: 02.02.2023 / Revised: 05.06.2023 / Accepted: 10.07.2023

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время приоритетным направлением медицинской науки и практики является профилактика стоматологических заболеваний [1]. Широко известно, что микробная пленка, образующаяся на поверхности зубов, является первичным и ключевым этиологическим фактором развития патологических процессов в твердых и мягких тканях полости рта [2]. Несмотря на активное внедрение программ стоматологической профилактики, по-прежнему сохраняется высокий уровень распространенности и интенсивности кариеса зубов и его осложнений, а также тканей пародонта и заболеваний слизистых оболочек рта, особенно у пациентов, имеющих в анамнезе соматическую патологию [3, 4]. Общеизвестно, что базовым методом профилактики развития стоматологических заболеваний является рациональный индивидуальный уход за полостью рта, который включает ежедневное механическое удаление мягких зубных отложений с поверхности зубов с применением зубной щетки и пасты [5]. Однако для обеспечения высокого уровня гигиенического статуса полости рта необходимо использование дополнительных средств индивидуальной гигиены, таких как ирригатор и ополаскиватель для полости рта. Вместе с тем подбор средств индивидуальной гигиены должен осуществляться врачом-стоматологом с учетом соматической патологии [6].

В современной медицинской практике сосудистые заболевания головного мозга занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности стран всего мира, уступая лишь кардиоваскулярной патологии и онкологическим заболеваниям [7]. В нашей стране, по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, зафиксировано 6035,4 больного цереброваскулярными заболеваниями на 100 тыс. взрослого населения (ВОЗ 2017), причем в 20–30% случаев это затрагивает лиц трудоспособного возраста. Вместе с тем на сегодня отмечается тенденция развития сосудистых заболеваний головного мозга в более молодом возрасте [8]. Наиболее распространенной разновидностью цереброваскулярной патологии является дисциркуляторная энцефалопатия, характеризующаяся многоочаговым нарушением функций головного мозга, имеющая прогрессирующее течение и формирующаяся на фоне сосудистых факторов риска, ухудшающих мозговое кровообращение с развитием комплекса неврологических расстройств [9]. Ввиду развития тяжелых осложнений дисциркуляторная энцефалопатия является наиболее распространенной причиной инвалидности и смертности населения всего мира, в связи с чем данной патологии уделяется особое внимание [10].

В отечественных и зарубежных источниках литературы можно встретить значительное количество работ, посвященных изучению стоматологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. В связи с развитием когнитивных нарушений на фоне течения дисциркуляторной энцефалопатии у больных отмечается снижение двигательной функции верхней и нижней губы, языка, низкоэффективное жевание и, как следствие, от-

сутствие возможности эффективно очищать полость рта от остатков пищи [11]. В связи с чем у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией отмечается повышенный уровень зубного налета, что инициирует развитие заболеваний твердых тканей зубов, тканей пародонта и является причиной потери зубов. Вместе с тем, согласно результатам проведенной ранее нами работы, у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией выявлено значительное (в 2 раза) снижение скорости саливации, смещение значений pH ротовой жидкости в щелочную сторону, а также повышение ее ферментативной активности. Данные изменения, с одной стороны, связаны с приемом широкого спектра фармакологических препаратов, с другой стороны, с невозможностью эффективно осуществлять индивидуальные гигиенические процедуры, а также с низкой информированностью пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией о необходимости поддержания стоматологического здоровья и важности проведения ежедневных индивидуальных гигиенических мероприятий. В связи с чем данным пациентам необходимо включение дополнительных средств индивидуальной гигиены в ежедневный протокол гигиенических мероприятий, подобранных с учетом соматической патологии и клинических параметров полости рта и физико-химического состава ротовой жидкости.

**Цель исследования** — оценить эффективность гигиенического ухода у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с помощью применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования. В исследование включены 82 пациента с диагнозом «Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация».

### Условия проведения исследования

Исследование проводилось во втором неврологическом отделении федерального государственного бюджетного научного учреждения Научного центра неврологии (ФГБНУ НЦН), клинико-лабораторный этап исследования — на кафедре кариесологии и эндодонтии и кафедре биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России). Исследование проводилось в период с июня по декабрь 2022 г.

## Критерии соответствия

### Критерии включения

В клинико-лабораторное исследование были включены пациенты в возрасте от 45 до 74 лет с диагнозом по МКБ-10 «I68.7: Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация»; выявленные изменения при МРТ соответствовали церебральной микроангиопатии по критериям STRIVE [12]; подписавшие

добровольное информированное согласие на проведение исследования и обработку данных.

#### **Критерии не включения**

В клинико-лабораторное исследование не были включены пациенты с диагнозом по МКБ-10 «I68.7: Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация, обусловленная генетическими, тромбофилическими и другими причинами»; пациенты с тяжелой деменцией и декомпенсированной соматической патологией; пациенты, перенесшие инфекционные и воспалительные заболевания в течение последнего месяца.

#### **Критерии исключения**

Отказ пациентов от участия в исследовании.

#### **Описание критериев соответствия (диагностические критерии)**

Отбор испытуемых осуществлялся на основании клинической диагностики с постановкой диагноза дисциркуляторной энцефалопатии.

#### **Подбор участников в группы**

Проведено обследование 132 пациентов с диагнозом по МКБ-10 «I68.7: Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация». На основании критериев соответствия в клинико-лабораторное исследование вошли 93 пациента, которые впоследствии были случайно по методу «конвертов» (всем 93 пациентам последовательно присваивались целые числа от «1» до «93», пациенты с нечетными номерами образовали первую группу, пациенты с четными номерами — вторую группу) были распределены на 2 исследуемые группы. Первую группу, основную, составили 47 пациентов, вторую, контрольную, группу — 46 пациентов.

Из-за перенесенного инфекционно-воспалительного заболевания из первой группы выбыли 3 пациента, а из второй группы выбыло 8 пациентов. Окончательно основная группа состояла из 44 пациентов (26 женщин и 18 мужчин), средний возраст  $64,70 \pm 1,72$  года. Контрольную группу составили 38 пациентов (20 женщин и 18 мужчин), средний возраст  $65,50 \pm 1,63$  года.

Всего выбыли из клинико-лабораторного исследования 50 человек: 17 пациентов подписали отказ от участия, 9 пациентов имели тяжелую деменцию, 11 пациентов перенесли инфекционно-воспалительные заболевания в течение последнего месяца, и у 13 пациентов цереброваскулярная болезнь была обусловлена генетическими, тромбофилическими и другими причинами.

#### **Целевые показатели исследования**

##### **Основной показатель исследования**

Ключевым исходом клинико-лабораторного исследования является улучшение стоматологического статуса и физико-химического профиля ротовой жидкости пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

##### **Дополнительные показатели исследования**

Дизайн клинико-лабораторного исследования не предусматривал выявления дополнительных показателей.

##### **Методы измерения целевых показателей**

С целью оценки эффективности применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом «Ден-

таБаланс» («Бинергия», Россия) был проведен комплексный стоматологический осмотр и клинико-лабораторный анализ ротовой жидкости пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. В план клинического стоматологического обследования входило: сбор анамнеза, визуальный осмотр лица, осмотр полости рта. При осмотре полости рта учитывали гигиенический статус с применением упрощенного индекса гигиены Greene Wermillion, распространенность и интенсивность заболеваний тканей пародонта с применением пародонтального индекса по Russel (PI Russel, 1956), степень кровоточивости десны по папиллярному индексу кровоточивости (PBI). В план клинического исследования ротовой жидкости пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией входило измерение pH ротовой жидкости. Анализ эффективности применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом оценивали спустя месяц от начала применения. Лабораторное исследование образцов ротовой жидкости проводили спектрофотометрическим и иммуноферментным методами.

#### **Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)**

Не рассматривали.

#### **Статистические процедуры**

##### **Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

##### **Статистические методы**

Статистический анализ данных был основан на расчете параметрических и непараметрических критериев для сравнения показателей контрольной и опытной групп и критерия Уилкоксона или парного критерия Стьюдента для сравнения показателей одной группы, полученных на разных этапах наблюдения. При описательной статистике определяли среднее значение показателей и ошибку среднего в виде ( $M \pm m$ ). Выбор критериев был обоснован сравнительно небольшим объемом выборок и отличием распределения показателей от нормального закона, проверка которого проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. В качестве уровня статистически значимой степени различий между группами была принята вероятность ошибки гипотезы не более 5%. Проведение расчетов осуществляли с помощью программ StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc., США).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

##### **Формирование выборки исследования**

В клинико-лабораторном исследовании приняли участие 82 пациента с диагнозом по МКБ-10 «I68.7: Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация», которые были распределены на 2 исследуемые группы. Первую группу, основную, составили 44 пациента (26 женщин и 18 мужчин), которые в качестве дополнительного средства индивидуальной гигиены применяли ополаскиватель для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» («Бинергия», Россия). Вторую группу, контрольную, составили 38 пациентов (20 женщин и 18 мужчин) без применения ополаскивателя для полости рта (рис.).

### Характеристики выборки (групп) исследования

Группы исследования, основная и контрольная, были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст пациентов основной исследуемой группы и группы сравнения составил  $64,70 \pm 1,72$  и  $65,50 \pm 1,63$  года соответственно, и по критерию Стьюдента  $p = 0,871$ , что говорит о незначимости различия средних величин возраста. Доли мужчин и женщин также были близки (по критерию хи-квадрат  $p = 0,557$ ) (табл. 1).

### Основные результаты исследования

#### Субъективный анализ стоматологического статуса пациентов

По результатам проведенного сбора анамнеза у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией из 1-й группы у 72,9% пациентов отмечались жалобы на сухость полости рта, 75,3% — на наличие неприятного запаха изо рта. У пациентов 2-й группы жалобы на сухость полости рта были выявлены у 73,7% пациентов и 74,8% — на наличие неприятного запаха изо рта.

По истечении одного месяца в основной группе жалобы на сухость полости рта сохранились лишь у 37% пациен-

тов, на наличие неприятного запаха — у 23,2% пациентов. Тогда как в группе контроля отмечено увеличение процента пациентов, предъявляющих жалобы на сухость полости рта (79,9%) и неприятный запах изо рта (83,6%).

#### Гигиенический статус полости рта

По результатам проведенного нами изучения гигиенического статуса полости рта пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с применением упрощенного индекса гигиены Greene Wermillion (ИГР-У) было установлено, что в основной группе у 13,6% пациентов наблюдался хороший уровень гигиены, у 18,2% — удовлетворительный, у 45,50% — неудовлетворительный, у 22,7% — плохой уровень гигиены. В группе сравнения у 13,2% пациентов наблюдался хороший уровень гигиены (различие от основной группы незначимо,  $p = 0,794$ ), у 21,12% — удовлетворительный (различие от основной группы  $p = 0,744$ ), у 44,7% — неудовлетворительный (различие от основной группы незначимо,  $p = 0,949$ ), у 21,1% — плохой уровень гигиены (различие от основной группы незначимо,  $p = 0,856$ ) (табл. 2).

После применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» у пациентов

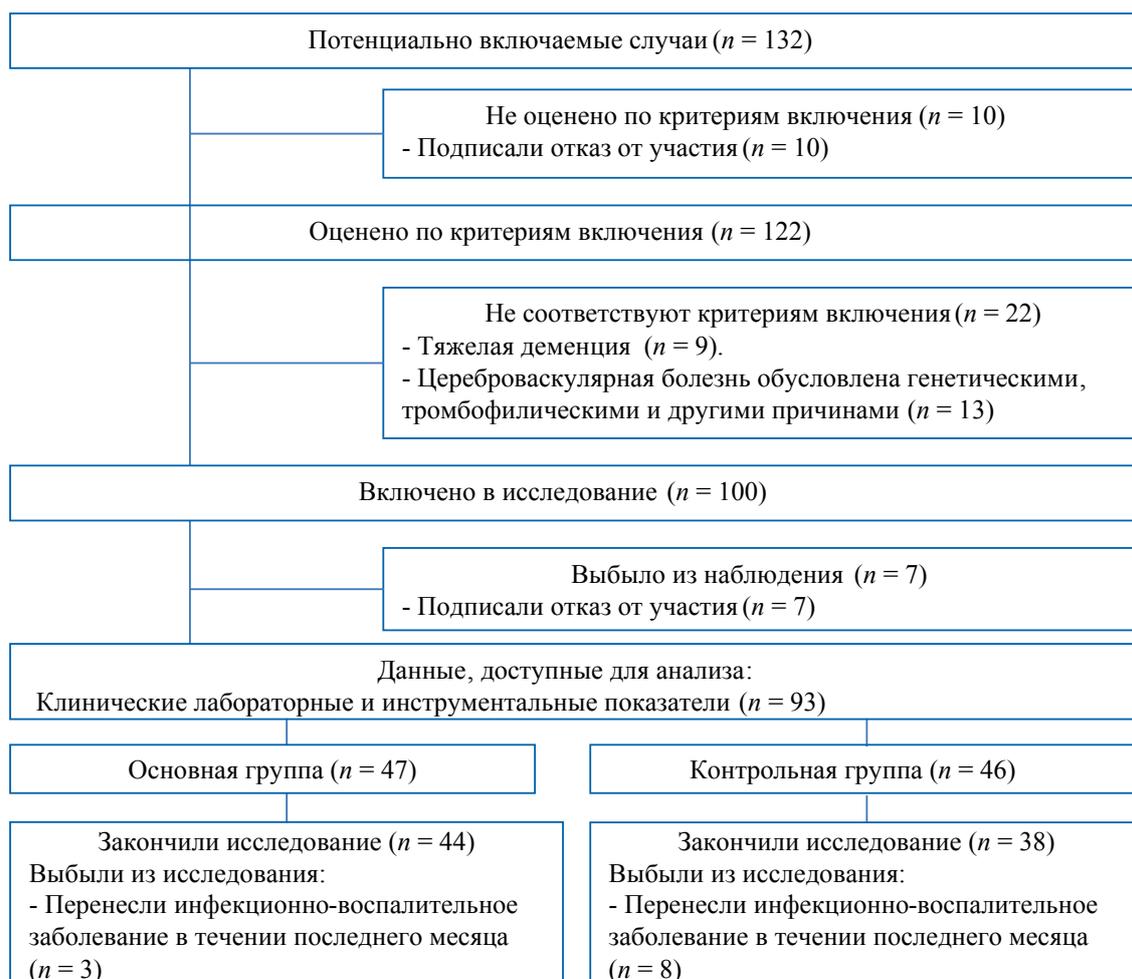


Рис. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

Таблица 1. Средний возраст пациентов и гендерный состав в исследуемых группах  
Table 1. Mean age and gender composition of patients in the study groups

Показатели	Основная группа (n = 44)		Контрольная группа (n = 38)		P (вероятность ошибки)
Возраст, лет	64,70 ± 1,72		65,50 ± 1,63		p = 0,871
Доля мужчин (%) / женщин (%)	40,9	59,1	47,4	52,6	p = 0,557

Примечание: таблица составлена авторами.  
Note: compiled by the authors.

Таблица 2. Гигиенический статус пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (Greene Vermillion)  
Table 2. Hygienic status of patients with dyscirculatory encephalopathy (Greene Vermillion)

Показатели исследования	Основная группа (n = 44)		Контрольная группа (n = 38)	
	До	После	До	После
Этап наблюдения				
Хороший	13,6%	25,1%	13,2%	10,5%
Удовлетворительный	18,2%	29,5%	21,1%	21,1%
Неудовлетворительный	45,5%	29,5%	44,6%	44,6%
Плохой	22,7%	15,9%	21,1%	23,8%

Примечание: таблица составлена авторами.  
Note: compiled by the authors.

1-й группы отмечено значительное улучшение гигиенического статуса ротовой полости (среднее значение индекса на группу составило 1,5 ± 0,1 балла). У пациентов второй группы, которые продолжали проводить индивидуальные гигиенические процедуры с применением только основных средств гигиены (зубной щетки и пасты), отмечена тенденция к ухудшению гигиенического статуса полости рта (среднее значение на группу составило 4,1 ± 0,7 балла, и это статистически значимое различие средних ( $p = 0,017$ )). Доля пациентов с хорошим и удовлетворительным гигиеническим статусом значимо увеличилась в первой группе (по критерию хи-квадрат  $p = 0,032$ ). Аналогичная доля во второй группе практически не изменилась ( $p = 0,808$ ).

#### Пародонтологический статус полости рта

По результатам анализа пародонтологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией: у пациентов пародонтальный индекс (PI) основной и контрольной групп равен 2,89 ± 1,47 и 2,73 ± 1,72 балла соответственно, что свидетельствует о средней степени течения хронического генерализованного пародонтита, и в группах не различался ( $p = 0,789$ ). По данным измерения глубины пародонтальных карманов было выявлено наличие пародонтальных карманов по глубине от 3,5 до 5 мм, в среднем 4,27 ± 1,70 мм у пациентов первой группы и 4,35 ± 1,64 мм у второй группы, значимого различия не выявлено ( $p = 0,812$ ). Индекс кровоточивости (РВІ) составил у основной и контрольной групп 3,09 ± 0,22 и 3,14 ± 0,12 балла соответственно, ( $p = 0,756$ ) (табл. 3).

Динамическое наблюдение через месяц показало улучшение состояния тканей пародонта у пациентов, использующих ополаскиватель для полости рта «ДентаБаланс». При осмотре полости рта было выявлено снижение отечности, гиперемии и кровоточивости десны при зондировании. Индексная оценка состояния тканей пародонта показала следующие данные: PI = 1,94 ± 1,45 балла ( $p < 0,005$ ); РВІ = 2,06 ± 0,11 балла ( $p < 0,005$ ) (табл. 3).

#### Изменения физико-химического профиля ротовой жидкости

Результаты изменения параметров ротовой жидкости до и после применения ополаскивателя для полости рта «ДентаБаланс» пациентами с дисциркуляторной энцефалопатией представлены в таблице 4.

Применение ополаскивателя для полости рта «ДентаБаланс» позволило повысить скорость саливации в 1,2 раза и снизить показатели рН ротовой жидкости до слабощелочных значений (7,92 ± 0,22 балла). Вместе с тем отмечается снижение ферментативной активности ротовой жидкости. Выявлено снижение активности щелочной фосфатазы в 1,4 раза, лактатдегидрогеназы в 1,5 раза, аминотрансфераз в 1,3 раза (табл. 4).

Известно, что увеличение концентрации D-димера в образцах ротовой жидкости пациентов свидетельствует о воспалительно-деструктивных процессах в тканях пародонта. В результате применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» установлено снижение количества D-димера в 1,2 раза, что подтверждает эффективность применения данного ополаскивателя у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

#### Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов в ходе исследования выявлено не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

В результате проведенного сравнительного клинико-лабораторного анализа влияния ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» («Бинергия», Россия) на физико-химический профиль ротовой жидкости и клинические параметры полости рта пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией выявлено улучшение гигиенического статуса, снижение кровоточивости десны и вос-

Таблица 3. Пародонтологический статус пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией  
Table 3. Periodontal status of patients with dyscirculatory encephalopathy

Показатели исследования	Единица измерения	Основная группа (n = 44)		Контрольная группа (n = 38)	
		до	после	до	после
Кровоточивость (PBI)	баллы	3,09 ± 0,22	2,06 ± 0,11*	3,14 ± 0,12	3,77 ± 0,25
Глубина пародонтальных карманов	мм	4,27 ± 1,70	4,27 ± 1,70	4,35 ± 1,64	4,52 ± 1,43
Индекс PI	баллы	2,89 ± 1,72	1,94 ± 1,45*	2,73 ± 1,72	3,31 ± 1,83

Примечания: таблица составлена авторами; \*  $p < 0,005$  — значимо по отношению к результатам, полученным до начала лечения; •  $p < 0,005$  — значимо по отношению к результатам контрольной группы. Сокращения: PBI — индекс кровоточивости; PI — пародонтальный индекса по Russel.

Notes: compiled by the authors; \* —  $p < 0.005$  — significant with respect to the results obtained before treatment; • —  $p < 0.005$  — significant with respect to the results in the control group. Abbreviations: PBI — Papillary Bleeding Index; PI — Russell Periodontal Index.

Таблица 4. Изменение параметров ротовой жидкости пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией  
Table 4. Changes in parameters of the oral fluid of patients with dyscirculatory encephalopathy

Показатели	Основная группа (n = 44)		Контрольная группа (n = 38)	
	до	после	до	после
pH, балл	8,52 ± 0,56	7,92 ± 0,22	8,53 ± 0,35	8,78 ± 0,32
ЩФ, Ед./л	59,50 ± 5,82	43,70 ± 4,12*	59,20 ± 5,43	68,10 ± 4,52
ЛДГ, Ед./л	239,34 ± 11,42	177,21 ± 9,34*	238,23 ± 11,12	278,52 ± 10,12
АСТ, Ед./л	59,82 ± 5,27	44,35 ± 3,82*	58,92 ± 5,31	61,25 ± 4,76
АЛТ, Ед./л	51,52 ± 4,21	38,46 ± 3,67*	51,73 ± 3,92	58,92 ± 4,63
D-димер, нг/мл	210,39 ± 61,70	176,31 ± 57,20	209,66 ± 62,30	223,45 ± 73,20

Примечания: таблица составлена авторами; \*  $p < 0,005$  — достоверно по отношению к результатам, полученным до начала лечения; •  $p < 0,005$  — достоверно по отношению к результатам контрольной группы. Сокращения: Ед./л — единица активности на литр; ЩФ — щелочная фосфатаза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Notes: compiled by the authors; \* —  $p < 0.005$  — significant with respect to the results obtained before treatment; • —  $p < 0.005$  — significant with respect to the results in the control group. Abbreviations: Ед./л — units per liter; ЩФ — alkaline phosphatase; ЛДГ — lactate dehydrogenase; АСТ — aspartate aminotransferase; АЛТ — alanine aminotransferase.

палительно-деструктивных процессов в тканях пародонта, увеличение скорости саливации, снижение ферментативной активности (снижение концентрации АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ) и смещение значений pH до слабощелочного состояния.

### Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены за небольшой временной период (6 месяцев), что требует более длительного динамического наблюдения через 6, 12 и 24 месяца.

### Интерпретация результатов исследования

Известно, что дисциркуляторная энцефалопатия сопровождается развитием биохимических, нейромедиаторных нарушений и развитием комплекса неврологических расстройств, что, несомненно, отражается на состоянии твердых и мягких тканей ротовой полости и секреторной функции слюнных желез. У больных дисциркуляторной энцефалопатией отмечается высокий уровень мягких и минерализованных зубных отложений, что приводит к развитию патологических процессов в твердых тканях зубов, тканях пародонта и является причинным фактором потери зубов [13], что подтверждается в нашем исследовании. По данным литературы, у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией наблюдаются достоверные признаки эндотелиальной дисфункции слизистой оболочки

полости рта, что подтверждается повышением количества десквамированных эндотелиоцитов, провоцирующих развитие патологических процессов в слизистых оболочках ротовой полости [14]. Вместе с тем на фоне нарушения биохимических и нейромедиаторных нарушений, а также приема широкого спектра фармакологических препаратов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией отмечаются изменения в физико-химическом составе ротовой жидкости, что подтверждается проведенными нами ранее исследованиями [15]. Ассоциация вирулентных микроорганизмов ротовой полости, продукты жизнедеятельности бактерий и медиаторы воспаления способны проникать и циркулировать по кровеносным сосудам всего организма, способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза, что непосредственно приводит к развитию сосудистых заболеваний головного мозга [16].

Используемый в данном клинико-лабораторном исследовании ополаскиватель для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» («Бинергия», Россия) имеет ряд преимуществ в сравнении с ополаскивателями для полости рта, выпускаемыми как отечественными, так и зарубежными производителями. Известно, что практически все растворы содержат потенциально безопасные и потенциально опасные компоненты. Например, в состав известных ополаскивателей для полости рта Oral-B,

Glister, Biorepair Mouthwash, «Веромистин» входит этиловый или бензиловый спирты, оказывающие антисептический эффект, однако при длительном использовании это приводит к сухости слизистых оболочек рта [17–19]. В состав ряда ополаскивателей для полости рта в качестве антисептического компонента входят хлоргексидин или триклозан. Хлоргексидин является универсальным антисептиком широкого спектра действия, однако, как и спирты, при длительном применении подсушивает слизистые оболочки ротовой полости, притупляет чувствительность рецепторов языка и вызывает окрашивание мягких и твердых тканей полости рта. Введение в состав ополаскивателей триклозана способствует пролонгированию антибактериального действия до 12 часов, однако подавляет рост и развитие не только патогенной, но и нормальной микрофлоры [20, 21].

Известно, что у пациентов на фоне течения дисциркуляторной энцефалопатии развиваются когнитивные нарушения, что приводит к нарушению двигательных функций руки, в связи с чем применение стандартных мануальных щеток становится неэффективным [22]. Вместе с тем в связи с приемом широкого спектра лекарственных препаратов, которые подавляют функцию слюноотделения, применение ополаскивателей для полости рта, содержащих в своем составе спирты и хлоргексидин, пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией не рекомендовано.

Основным активным компонентом ополаскивателя с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» является лизат культуры молочнокислого стрептококка. Посколь-

ку лизат на основе *Streptococcus thermophilus* содержит в своем составе короткоцепочечные жирные кислоты, аминокислоты, тейхоевые кислоты, пептиды и экзополисахариды, он обладает антимикробным, иммуномодулирующим, антиоксидантным и регенерирующим свойствами, что способствует нормализации физико-химического состава ротовой жидкости пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, что подтверждается нашим исследованием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» («Бинергия», Россия) позволило улучшить физико-химический состав ротовой жидкости и стоматологический статус пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. В результате комплексного клинико-лабораторного исследования выявлено улучшение гигиенического статуса ( $1,5 \pm 0,12$  балла), снижение кровоточивости десны и воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта ( $PI = 1,94 \pm 1,45$  балла;  $PBI = 2,06 \pm 0,11$  балла). Установлено снижение активности щелочной фосфатазы в 1,4 раза, лактатдегидрогеназы в 1,5 раза, аминотрансфераз в 1,3 раза, смещение значений pH до слабощелочного состояния ( $7,92 \pm 0,22$  балла) и снижение концентрации D-димера в 1,2 раза. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» («Бинергия», Россия) в ежедневный протокол индивидуальных гигиенических процедур.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Вечеркина Ж.В., Смолина А.А., Попова Т.А., Кубышкина К.П., Олейник О.И. Этиологические аспекты кариеса зубов и его профилактика. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2020;19(2):79–86. <https://doi.org/10.25987/VSTU.2020.19.2.012>
2. Ипполитов Е.В., Николаева Е.Н., Царев В.Н. Биопленка полости рта — индукторы сигнальных систем врожденного иммунитета. *Стоматология*. 2017;96(4):58–62. <https://doi.org/10.17116/stomat201796458-62>
3. Ипполитов Е.В., Николаева Е.Н., Царев В.Н. Oral biofilm: inducers of congenital immunity signal pathways. *Стоматология*. 2017;96(4):58–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat201796458-62>
4. Яценко А. К., Первов Ю. Ю., Транковская Л. В., Грицина О. П., Мосиенко Е. Е. Факторы риска возникновения заболеваний слизистой оболочки рта (литературный обзор). *Проблемы стоматологии*. 2022;18(3):71–76. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2022-18-3-71-76>
5. Yatsenko AK, Pervov YY, Trankovskaya LV, Gritsina OP, Mosienko EE. Risk factors for oral mucosal diseases (literature review). *Actual Problems in Dentistry*. 2022;18(3):71–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2022-18-3-71-76>
6. Быкова Н.И., Сирак С.В., Овсянникова А.А., Арутюнов А.В., Романенко А.Р., Сирак Е.С., Григорян В.А., Веревкина Ю.В., Шаманова З.К. Индексная оценка клинической эффективности иммуномодулирующей и остеотропной терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести: проспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(3):34–43. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-34-43>
7. Bykova NI, Sirak SV, Ovsyannikova AA, Arutyunov AV, Romanenko AR, Sirak ES, Grigoryan VA, Verevkin YuV, Shamanova ZK. Index Evaluation of Clinical Efficacy of Immunomodulatory and Osteotropic Therapy for Chronic Generalized Periodontitis of Varying Severity: A Prospective Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(3):34–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-34-43>
8. Pitts NB, Twetman S, Fisher J, Marsh PD. Understanding dental caries as a non-communicable disease. *Br Dent J*. 2021;231(12):749–753. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-3775-4>
9. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии — основной фактор возникновения и развития пародонтита. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2017;94(5):101–112. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-101-112>
10. Tsarev VN, Nikolaeva EN, Ippolitov EV. Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017;94(5):101–112 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-101-112>
11. Какорина Е.П., Никитина С.Ю. Особенности структуры смертности в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(5):822–826. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-5-822-826>
12. Kakorina E. P., Nikitina S. Y. Features of the structure of mortality in the Russian Federation. *Problemi Socialnoi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*. 2019;27(5):822–826 (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-5-822-826>
13. Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Executive Sum-

- mary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447–54. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>
9. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61–67. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67>  
Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):61–67 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67>
  10. Вахнина Н.В., Милованова О.В., Гринюк В.В. Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):57–64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-57-64>  
Vakhnina NV, Milovanova OV, Grinyuk VV. Neurological disorders in hypertensive patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):57–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-57-64>
  11. Dai R, Lam OL, Lo EC, Li LS, Wen Y, McGrath C. A systematic review and meta-analysis of clinical, microbiological, and behavioural aspects of oral health among patients with stroke. *J Dent*. 2015;43(2):171–180. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.06.005>
  12. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822–838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
  13. Leira Y, López-Dequid I, Arias S, Rodríguez-Yáñez M, Leira R, Sobrino T, Campos F, Blanco M, Blanco J, Castillo J. Chronic periodontitis is associated with lacunar infarct: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2016;23(10):1572–1579. <https://doi.org/10.1111/ene.13080>
  14. Газданова А.А., Пономаренко Т.М., Соловьева С.А., Ленкова Н.И., Рязанцева О.В., Сивков А.С., Дерюгин А.С., Андреева Е.Э. Стоматологические проявления соматических заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2022;25(1):104–110. <https://doi.org/10.17116/profmed202225011104>  
Gazdanova AA, Ponomarenko TM, Solovieva SA, Lenkova NI, Ryazantseva OV, Sivkov AS, Deryugin AS, Andreeva EE. Dental manifestations of somatic diseases. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(1):104–110 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202225011104>
  15. Салеев Р.А., Абдрашитова А.Б., Гайнуллина Д.К., Сафина Н.А., Мустафин И.Г. Особенности биохимического состава ротовой жидкости у пациентов с психоневрологическими расстройствами. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2019;19(3):43–46. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2019-19-3-43-46>  
Saleev RA, Abdrashitova AB, Gainullina DK, Safina NA, Mustafin IG. Features of biochemical composition of oral fluid in patients with psychoneurological disorders. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2019;19(3):43–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2019-19-3-43-46>
  16. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Витович М.В., Митерева М.И., Подпорин М.С. Биопленкообразующие бактерии в атеросклеротических бляшках у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническим пародонтитом. *Клиническая стоматология*. 2020;2(94):40–45. [https://doi.org/10.37988/1811-153X\\_2020\\_2\\_40](https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_2_40)  
Tsarev VN, Nikolaeva EN, Vitovich MV, Mitereva MM, Podporin MS. Biofilm-forming bacteria in atherosclerotic plaques in patients with cardiovascular diseases and chronic periodontitis. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2020;2(94):40–45 (In Russ.). [https://doi.org/10.37988/1811-153X\\_2020\\_2\\_40](https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_2_40)
  17. Муратова С.К., Хайдаров А.М., Хожиметов А.А. Анализ особенностей стоматологического статуса и показателей гемостаза у больных с хронической ишемией мозга. *Проблемы биологии и медицины*. 2020;118(2):88–92. <https://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.2.00093>  
Muratova SK, Khaidarov AM, Khozhimetov AA. Analysis of the features of the dental status and hemostasis in patients with chronic cerebral ischemia. *Problems of Biology and Medicine*. 2020;118(2):88–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.2.00093>
  18. Олейник О.И., Калугина Я.В., Вусатая Е.В., Олейник Е.А., Брыкина А.А. Роль и место жидких средств гигиены в системе лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях зубов и пародонта. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2022;21(2):43–53. <https://doi.org/10.36622/VSTU.2022.21.2.018>  
Oleinik OI, Kalugina YV, Vusataya EV, Oleinik EA, Brykina AA. The role and place of liquid hygiene products in the system of therapeutic and preventive measures for dental and periodontal diseases. *Sistemnyi Analiz i Upravlenie v Biomeditsinskikh Sistemakh*. 2022;21(2):43–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.36622/VSTU.2022.21.2.018>
  19. Балмасова И.П., Царев В.Н., Ющук Е.Н., Доровских А.С., Малова Е.С., Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Арutyонов С.Д. Заболевания пародонта и атеросклероз: микроэкологические, метаболические и иммунологические механизмы взаимосвязи. *Иммунология*. 2020;41(4):370–380. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-370-380>  
Balmasova IP, Tsarev VN, Yushchuk EN, Dorovskikh AS, Malova ES, Karakov KG, Elbekyan KS, Arutyunov SD. Periodontal diseases and atherosclerosis: microecological, metabolic and immunological mechanisms of interconnection. *Immunologiya*. 2020;41(4):370–380 (in Russ.). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-370-380>
  20. Brookes ZLS, Belfield LA, Ashworth A, Casas-Agustench P, Raja M, Pollard AJ, Bescos R. Effects of chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *J Dent*. 2021;113:103768. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103768>
  21. Watanabe E, Nascimento AP, Guerreiro-Tanomaru JM, Razaboni AM, de Andrade D, Tanomaru-Filho M. Antiseptic mouthwashes: in vitro antibacterial activity. *Acta Odontol Latinoam*. 2015;28(2):180–184. <https://doi.org/10.1590/S1852-48342015000200014>
  22. Конаяева В.В. Энцефалопатия, ассоциированная с COVID-19: опыт клинических наблюдений в практической работе невролога. *Лечебное дело*. 2020;3:43–46. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12255>  
Konyaeva VV. Encephalopathy associated with covid-19: experience of clinical observations in practical work of neurologist. *Lechebnoe Delo*. 2020;3:43–46. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12255>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Митронин Александр Валентинович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой карисологии и эндодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3561-6222>

**Максимова Марина Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель 2-го неврологического отделения Научного центра неврологии; профессор кафедры нервных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Медико-стоматологический

университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

**Останина Диана Альбертовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры карисологии и эндодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5035-5235>

**Антонова Олеся Александровна** — аспирант, ассистент кафедры карисологии и эндодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0000-4446-8834>

**Митронин Юрий Александрович** — аспирант, ассистент кафедры карнесологии и эндодонтии федерального государ-

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Alexander V. Mitronin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cariology and Endodontics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0002-3561-6222>

**Marina Yu. Maksimova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Neurology Unit No. 2, Research Center of Neurology, Professor of the Department of Nervous Diseases, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

**Diana A. Ostanina** — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Cariology and Endodontics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0002-5035-5235>

ственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0002-4703-8623>

**Olesya A. Antonova** — Postgraduate Student, Assistant, Department of Cariology and Endodontics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0009-0000-4446-8834>

**Yuriy A. Mitronin** — Postgraduate Student, Assistant, Department of Cariology and Endodontics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0009-0002-4703-8623>



## Клиническое обоснование применения предварительного термического воздействия на композит при лечении кариеса: рандомизированное клиническое исследование

У.А. Шипиева<sup>1,2</sup>, А.А. Адамчик<sup>1</sup>, А.А. Гуцин<sup>3</sup>, В.Н. Самхаев<sup>4</sup>, К.Д. Кирш<sup>1</sup>, М.В. Адамчик<sup>5</sup>,  
О.Н. Рисованная<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

<sup>2</sup> Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Стоматологическая клиника Смайл Дизайн», ул. Ленина, д. 64, г. Краснодар, 350033, Россия

<sup>4</sup> Автономное учреждение Республики Калмыкия «Республиканская стоматологическая поликлиника», ул. Горького, д. 14, г. Элиста, 358000, Россия

<sup>5</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская стоматологическая поликлиника № 2 города Краснодар» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Ставропольская, д. 221, г. Краснодар, 350058, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** По сравнению с традиционными реставрационными материалами, такими как амальгама, полимерные композиты обладают хорошими эстетическими характеристиками, выраженными физико-химическими свойствами. Однако реакция полимеризации композитного материала, содержащего бисметакрилатную группу, обычно используемого в клинической практике, всегда сопровождается различной степенью объемной усадки (2,7~7,1%), и возникающее напряжение может привести к нарушению сцепления и некоторым другим неблагоприятным клиническим последствиям, таким как разрушение эмали, микротрещины композитного материала и образование микроподтекания между композитом и стенкой полости зуба, что может привести к рецидивирующему кариесу и послеоперационной чувствительности, тем самым влияя на долгосрочный эффект реставрации. Поэтому изучение влияния предварительного нагрева на композитную реставрацию имеет большое значение для ее клинического применения. **Цель исследования** — повышение эффективности лечения пациентов с кариесом зубов на основании совершенствования физико-механических свойств композитных реставраций. **Методы.** Проведено рандомизированное клиническое исследование 180 пациентов с диагнозом «K02.1 кариес дентина I класс по Блэку» в возрасте от 18 до 45 лет в стоматологической поликлинике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выполнено 180 реставраций из композитных материалов при лечении кариеса дентина моляров. Пациенты методом простой рандомизации были разделены на 2 группы: контрольная — 90 пациентов и основная — 90 пациентов. Контрольная и основная группы, в свою очередь, в зависимости от применяемого композита подразделялись на три подгруппы, каждая из 30 пациентов: Estelite Sigma Quick (Tokuyama Dental, Япония), Filtek Bulk Fill Posterior Restorative (3M Espe, США) и ДентЛайт (ВладМиВа, Россия). В контрольной группе использовали классический способ пломбирования композитным материалом при комнатной температуре, в основной группе применяли специальную печь Epa Heat (Micerium, Италия) для нагревания композита до 55 °С перед адаптацией материала в сформированной полости с последующей фотополимеризацией. Оценку качества состояния композитных реставраций в рамках клинического исследования сразу после лечения и спустя 6, 12, 18, 24 месяца проводили с применением модифицированного критерия Ryge. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа в программе GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США). **Результаты.** За 24 месяца клинического исследования отмечено статистически значимое снижение качества краевого прилегания реставраций (по баллам Ryge) из композитного материала в контрольной группе на 20,1% ( $p = 0,0001$ ), в основной группе на 5,7% ( $p = 0,0328$ ). При этом по подгруппам композитных материалов основной группы статистически значимые изменения по баллам Ryge за 24 месяца, прошедшие от начала исследования, отсутствовали ( $pF = 0,9480$ ,  $pE = 0,1837$ ,  $pD = 0,2529$ ). В результате проведенного исследования был получен оптимальный временной алгоритм (7 секунд) использования специальной печи для предварительного разогрева композита перед пломбированием с последующей фотополимеризацией. **Заключение.** По результатам исследования было выявлено статистически значимое положительное влияние использования предложенного алгоритма работы с разогретым композитом на качество краевого прилегания в отдаленные сроки после лечения в сравнении с классическим способом работы с композитом при комнатной температуре.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** адгезия, нагрев композита, краевое прилегание, композитная реставрация

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Шипиева У. А., Адамчик А. А., Гушин А. А., Самхаев В. Н., Кирш К. Д., Адамчик М. В., Рисованная О. Н. Клиническое обоснование применения предварительного термического воздействия на композит при лечении кариеса: рандомизированное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30 (4): 71–83. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-71-83>

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 69 от 26.10.2018 г.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** У. А. Шипиева, А. А. Адамчик, А. А. Гушин, В. Н. Самхаев, К. Д. Кирш, М. В. Адамчик, О. Н. Рисованная — разработка концепции и дизайна исследования; У. А. Шипиева — сбор данных; А. А. Адамчик, А. А. Гушин, В. Н. Самхаев, К. Д. Кирш, М. В. Адамчик, О. Н. Рисованная — анализ и интерпретация результатов; А. А. Адамчик, А. А. Гушин — обзор литературы, проведение статистического анализа; У. А. Шипиева, А. А. Адамчик, А. А. Гушин — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; В. Н. Самхаев, К. Д. Кирш, М. В. Адамчик, О. Н. Рисованная — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Гушин Александр Александрович; e-mail: doctor-stomatolog@yandex.ru; б-р им. Клары Лучко, д. 4, кв. 213, г. Краснодар, 350089, Россия

Получена: 14.02.2023 / Получена после доработки: 15.06.2023 / Принята к публикации: 10.07.2023

## Clinical Justification for Preliminary Thermal Exposure to Composite in the Treatment of Caries: Randomized Clinical Trial

*Umukusum A. Shipieva<sup>1,2</sup>, Anatoly A. Adamchik<sup>1</sup>, Alexander A. Gushchin<sup>3</sup>, Vladislav N. Samhaev<sup>4</sup>, Ksenia D. Kirsh<sup>1</sup>, Maria V. Adamchik<sup>5</sup>, Olga N. Risovannaya<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup> Dental Clinic of the Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>3</sup> Smile Design Dental Clinic, Lenina str., 64, Krasnodar, 350033, Russia

<sup>4</sup> Republican Dental Polyclinic, Gorkogo str., 14, Elista, Kalmykia, 358000, Russia

<sup>5</sup> Children's City Dental Polyclinic No. 2, Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350058, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Polymer composites have good aesthetic characteristics and pronounced physicochemical properties, as compared to traditional restorative materials such as amalgam. However, the polymerization reaction of composite material containing bismethacrylate group commonly used in clinical practice is always accompanied by a different degree of volumetric shrinkage (2.7%~7.1%). The resulting stress can lead to adhesion failure and some other unfavorable clinical consequences, such as enamel destruction, microcracking of composite material and formation of microleakage between composite and tooth cavity wall, which can result in recurrent caries and postoperative sensitivity, thereby affecting the long-term effect of restoration. Therefore, studying the effect of preheating on composite restoration is important for its clinical application. **Objective.** To improve the effectiveness of treatment of patients with dental caries by improving the physicochemical properties of composite restorations. **Methods.** A randomized clinical trial enrolled 180 patients aged 18 to 45 years, diagnosed with dentin caries class I, according to Black (K02.1 in ICD). The study was conducted in the Dental Clinic of Kuban State Medical University, Russia. 180 composite restorations were performed in the treatment of dentin caries of molars. Patients were randomized into 2 groups): the control group — 90 patients and the main group — 90 patients. The control and main groups, in turn, were divided into three subgroups, depending on the composite used — Estelite Sigma Quick (Tokuyama Dental, Japan), Filtek Bulk Fill Posterior Restorative (3M Espe, USA) and DentLight (VladMiVa, Russia). Each subgroup consisted of 30 patients. In the control group, the classical method of filling with a composite material at “room temperature” was applied. In the main group, a composite heating conditioner “Ena Heat” (Micerium, Italy) was used to heat the composite to 55 °C before adapting the material in the formed cavity with subsequent photopolymerization. The quality of composite restorations within the clinical study was evaluated using the modified Ryge criterion immediately after treatment and after 6, 12, 18, 24 months. Statistical processing of the obtained data was carried out by means of one-factor analysis of variance using the GraphPadPrism 9 program (GraphPad Software, USA). **Results.** The duration of the clinical study comprised 24 months. The study revealed a statistically significant decrease in the quality of marginal fit of composite restorations (according to the Ryge score) by 20.1% ( $p = 0.0001$ ) in the control group and by 5.7% ( $p = 0.0328$ ) in the main group. At the same time, no statistically significant changes in Ryge scores were reported in the subgroups of composite materials of the main group ( $pF = 0.9480$ ,  $pE = 0.1837$ ,  $pD = 0.2529$ ). As a result of the study, an optimal time algorithm (7 seconds) for using a special furnace for preheating the composite before sealing with subsequent photopolymerization was obtained. **Conclusion.** The study revealed a statistically significant positive effect of the proposed algorithm for working with a heated composite on the quality of marginal fit in the long term after treatment in comparison with the classical method of working with a composite at “room temperature”.

**KEYWORDS:** adhesion, composite heating, marginal fit, composite restoration

**FOR CITATION:** Shipieva U.A., Adamchik A.A., Gushchin A.A., Samhaev V.N., Kirsh K.D., Adamchik M.V., Risovannaya O.N. Clinical justification for preliminary thermal exposure to composite in the treatment of caries. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30 (4): 71–83. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-71-83>

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

**FUNDING.** The authors declare that no funding was received for this study.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS:** The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 69 of October 26, 2018.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** U.A. Shipieva, A.A. Adamchik, A.A. Gushchin, V.N. Samhaev, K.D. Kirsh, M.V. Adamchik, O.N. Risovannaya — concept statement and contribution to the scientific layout; U.A. Shipieva — data collection; A.A. Adamchik, A.A. Gushchin, V.N. Samhaev, K.D. Kirsh, M.V. Adamchik, O.N. Risovannaya — analysis and interpretation of the results; A.A. Adamchik, A.A. Gushchin — literature review, statistical analysis; U.A. Shipieva, A.A. Adamchik, A.A. Gushchin — drafting the manuscript and preparing its final version; V.N. Samhaev, K.D. Kirsh, M.V. Adamchik, O.N. Risovannaya — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Alexander A. Gushchin; e-mail: doctor-stomatolog@yandex.ru; Klary Luchko blvd, 4, apt. 213, Krasnodar, 350089, Russia

**Received:** 14.02.2023 / **Revised:** 15.06.2023 / **Accepted:** 10.07.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Кариес является наиболее распространенным неинфекционным заболеванием и представляет собой многофакторный процесс. В качестве реставрационных материалов при лечении кариеса широко используются полимерные композиты из-за их улучшенных механических свойств, высоких эстетических показателей. Тем не менее полимеризационная усадка, техническая чувствительность и прогрессирующая биодеградация композитов, а также ухудшение сцепления со структурой зуба являются постоянными проблемами, которые в конечном счете приводят к разрушению реставрации [1–3]. Потребность в новых полимерных композитных материалах, новых методах повышения свойств композитных материалов, в новых клинических стратегиях, учитывающих существующие проблемы окружающей среды полости рта, по-прежнему вызывают интерес у исследователей и клиницистов [4, 5]. Стратегия лечения кариеса заключается в том, чтобы обеспечить долгосрочную клиническую надежность реставрации и удовлетворенность пациентов, а также свести к минимуму риск осложнений.

Известно, что рецидивирующий кариес является основной формой осложнения и оправданием замены реставраций из полимерного композита [6, 7]. Рецидивирующий кариес вокруг полимерных композитов — одно из неблагоприятных последствий микроподтекания реставрации. Вероятность рецидива кариеса, по-видимому, коррелирует с размером краевого прилегания, а также с механической нагрузкой при функциональном жевании [8, 9]. Рецидивирующий кариес является сложным многофакторным процессом, требующим тщательного анализа зуба и реставрационного материала, а также химического и бактериального воздействия среды полости рта [10]. Выделяют три фактора, влияющих на качество реставраций зубов: связанные с пациентом, оператором-врачом и материалом [11]. Несмотря на то что в литературе подчеркивается роль

факторов, связанных с пациентом, в частоте рецидивирующего кариеса вокруг композита, факторы, связанные с материалом, имеют решающее значение и могут приводить к различным вариантам частоты рецидивирующего кариеса [12–15].

Чтобы преодолеть эти проблемы, были предприняты попытки улучшить механические свойства композитных материалов, включая изменения в количестве мономеров, входящих в состав композитных материалов [16].

Предложены различные методы, компенсирующие стресс, связанный с полимеризационной усадкой, и способствующие лучшей предельной адаптации между полимерным композитом и стенкой полости зуба [15, 17, 18]. Было предложено несколько техник установки для улучшения прилегания реставраций из полимерных композитов, например постепенное наложение для уменьшения фактора конфигурации (С-фактор), метод плавного пуска фотополимеризационной лампы и импульсного отверждения для изменения скорости реакции полимеризации и использование текучих композитов для обеспечения лучшей краевой адаптации [4, 16, 19]. Текучие композиты с их выраженной текучестью часто позиционируются как поглователи полимеризационного стресса [16, 20]. Однако из-за более низкого содержания наполнителя в текучих композитных материалах создается большее напряжение, вызванное полимеризацией, по сравнению со стандартными полимерными композитами. Исследования показали, что традиционные полимерные композиты могут улучшить краевую адаптацию за счет повышения текучести.

Кроме того, предварительный нагрев композитов может улучшить физические и механические свойства реставрации через более высокую степень превращения мономера, что, в свою очередь, связано с большей механической прочностью, жесткостью и устойчивостью к деградации в ротовой полости [21–24]. И наоборот, неполная полимеризация может привести к повышенному износу

реставрации из-за снижения механической прочности, и непрореагировавшие мономеры могут обладать цитотоксическими свойствами, приводя к аллергическим реакциям и реакциям повышенной чувствительности [15, 22, 25, 26]. Микротвердость часто используется для оценки физических свойств реставрационных материалов, и это свойство хорошо коррелирует со степенью преобразования полимерных композитов [15, 25, 27, 28].

Таким образом, данное исследование было предпринято, чтобы определить влияние предварительного нагрева на эффективность краевого прилегания композитной реставрации при лечении кариеса дентина.

**Цель исследования** — повышение эффективности лечения пациентов с кариесом зубов на основании совершенствования физико-механических свойств композитных реставраций.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Работа построена в виде проспективного рандомизированного открытого клинического исследования у 180 пациентов. Выполнено 180 реставраций из композитных материалов у пациентов с диагнозом «K02.1 кариес дентина».

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–45 лет с отсутствием общесоматических заболеваний. Пациенты с жалобами на кратковременные болевые ощущения причинного зуба от термических и химических раздражителей, быстро проходящие после устранения раздражителя, или жалоб не имели. Кариозный дефект располагался на жевательной поверхности зуба (I класс по Блэку) в пределах средних слоев дентина, с диагнозом «кариес дентина K02.1». Больные подписывали добровольное информированное согласие пациента на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

#### Критерии невключения

Пациенты моложе 18 и старше 45 лет; наличие общесоматических заболеваний; кариес дентина с локализацией на соответствующих поверхностях зуба по II, III, IV и V классу по Блэку; отсутствие подписанного добровольного информированного письменного согласия пациента; пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства; лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, а также пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции на метакрилаты.

#### Критерии исключения

Отсутствие соответствия критериям включения со стороны пациента; пациент не выполняет рекомендации исследователя; наличие немедленных и отдаленных аллергических реакций у пациента; непредвиденные обстоятельства, которые могут нарушить целостность исследования; результат D по оценке модифицированного критерия Ruge, отказ пациента от продолжения лечения.

### Условия проведения

Обследование и лечение пациентов выполнялись на базе стоматологической поликлиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), согласно клиническим рекомендациям (протоколы лечения) при диагнозе «Кариес зубов»<sup>1</sup>.

### Продолжительность исследования

Длительность наблюдения составила 24 месяца.

### Медицинские вмешательства

В процессе диагностики и лечения пациентам проводились основные и дополнительные методы обследования: инструментальный расчет интенсивности кариеса (индекса КПУ); расчет индекса гигиены; холодной тест состояния пульпы зуба. Препарирование кариозной полости проводили под местной анестезией 4% раствором артикаина в соотношении 1:100 000 с эпинефрином, контроль качественной некрэктомии с применением кариес-маркера; определение объема и глубины дефекта зуба в виде сформированной полости, с постановкой системы коффердам, антисептической обработкой и применением адгезива «OptiBond FL» фирмы «Kerr» (США). Полимеризацию материалов проводили лампой «Blue-phase Style» фирмы «Ivoclar Vivadent» (Лихтенштейн) в течение 15 секунд.

В качестве реставрационных материалов как в группе контроля, так и в основной группе использованы следующие композитные реставрационные материалы: «Estelite Sigma Quick» (Tokuyama Dental, Япония), «Filtek Bulk Fill Posterior Restorative» (3M Espe, США) и «ДентЛайт» (ВладМиВа, Россия). В группе контроля лечение проводилось с применением классического способа восстановления зубов композитными материалами комнатной температуры. Лечение в основной группе проводилось с применением способа предварительного нагрева композитного материала в печи для нагрева композита «Ena Heat» (Micergium, Италия) на режиме 55 °C и быстрым (не более 7 секунд) распределением материала в сформированной полости зуба перед фотополимеризацией.

Обработка данных исследования, полученных по итогу оценки композитных реставраций зубов, пролеченных с диагнозом «кариес дентина», проводилась *in vivo* с учетом соответствия пациента определенной группе исследования.

Оценку качества состояния композитных реставраций в рамках клинического исследования сразу после лечения и в отдаленные сроки (6, 12, 18, 24 месяца) после пломбирования проводили с применением критериев Ruge. Данная оценка рекомендована Международной организацией по стандартизации качества (протокол PN-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе «Кариес зубов». Утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 30 сентября 2014 года, актуализированы 2 августа 2018 года. Available: [https://oblstom.ru/wp-content/uploads/2018/08/4\\_karies\\_8aug2018.pdf](https://oblstom.ru/wp-content/uploads/2018/08/4_karies_8aug2018.pdf)

EN № 4049/2003). Модификация оценки качества краевого прилегания реставрации по критериям Ryge была применена с внедрением баллов как параметрических показателей, что дало возможность провести статистические расчеты полученных результатов исследования (рис. 1).

В рамках данного исследования лучшие результаты будут считаться в группе с наивысшим средним значением баллов (рис. 1). Определение качества реставрации при каждом контрольном наблюдении будет оценено по более серьезному дефекту краевого прилегания по наименьшему баллу.

При определении модифицированной оценки качества краевого прилегания реставрации по критериям Ryge проводили витальное окрашивание границы реставрации зуба сразу после лечения кариеса дентина и на каждом контрольном осмотре через 6, 12, 18, 24 месяца после пломбирования с применением кариес-маркера «Caries Marker» (Voco, Германия). Окрашивание осу-

ществлялось в течение 30 секунд с последующим смыванием кариес-маркера дистиллированной водой, с предварительной очисткой стенок зуба и реставрации с применением нейлоновой щетки и очищающей гигиенической пасты «CleanPolish» (Kerr, США). Далее проводили балльную оценку окрашивания границы «реставрация — зуб».

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Основным исходом исследования явилось установление эффективности краевой адаптации композитного материала к стенкам зуба. Целевым показателем стал модифицированный критерий Ryge, который характеризовал оценку качества состояния композитных реставраций сразу после постановки и в отдаленные сроки после пломбирования спустя 6, 12, 18, 24 месяца.

#### Дополнительные исходы исследования

Дополнительные исследования в рамках настоящего исследования не предполагались.

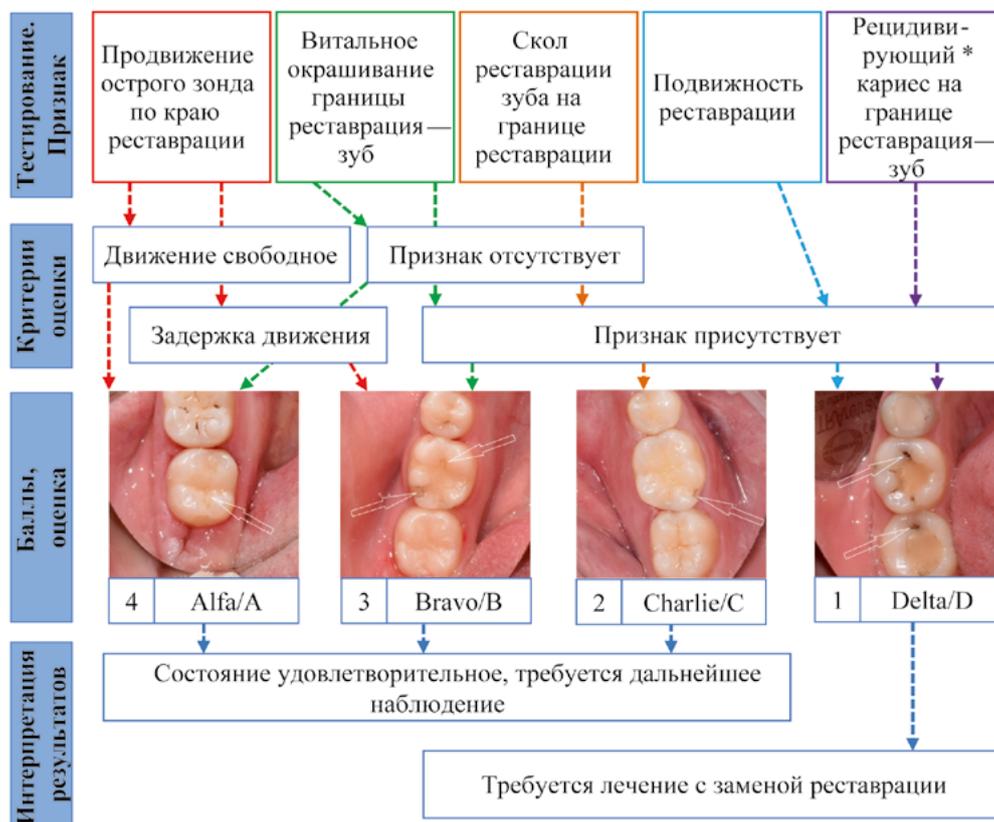


Рис. 1. Модифицированный критерий Ryge с внедрением баллов как параметрических показателей для оценки краевой адаптации композитного материала к стенкам зуба

Примечание: рисунок выполнен авторами; \* — наличие рецидивирующего кариеса на границе «реставрация — зуб» оценивалось, если при зондировании зонд «цепляет» или имеется сопротивление его извлечению после введения под умеренным давлением на границе «реставрация — зуб» и при наличии одного из следующих состояний: а) размягчение стенок зуба; б) пигментация края реставрации как проявление скола или деминерализации; в) белое пятно на эмали зуба.

Fig. 1. Modified Ryge criterion with introduction of scores as parametric indicators for assessing the marginal adaptation of the composite material to the walls of the tooth

Note: performed by the authors; \* — presence of recurrent caries at the restoration-tooth line was assessed if, during probing, the probe “clings” or there is resistance to its extraction after administration under moderate pressure at the restoration-tooth line and under one of the following conditions: a) softening of the tooth walls; b) pigmentation of the restoration margin as a manifestation of chipping or demineralization; c) a white spot on the tooth enamel.

### Методы регистрации исходов

Регистрация исходов проводилась с применением инструментального метода диагностики (зондирования), а также химического метода с применением кариес-маркера «Caries Marker» (Voco, Германия). Окрашивание осуществлялось в течение 30 секунд с последующим смыванием кариес-маркера дистиллированной водой, с предварительной очисткой стенок зуба и реставрации с применением нейлоновой щетки и очищающей гигиенической пасты «CleanPolish» (Kerr, США).

### Рандомизация

Для исследования отобраны 180 человек с диагнозом «K02.1 кариес дентина», которые были распределены по группам и подгруппам методом простой рандомизации последовательно включаемых в исследование пациентов с использованием сгенерированной в программе Statistica 13 (Stat Soft Inc., США) таблицы случайных чисел. Таким образом, пациенты распределены по трем подгруппам (по 30 пациентов в каждой в зависимости от применяемого композита F, E, D) контрольной ( $n = 90$ ) и основной групп ( $n = 90$ ).

### Обеспечение анонимности данных

Скрытие данных о пациенте, их групповой принадлежности и методе лечения проводилось за счет сгенерированного случайным образом порядкового номера, присвоенного каждому пациенту на начальном этапе отбора пациентов при помощи автоматической компьютерной программы только при участии авторов исследования. Привлечение сторонних участников к проведению и обработке результатов исследования не требовалось и не проводилось.

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводили.

#### Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа в программе GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США). Проверка распределения исследуемых признаков на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка, а также дополнительно с помощью гистограмм распределения. С целью оценки статистической значимости межгрупповых различий при сравнении трех и более групп по исследуемому показателю применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Предварительно для оценки равенства дисперсий в исследуемых группах использовали критерий Бартлетта. При  $F > F_{\text{крит. с } p < 0,05}$  отклоняли нулевую гипотезу о равенстве средних. Последующее определение межгрупповых различий при попарном сравнении групп проводили с помощью апостериорных (post-hoc) тестов Даннета и Сидак. Во всех случаях  $p < 0,05$  принимали в качестве критического уровня значимости, при котором отклоняли нулевую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Формирование выборки исследования проведено согласно критериям соответствия, а именно: пациенты с кариозным дефектом, который располагался на жевательной поверхности зуба (I класс по Блэку) в пределах средних слоев дентина, с диагнозом «кариес дентина K02.1». Пациенты были разделены на 2 группы: контрольная — 90 пациентов и основная 90 пациентов, всего 180 пациентов, из них 77 мужчин (42,78%) и 103 женщины (57,22%). Контрольная и основная группы, в свою очередь, подразделялись на три подгруппы, каждая подгруппа состояла из 30 пациентов в зависимости от применяемого композита: E — «Estelite Sigma Quick» (Tokuyama Dental, Япония), F — «Filtek Bulk Fill Posterior Restorative» (3M Espe, США) и D — «ДентЛайт» (ВладМиВа, Россия).

Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.

### Характеристика выборки (групп) исследования

Все пациенты были разделены на 2 группы: контрольная группа ( $n = 90$ , возраст от 20 до 44 лет, 38 мужчин, 52 женщины). Средний возраст  $31,9 \pm 5,4$  года. Основная группа ( $n = 90$ , возраст от 19 до 45 лет, 39 мужчин, 51 женщина). Средний возраст  $32,6 \pm 5,9$  года. Дисперсионный анализ не выявил статистически значимого различия среднего возраста среди групп ( $F = 0,758$ ,  $p = 0,519$  по критерию Фишера). По возрасту группы были сопоставимы.

Проводилось сравнение доли мужчин и женщин в группах. Анализ многопольных таблиц по критерию хи-квадрат не выявил статистически значимого различия долей мужчин и женщин в группах ( $\chi^2 = 3,769$ ,  $p = 0,053$ ). По полу группы были сопоставимы.

В контрольной группе среднее значение индекса интенсивности кариеса (индекс КПУ) составило  $5,68 \pm 2,78$ , в основной группе индекс КПУ =  $5,99 \pm 2,79$ . Линейный регрессионный анализ оценки зависимости индекса КПУ от распределения пациентов по группам (контрольная и основная) статистически значимых различий не выявил ( $p = 0,461$ ). Таким образом, по индексу интенсивности кариеса группы были сопоставимы.

### Основные результаты исследования

В процессе исследования в основной группе в результате регистрации температуры предварительно нагретого композита после внесения в полость рта с применением тепловизора «PTi120» фирмы «Fluke» (США) был определен оптимальный временной интервал работы с предварительно нагретым композитом, соответствующий не более 7 секундам. За это время термическое остывание композитного материала с момента его нагрева и извлечения из специализированной печи до внесения в полость рта составляет с  $50$  до  $39 \pm 1$  °C, что дает возможность сохранить приобретенные улучшения прочностных характеристик композита от термического нагрева (рис. 3). Работа с композитом, а именно его последующая полимеризация после 7 секунд, не приведет к улучшению его физико-механических свойств, что соответствует литературным данным относи-

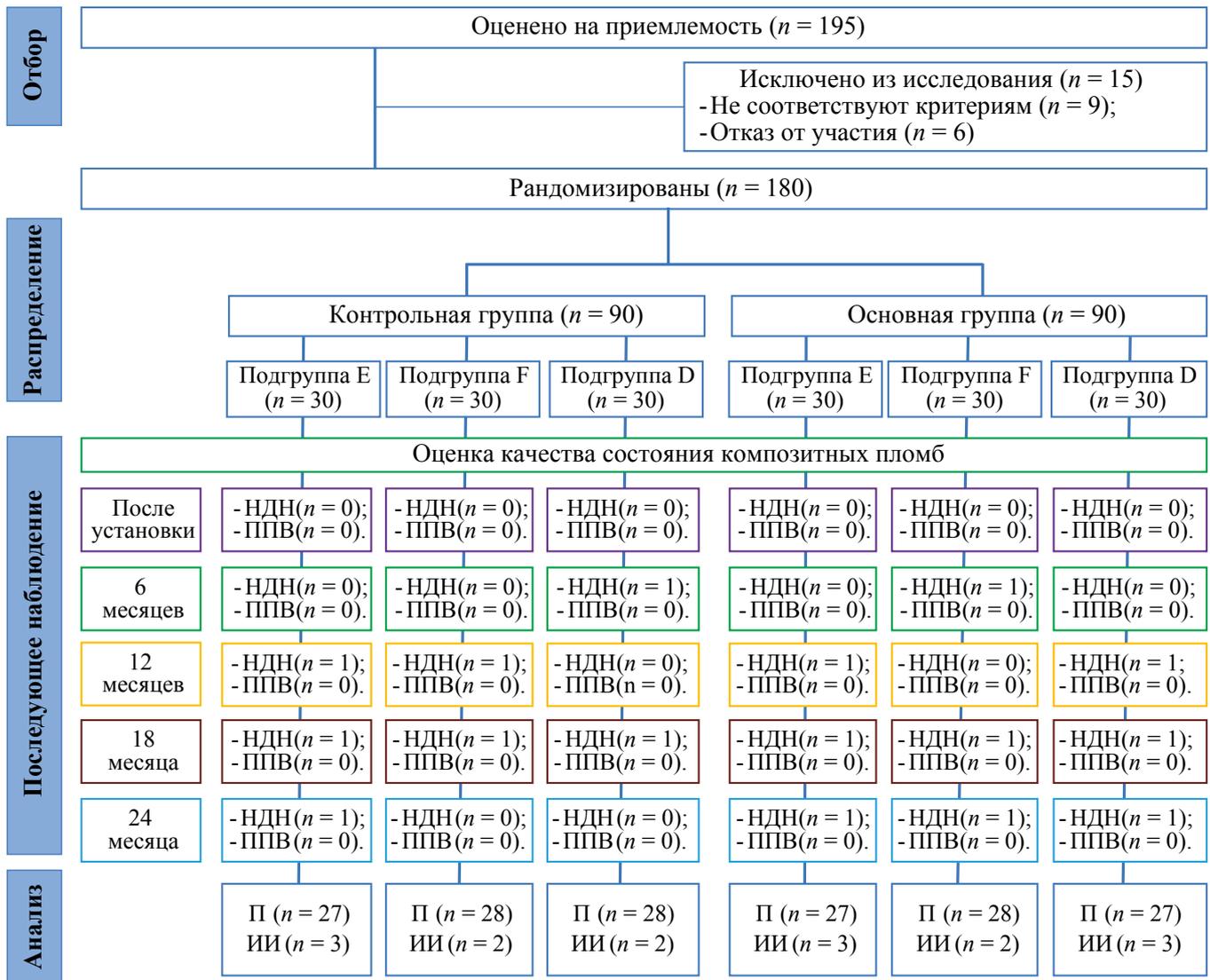


Рис. 2. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT). Сокращения: НДН — невозможность дальнейшего наблюдения; ППВ — прекратили прием вмешательства; П — проанализировано; ИИ — исключено из анализа.

Fig. 2. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to CONSORT recommendations). Abbreviations: НДН — impossible to be further observed; ППВ — intervention discontinued; П — analyzed; ИИ — excluded from the analysis.

тельно температурных режимов работы с предварительно нагретым полимерным композитным материалом [17]. Полученные данные послужили алгоритмом работы с предварительным нагревом композита в основной группе.

По контрольным точкам наблюдения у пациентов контрольной и основной групп оценивали качество реставраций с применением модифицированного критерия Ryge.

На рисунках 4 и 5 продемонстрированы примеры клинической оценки качества краевого прилегания композитных реставраций по модифицированному критерию Ryge в динамике на примере реставрации из композита «Estelite Sigma Quick» пациента из основной группы и реставрации из композита «ДентЛайт» пациента контрольной группы.

У пациентов контрольной и основной групп выявлены статистически значимые отличия в результатах балльной

оценки модифицированного критерия Ryge за 24 месяца исследования ( $F = 31,37$ ,  $p = 0,0001$ ). По результатам парных апостериорных сравнений через 24 месяца от начала исследования с использованием post-hoc теста Сидак в основной группе модифицированная балльная оценка Ryge была статистически значимо выше по сравнению с контрольной: на 11,3% ( $p_{2\text{к-о}} = 0,0001$ ), 14,1% ( $p_{3\text{к-о}} = 0,0001$ ), 20,7% ( $p_{4\text{к-о}} = 0,0001$ ) и 18,5% ( $p_{5\text{к-о}} = 0,0001$ ). При этом по первой контрольной точке на этапе начала лечения статистически значимых различий не выявлено ( $p_{1\text{к-о}} = 0,9006$ ) (табл.).

При обработке данных внутригрупповой динамики значений критерия Ryge по контрольным точкам по отношению к первой контрольной точке на начале лечения по контрольной группе определено его статистически

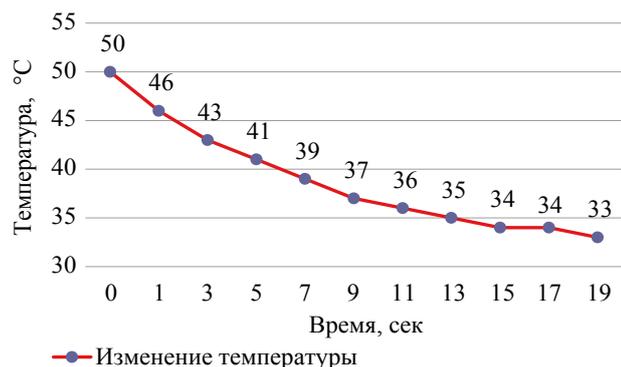


Рис. 3. Диаграмма изменения температуры композитного материала в зависимости от времени с момента извлечения из специализированной печи и внесения в полость рта с последующей адаптацией в сформированной полости зуба

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Diagram of time-dependent temperature changes of composite material from the moment of getting it from the specialized furnace and introduction into the oral cavity with subsequent adaptation in the formed tooth cavity

Note: performed by the authors.

значимое снижение на 20,1% ( $p = 0,0001$ ;  $p_{1-5} = 0,0001$ ) и по основной группе на 5,7% ( $p = 0,0328$ ;  $p_{1-5} = 0,0081$ ) (табл. 1).

На рисунке 6 показаны условные обозначения подгрупп контрольной и основной групп в зависимости от используемого композитного материала и в зависимости от сроков исследования.

При обработке и интерпретации внутригрупповой динамики значений баллов Ryge по контрольным точкам в отношении к первой контрольной точке на начале лечения по подгруппам контрольной группы также определено статистически значимое снижение показателя: «Filtek

Bulk Fill Posterior Restorative» на 14,4% (one-way ANOVA,  $p = 0,0003$ ; post-hoc тест Даннета,  $p_{1-5} = 0,0013$ ), «Estelite Sigma Quick» на 20,7% (one-way ANOVA,  $p = 0,0001$ ; post-hoc тест Даннета,  $p_{1-5} = 0,0001$ ) и «ДентЛайт» на 25,9% (one-way ANOVA,  $p = 0,0001$ ; post-hoc тест Даннета,  $p_{1-5} = 0,0001$ ) (табл.; рис. 7).

При обработке и интерпретации внутригрупповой динамики значений баллов Ryge по контрольным точкам в отношении к первой контрольной точке на начале лечения по подгруппам основной группы определена тенденция к уменьшению показателя, но без статистической значимости: «Filtek Bulk Fill Posterior Restorative» на 2,4% (one-way ANOVA,  $p = 0,9480$ ; post-hoc тест Даннета,  $p_{1-5} = 0,8356$ ), «Estelite Sigma Quick» на 8,2% (one-way ANOVA,  $p = 0,1837$ ; post-hoc тест Даннета,  $p_{1-5} = 0,0616$ ) и «ДентЛайт» на 6,8% (one-way ANOVA,  $p = 0,2529$ ; post-hoc тест Даннета,  $p_{1-5} = 0,1295$ ) (табл.; рис. 8).

### Дополнительные результаты исследования

Не выявлены.

### Нежелательные явления

В рамках проведенного исследования нежелательные явления не были зарегистрированы.

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Ограничения исследования

В качестве ограничений в данном исследовании выделены пациенты с кариесом дентина по МКБ-10 — K02, с локализацией на жевательной поверхности зуба, I класс по Блэку.

#### Экстраполяция

Использование модифицированного критерия Ryge для оценки краевой адаптации композитной реставрации возможно экстраполировать на другие нозологические формы при оценке качества реставрации в течение опре-

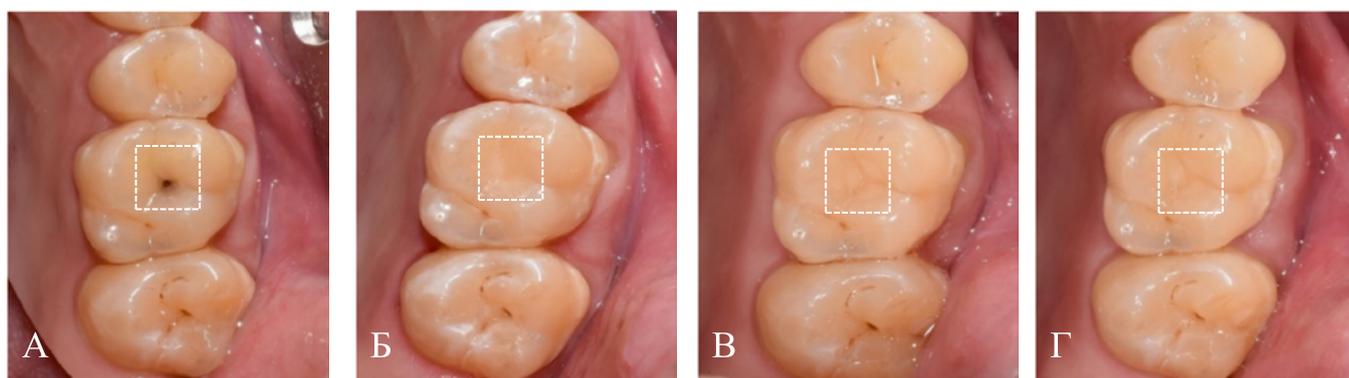


Рис. 4. Оценка краевого прилегания композитной пломбы «Estelite Sigma Quick» зуба 1.6 из основной группы: А — исходное состояние с кариозной полостью (выделено фигурой); Б — оценка краевого прилегания «А» сразу после лечения; В — оценка краевого прилегания «А» через 12 месяцев после лечения; Г — оценка краевого прилегания «А» через 24 месяца после лечения

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 4. Evaluation of the marginal fit of Estelite Sigma Quick composite filling of tooth 1.6, main group. A — initial state with a carious cavity (marked with the square); Б — evaluation of the marginal fit “A” immediately after treatment; В — evaluation of the marginal fit “A” 12 months after treatment; Г — evaluation of the marginal fit “A” 24 months after treatment

Note: photos taken by the authors.

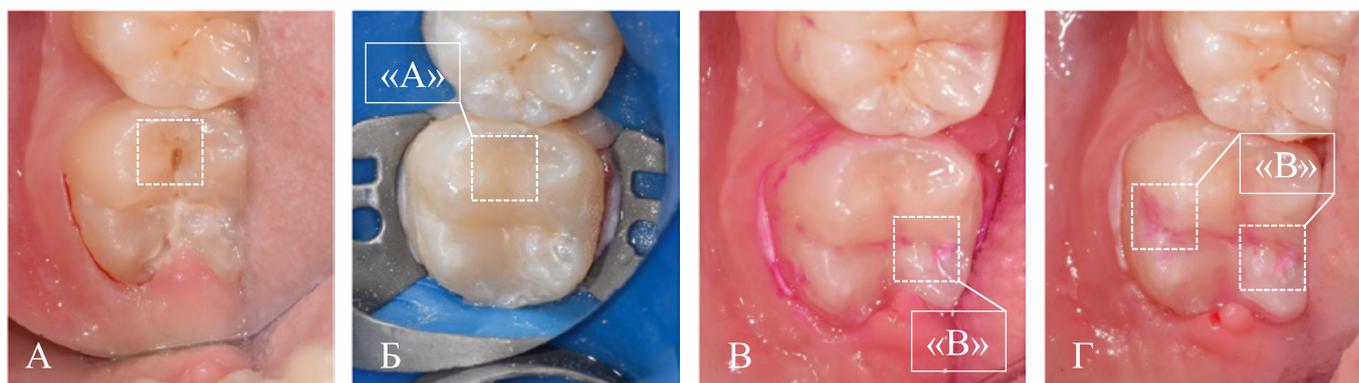


Рис. 5. Оценка краевого прилегания композитной пломбы «ДентЛайт» зуба 4.7 из контрольной группы: А — исходное состояние с кариозной полостью; Б — оценка краевого прилегания «А» сразу после лечения; В — оценка краевого прилегания «В» через 12 месяцев после лечения; Г — оценка краевого прилегания «В» через 24 месяца после лечения

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 5. Evaluation of the marginal fit of DentLight composite filling of tooth 4.7, control group. А — initial state with a carious cavity (1); Б — evaluation of the marginal fit “А” immediately after treatment; В — evaluation of the marginal fit “В” 12 months after treatment; Г — evaluation of the marginal fit “В” 24 months after treatment

Note: photos taken by the authors.

Таблица. Эффективность лечения в зависимости от применяемого метода и композитного материала, % от максимального балла модифицированного критерия Ryge

Table. Treatment efficacy, depending on the applied method and composite material, % of the maximum score of the modified Ryge criterion

Контрольная точка Композит	Контрольная группа				Основная группа			
	Среднее значение по группе	F	E	D	Среднее значение по группе	F	E	D
Исходная эффективность, %	90,8	92,3	91,8	88,5	92,5	94	91,8	91,8
One-way ANOVA, post-hoc тест Сидак	-	-	-	-	0,906	>0,05	>0,05	>0,05
One-way ANOVA	$F^* = 1,297; p = 0,267$							
Процентная разница исходная, 2.1 vs 1.1, %	-	-	-	-	↑1,9	↑1,9	≈ 0,0	↑3,6
Эффективность через 24 месяца, %	72,5	79	72,8	65,5	87,3	91,8	84,3	85,5
Процентное изменение по отношению к исходному, %	↓20,1	↓14,4	↓20,7	↓25,9	↓5,7	↓2,4	↓8,2	↓6,8
post-hoc тест Даннета (24-мес. по отношению к исходной оценке)	0,0001	0,0003	0,0001	0,0001	0,0328	0,9480	0,1837	0,2529
Процентная разница через 24 месяца 2.5 vs 1.5, %	-	-	-	-	↑18,5	↑15,0	↑14,7	↑26,5
One-way ANOVA	$F^* = 14,89; p = 0,0001$							
One-way ANOVA, post-hoc тест Сидак	-	-	-	-	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Примечания: таблица составлена авторами; ↓ — показатель имеет статистическую значимость; ↓ — показатель не имеет статистической значимости;  $F^*$  — значение статистики из однофакторного дисперсионного анализа. Сокращения: F — Filtek Bulk Fill Posterior Restorative; E — Estelite Sigma Quick; D — «ДентЛайт».

Notes: the table is compiled by the authors; ↓ — the indicator is statistically significant; ↓ — the indicator has no statistical significance;  $F^*$  — value of the statistics from one-factor analysis of variance. Abbreviations: F — Filtek Bulk Fill Posterior Restorative; E — Estelite Sigma Quick; D — DentLight.

НИ	1	Контрольная группа			2	Основная группа	
НИ	F1.1	E1.1	D1.1	F2.1	E2.1	D2.1	
6 мес.	F1.2	E1.2	D1.2	F2.2	E2.2	D2.2	
12 мес.	F1.3	E1.3	D1.3	F2.3	E2.3	D2.3	
18 мес.	F1.4	E1.4	D1.4	F2.4	E2.4	D2.4	
24 мес.	F1.5	E1.5	D1.5	F2.5	E2.5	D2.5	
Композит	<b>F</b> — Filtek Bulk Fill Posterior Restorative		<b>E</b> — Estelite Sigma Quick		<b>D</b> — ДентЛайт		

Рис. 6. Условные обозначения групп и подгрупп пациентов

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: СИ — сроки исследования; НИ — начало исследования.

Fig. 6. Symbols for groups and subgroups of patients

Note: performed by the authors. Abbreviations: СИ — study timing; НИ — beginning of the study.

деленного времени. Использование специализированной печи для предварительного нагрева композита с предложенным временным интервалом применимо к другим композитам, если производитель в аннотации не дает противопоказания к нагреву материала.

### Резюме основного результата исследования

При анализе на пятой контрольной точке наблюдения через 24 месяца по качеству краевой адаптации прилегания композитных реставраций в контрольной группе по отношению к реставрациям из основной группы первое место в обеих группах занял «Filtek Bulk Fill Posterior Restorative» — 79,0 и 91,8% соответственно; второе — в контрольной группе «Estelite Sigma Quick» — 72,8% и в основной группе «ДентЛайт» — 85,5%, а третье — в контрольной группе «ДентЛайт» — 65,5% и в основной группе «Estelite Sigma Quick» — 84,3%. За время всего исследования определена статистически значимая тенденция к ухудшению качества краевой прилегания реставраций из композитного материала в контрольной группе на 20,1% ( $p = 0,0001$ ), в основной группе на 5,7% ( $p = 0,0328$ ), однако статистически значимого ухудшения качества краевой прилегания реставраций из композитного материала по подгруппам композитов из основной группы

по отношению к данным на этапе начала лечения не выявлено ( $pF = 0,9480$ ,  $pE = 0,1837$ ,  $pD = 0,2529$ ).

### Обсуждение основного результата исследования

Поскольку композитный материал является вязкоупругой средой, повышение температуры снижает вязкость и увеличивает его текучесть. Следовательно, улучшение краевого прилегания реставрации после предварительного нагрева композитной смолы может быть оправдано. В целом можно утверждать, что снижение вязкости и увеличение текучести композитных материалов под действием тепла может уменьшить образование зазоров между реставрацией и тканями зуба.

На основании полученных результатов клинических исследований можно зафиксировать взаимосвязь показателей модифицированного критерия Ryge с выбранным способом пломбирования и видом композита по всем точкам наблюдения, за исключением начала лечения (табл. 1; рис. 9, 10), что согласуется с полученными данными других исследований [15, 23].

Использование предварительного нагрева фотоотверждаемого композитного материала в печи для нагрева композитов в соответствии с разработанным алгоритмом, а именно оптимальный временной интервал работы с предварительно нагретым композитом, соответствующий не более 7 секунд, увеличивает эффективность лечения кариеса дентина за счет повышения качества показателей краевого прилегания композитных реставраций к стенкам зуба.

Таким образом, исходя из наших исследований, врач должен работать очень быстро, чтобы обеспечить минимально возможное падение температуры композита, не более 7 секунд, в течение которых надо распределить материал, адаптировать его, удалить излишки при необходимости, придать ему форму и подвергнуть светополимеризации, пока материал не остыл до комнатной температуры, чтобы получить преимущества более высокой конверсии мономеров.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате полученных данных и по результатам проведенного исследования нами разработан и предложен алгоритм лечения кариеса дентина зубов с использованием нагревания композитного реставрационного материала в специализированной печи для разогрева композитов с лимитированным временем работы с разогретым композитом от этапа его извлечения из печи до момента фотоотверждения не более 7 секунд. Данный алгоритм работы с композитными пломбировочными материалами продемонстрировал статистически достоверное увеличение качества краевого прилегания реставраций из композитного материала к стенкам зуба в отдаленные сроки после пломбирования в соотношении с классическим методом пломбирования композитными материалами при комнатной температуре.

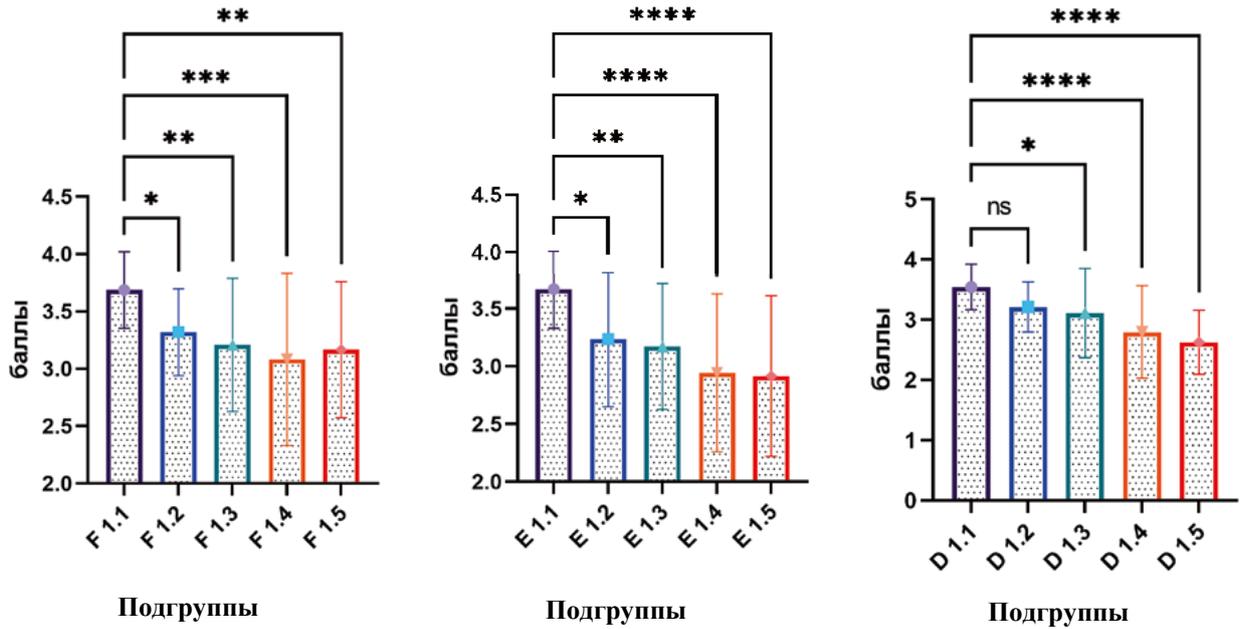


Рис. 7. Внутригрупповые различия в оценке баллов Ryge контрольной группы в динамике по контрольным точкам по отношению к началу лечения, с учетом композитных материалов (разница средних,  $\pm 95\%$  ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Даннета)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Fig. 7. Intra-group differences in Ryge score of the control group in dynamics by reference points in relation to the beginning of treatment, taking into account composite materials (difference in mean,  $\pm 95\%$  CI, one-way ANOVA, Dunnett's post-hoc test)

Note: performed by the authors. Abbreviations: CI — confidence interval.

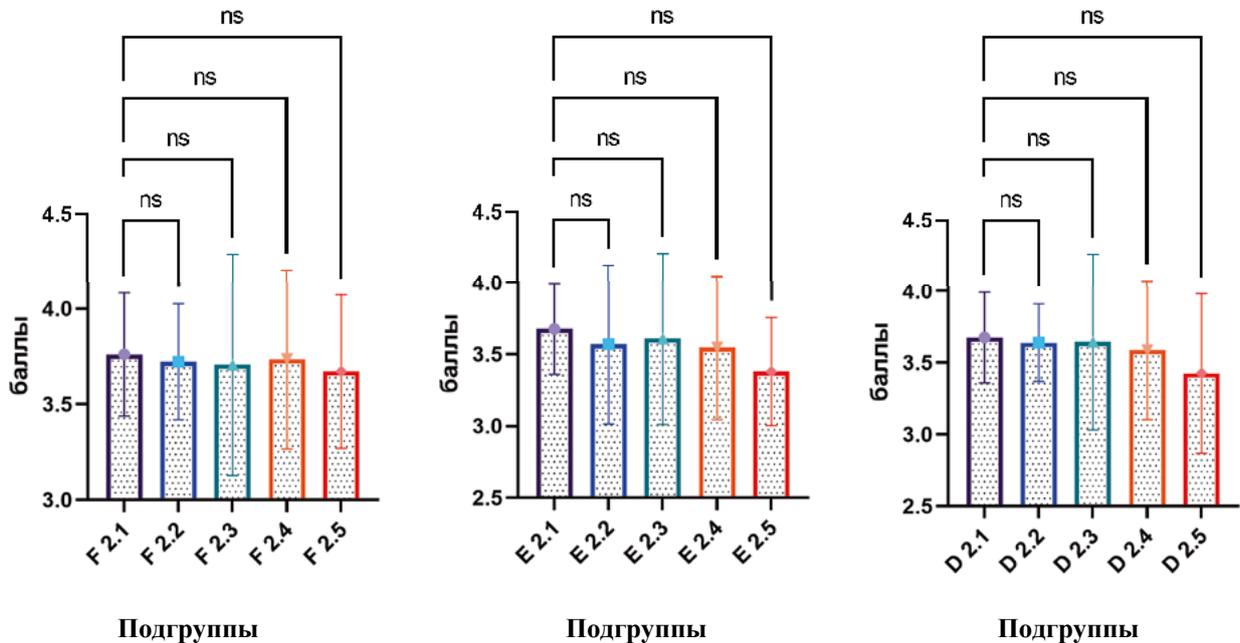


Рис. 8. Внутригрупповые различия в оценке баллов Ryge основной группы в динамике по контрольным точкам по отношению к началу лечения, с учетом композитных материалов (разница средних,  $\pm 95\%$  ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Даннета).

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Fig. 8. Intra-group differences in Ryge score of the main group in dynamics by reference points in relation to the beginning of treatment, taking into account composite materials (difference in mean,  $\pm 95\%$  CI, one-way ANOVA, Dunnett's post-hoc test)

Note: performed by the authors. Abbreviations: CI — confidence interval.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Blatz MB, Vonderheide M, Conejo J. The Effect of Resin Bonding on Long-Term Success of High-Strength Ceramics. *J Dent Res*. 2018;97(2):132–139. <https://doi.org/10.1177/0022034517729134>
- Севбитов А.В., Данышина С.Д., Кузнецова М.Ю., Платонова В.В., Борисов В.В. ICON как метод выбора инъекционного метода лечения начального кариеса у пациентов с фибродисплазией оссифицирующей прогрессирующей: клинический случай. *Российский стоматологический журнал*. 2019;23(6):280–283. <https://doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-6-280-283>  
Sevbitov AV, Danyshina SD, Kuznetsova MYu, Platonova VV, Borisov VV. ICON as a method of choice for injectable treatment of initial caries in patients with ossifying progressive fibrodysplasia: a clinical case. *Russian Journal of Dentistry*. 2019;23(6):280–283 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-6-280-283>
- Шумилович Б.Р., Лещева Е.А., Харитонов Д.Ю., Морозов А.Н., Санеев А.В. Изменение микроструктуры эмали и дентина под влиянием ротационного инструмента при лечении кариеса (исследование in vitro). *Российский стоматологический журнал*. 2017;21(2):68–71. [https://doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21\(2\):68-71](https://doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21(2):68-71)  
Shumilovich BR, Leshcheva EA, Kharitonov DYU, Morozov AN, Saneev AV. Change of the microstructure of enamel and dentin under the influence of the rotary tool in the treatment of caries (in vitro study). *Russian Journal of Dentistry*. 2017;21(2):68–71 (In Russ.). [https://doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21\(2\):68-71](https://doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21(2):68-71)
- Енина Ю.И., Севбитов А.В., Дорофеев А.Е. Сравнение прочностных характеристик прямых и непрямых реставраций зубов при одноосном сжатии. *Российский стоматологический журнал*. 2020;24(5):293–296. <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-5-293-296>  
Enina Yul, Sevbitov AV, Dorofeev AE. Comparison of the strength characteristics of direct and indirect dental restorations under uniaxial compression. *Russian Journal of Dentistry*. 2020;24(5):293–296 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-5-293-296>
- Колодкина В.И. Результаты анализа клинической эффективности восстановительных пломбирочных материалов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(2):64–70. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-64-70>  
Kolodkina VI. Analysis of the clinical efficiency of restorative filling materials. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(2):64–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-64-70>
- Енина Ю.И., Севбитов А.В., Дорофеев А.Е., Пустохина И.Г. Оценка качества краевого прилегания прямых и непрямых реставраций в цервикальной области зубов. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2019;21(6):27–30. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-6-27-30>  
Enina Yul, Sevbitov AV, Dorofeev AE, Pustokhina IG. Assessment of the quality of the marginal fit of direct and indirect restorations in the cervical teeth. *The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium»*. 2019;21(6):27–30. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-6-27-30>
- Ebrahimi-Chaharom ME, Safyari L, Safarvand H, Jafari-Navimipour E, Alizadeh-Oskoei P, Ajami AA, Abed-Kahnamouei M, Bahari M. The effect of pre-heating on monomer elution from bulk-fill resin composites. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(9):e813–e820. <https://doi.org/10.4317/jced.56989>
- Askar H, Brouwer F, Lehmsiek M, Paris S, Schwendicke F. The association between loading of restorations and secondary caries lesions is moderated by the restoration material elasticity. *J Dent*. 2017;58:74–79. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.01.002>
- Fan M, Yang J, Xu HHK, Weir MD, Tao S, Yu Z, Liu Y, Li M, Zhou X, Liang K, Li J. Remineralization effectiveness of adhesive containing amorphous calcium phosphate nanoparticles on artificial initial enamel caries in a biofilm-challenged environment. *Clin Oral Investig*. 2021;25(9):5375–5390. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03846-3>
- Zhang L, Ma Z, Wang R, Zhu M. Synthesis and Characterization of Methacrylate-Functionalized Betulin Derivatives as Antibacterial Comonomer for Dental Restorative Resins. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021;7(7):3132–3140. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.1c00563>
- Lopes LCP, Terada RSS, Tsuzuki FM, Giannini M, Hirata R. Heating and preheating of dental restorative materials—a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2020;24(12):4225–4235. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03637-2>
- Nilsen BW, Mouhat M, Haukland T, Örtengren UT, Mercer JB. Heat Development in the Pulp Chamber During Curing Process of Resin-Based Composite Using Multi-Wave LED Light Curing Unit. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2020;12:271–280. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S257450>
- Lempel E, Őri Z, Szalma J, Lovász BV, Kiss A, Tóth Á, Kunsági-Máté S. Effect of exposure time and pre-heating on the conversion degree of conventional, bulk-fill, fiber reinforced and polyacid-modified resin composites. *Dent Mater*. 2019;35(2):217–228. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.11.017>
- Coelho NF, Barbon FJ, Machado RG, Boscato N, Moraes RR. Response of composite resins to preheating and the resulting strengthening of luted feldspar ceramic. *Dent Mater*. 2019;35(10):1430–1438. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.07.021>
- Darabi F, Tayefeh-Davalloo R, Tavangar SM, Naser-Alavi F, Boorboo-Shirazi M. The effect of composite resin preheating on marginal adaptation of class II restorations. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(7):e682–e687. <https://doi.org/10.4317/jced.56625>
- Yang JN, Raj JD, Sherlin H. Effects of Preheated Composite on Micro leakage—An in-vitro Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6):ZC36–8. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18084.7980>
- Bilgili Can D, Özarslan M. 3D-2D microleakage assessment of preheated bulk-fill composite resin applied with different parameters: a micro-CT analysis. *Odontology*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s10266-023-00805-0>
- Kim HJ, Choi HJ, Kim KY, Kim KM. Effect of Heat and Sonic Vibration on Penetration of a Flowable Resin Composite Used as a Pit and Fissure Sealant. *J Clin Pediatr Dent*. 2020;44(1):41–46. <https://doi.org/10.17796/1053-4625-44.1.7>
- Гушин А.А., Адамчик А.А., Зобенко В.Я., Самхаев В.Н. Увеличение силы связи композитного материала под влиянием термо-вибрационного воздействия: нерандомизированное экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(4):53–71. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-53-71>  
Gushchin AA, Adamchik AA, Zobenko VY, Samhaev VN. Composite bond strength improvement with thermal vibration: an experimental non-randomised study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(4):53–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-53-71>
- Kim HJ, Choi HJ, Kim KY, Kim KM. Effect of Heat and Sonic Vibration on Penetration of a Flowable Resin Composite Used as a Pit and Fissure Sealant. *J Clin Pediatr Dent*. 2020;44(1):41–46. <https://doi.org/10.17796/1053-4625-44.1.7>
- Nabil M, Elezz AFA, Safy RK. Effect of Preheating and Vibration on Microhardness and Microleakage of Microhybrid Resin Composite (In Vitro Study). *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;20;10(D):166–171. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8639>
- Yadav R, Kumar M. Dental restorative composite materials: A review. *J Oral Biosci*. 2019;61(2):78–83. <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.04.001>
- Urcuyo Alvarado MS, Escobar García DM, Pozos Guillén AJ, Flores Arriaga JC, Romo Ramírez GF, Ortiz Magdaleno M. Evaluation of the Bond Strength and Marginal Seal of Indirect Restorations of Composites Bonded with Preheating Resin. *Eur J Dent*. 2020;14(4):644–650. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716630>
- Coelho NF, Barbon FJ, Machado RG, Boscato N, Moraes RR. Response of composite resins to preheating and the resulting strengthening of luted feldspar ceramic. *Dent Mater*. 2019 Oct;35(10):1430–1438. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.07.021>
- Erhardt MCG, Goulart M, Jacques RC, Rodrigues JA, Pfeifer CS. Effect of different composite modulation protocols on the conversion and polymerization stress profile of bulk-filled resin restorations. *Dent Mater*. 2020;36(7):829–837. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.03.019>
- Josic U, Maravic T, Mazzitelli C, Del Bianco F, Mazzoni A, Breschi L. The effect of chlorhexidine primer application on the clinical performance of composite restorations: a literature review. *J Esthet Restor Dent*. 2021;33(1):69–77. <https://doi.org/10.1111/jerd.12701>
- AbraH H, Putra GJ, Asrofi M, Park JW, Kim HJ. Effect of vibration duration of high ultrasound applied to bio-composite while gelatinized on its properties. *Ultrason Sonochem*. 2018;40(Pt A):697–702. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.08.019>
- Karacan AO, Ozyurt P. Effect of preheated bulk-fill composite temperature on intrapulpal temperature increase in vitro. *J Esthet Restor Dent*. 2019;31(6):583–588. <https://doi.org/10.1111/jerd.12503>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шипиева Умукусум Арсеновна** — ассистент кафедры терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0003-7200-4975>

**Адамчик Анатолий Анатольевич** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0002-2861-0260>

**Гушин Александр Александрович** — кандидат медицинских наук, врач — стоматолог терапевт, ортопед общества с ограниченной ответственностью «Смайл Дизайн»

<https://orcid.org/0000-0002-8773-5231>

**Самхаев Владислав Наранович** — главный врач автономного учреждения Республики Калмыкия «Республиканская стоматологическая поликлиника».

<https://orcid.org/0000-0002-1281-6301>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Umukusum A. Shipieva** — Assistant, Department of Therapeutic Dentistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0003-7200-4975>

**Anatoly A. Adamchik** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Department of Therapeutic Dentistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2861-0260>

**Alexander A. Gushchin** — Cand. Sci. (Med.), Dentist, Therapist, Orthopedist, Smile Design Company.

<https://orcid.org/0000-0002-8773-5231>

**Vladislav N. Samhaev** — Chief Physician, Republican Dental Polyclinic, Republic of Kalmykia, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-1281-6301>

**Кирш Ксения Дмитриевна** — ассистент кафедры терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0002-6786-9347>

**Адамчик Мария Васильевна** — врач-ортодонт государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская стоматологическая поликлиника № 2 города Краснодар» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-6080-0534>

**Рисованная Ольга Николаевна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0003-0779-1055>

**Ksenia D. Kirsh** — Assistant, Department of Therapeutic Dentistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6786-9347>

**Maria V. Adamchik** — Orthodontist, Children's City Dental Polyclinic No. 2, Krasnodar, Russia.

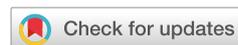
<https://orcid.org/0000-0001-6080-0534>

**Olga N. Risovannaya** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Faculty of Education and Training, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-0779-1055>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-84-95>

УДК: 616.311-001.43-08



## Анализ функционального состояния микроциркуляторного русла в течении раневого процесса слизистой оболочки полости рта при применении двухволновой фотодинамической терапии: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование

Е.А. Дурново, В.А. Тараканова, М.А. Шахова, П.В. Перетягин, С.А. Дурново

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, 603005, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Заживление открытых ран в полости рта сопровождается инфицированием и постоянной травматизацией, которые приводят к нарушению кровоснабжения тканей, недостаточной трофической поддержке и обеспечению малым объемом кислорода возрастающих пролиферативных процессов. В последнее время свое место среди методов воздействия на базисные механизмы регенерации тканей слизистой оболочки полости рта занял метод фотодинамической терапии. Важным представляется изучение влияния фотодинамического воздействия на функциональное состояние микроциркуляторного русла в тканях раневой поверхности, от которого зависит транскапиллярный обмен и реализация тканевого дыхания, обеспечивающие способность тканей к регенерации, что и определяет направление данного исследования. **Цель исследования** — изучить влияние фотодинамического воздействия последовательного двухволнового излучения на функциональное состояние микроциркуляторного русла в тканях раневой поверхности слизистой оболочки полости рта *in vivo*. **Методы.** Исследование выполнено на 36 женских аутбредных особях крыс стока линии Wistar весом 200–250 г. Животных распределили на две группы: контрольная группа ( $n = 18$ ) и экспериментальная группа ( $n = 18$ ). На слизистой оболочке щеки животных были смоделированы раневые поверхности, заживающие вторичным натяжением. В экспериментальной группе в 1-е послеоперационные сутки проводили двухволновую фотодинамическую терапию. Оценка функционального состояния микроциркуляторного русла проводилась методом лазерной доплеровской флоуметрии до нанесения раны, на 3, 7 и 14-е сутки после. Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версии 26.0.0.1 (IBM Inc., США). **Результаты.** Установлено, что двухволновая фотодинамическая терапия оказывает положительное влияние на восстановление функционального состояния микроциркуляторного русла тканей раневой поверхности. На 3-и сутки исследования она способствовала усилению роли шунтирования в обеспечении микрокровотока, на 7-е обуславливала увеличение уровня перфузии объема тканей. В экспериментальной группе отсутствовали застойно-ишемические явления в области раны, к 14-м суткам нормализовался микрокровоток посредством действия факторов контроля микроциркуляции. **Заключение.** Полученные данные позволяют считать, что использование двухволновой фотодинамической терапии представляет перспективным методом в аспекте восстановления функционального состояния микроциркуляторного русла тканей при травмах слизистой оболочки полости рта.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фотодинамическая терапия, раневой процесс, слизистая оболочка полости рта, микроциркуляторное русло, лазерная доплеровская флоуметрия

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Дурново Е.А., Тараканова В.А., Шахова М.А., Перетягин П.В., Дурново С.А. Анализ функционального состояния микроциркуляторного русла в течении раневого процесса слизистой оболочки полости рта при применении двухволновой фотодинамической терапии: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30 (4): 84–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-84-95>

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Дурново Е.А. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** исследование не имело спонсорской поддержки

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** Проведение экспериментального исследования одобрено на заседании локального этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия), протокол № 09 от 10.06.2022 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали руководству ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) и правилам работы с животными на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609/ЕЭС и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** Е.А. Дурново, В.А. Тараканова, М.А. Шахова, П.В. Перетягин, С.А. Дурново — разработка концепции и дизайна исследования; Е.А. Дурново, М.А. Шахова, П.В. Перетягин — ресурсное обеспечение исследования; В.А. Тараканова, С.А. Дурново — сбор данных; Е.А. Дурново, В.А. Тараканова, С.А. Дурново — анализ и интерпретация результатов; В.А. Тараканова, П.В. Перетягин, С.А. Дурново — обзор литературы, проведение статистического анализа; В.А. Тараканова — составление

© Дурново Е.А., Тараканова В.А., Шахова М.А., Перетягин П.В., Дурново С.А., 2023

черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Е. А. Дурново, М. А. Шахова, П. В. Перетьягин — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Тараканова Валентина Александровна, e-mail: Vall.1993@list.ru; ул. Академика Сахарова, д. 117, к. 2, кв. 142, г. Нижний Новгород, 603145, Россия

Получена: 28.12.2022 / Получена после доработки: 16.05.2023 / Принята к публикации: 06.07.2023

## Examination of the Microvasculature During Wound Process of the Oral Mucosa when Using Dual-Wavelength Photodynamic Therapy: a Pre-Clinical Experimental Randomized Study

*Evgeniya A. Durnovo<sup>1</sup>, Valentina A. Tarakanova<sup>1</sup>, Mariya A. Shakhova<sup>1</sup>, Petr V. Peretyagin<sup>1</sup>, Sof'ya A. Durnovo<sup>1</sup>*

Privolzhsky Research Medical University (PRMU), Minina and Pozharskogo Sq., 10/1 Nizhny Novgorod, 603005, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Healing of open wounds in the oral cavity is often accompanied by infection and constant traumatization, which lead to impaired blood supply to the tissues, lack of trophic support and low oxygen supply to increasing proliferative processes. Recently, photodynamic therapy has taken its place among the methods for stimulating regeneration of oral mucosal tissues. The authors consider it essential to study the influence of photodynamic treatment on the functional state of the microvasculature in the wound tissues, which determines the transcapillary exchange and the tissue respiration, providing the tissue regeneration. **Objective.** To study the photodynamic effect of sequential dual-wavelength radiation on the microvasculature in the wound tissues of the oral mucosa *in vivo*. **Methods.** The study was carried out on 36 female outbred Wistar rats, weighing 200–250 g. The animals were divided into two groups: control group ( $n = 18$ ) and experimental group ( $n = 18$ ). Wound surfaces healed by secondary intention were modeled on the cheek mucosa of the animals. Dual-wavelength photodynamic therapy was performed in the 1st postoperative day in experimental group. The microcirculatory function was assessed by Doppler flowmetry before, and on days 3, 7 and 14 after wounding. The results were processed using IBM SPSS Statistics 26.0.0.1 (IBM Inc., USA). **Results.** It has been established that dual-wavelength photodynamic therapy has a positive effect on the restoration of the microvasculature of the wound tissues. This therapy facilitated bypassing for microcirculatory flow on the 3rd day of the study, and increased the perfusion of tissues on the 7th. The experimental group did not have congestive-ischaemic phenomena in the wound region; the microcirculatory flow was augmented through the microcirculation regulation by the 14th day. **Conclusion.** Following the obtained results the use of dual-wavelength photodynamic therapy can be considered as a promising method for restoration of the microvasculature of tissues in the oral mucosal trauma.

**KEYWORDS:** photodynamic therapy, wound process, oral mucosa, microvasculature, laser Doppler flowmetry.

**FOR CITATION:** Durnovo E.A., Tarakanova V.A., Shakhova M.A., Peretyagin P.V., Durnovo S.A. Examination of the microvasculature during wound process of the oral mucosa when using dual-wavelength photodynamic therapy: a pre-clinical experimental randomized study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2023;30 (4): 84–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-84-95>

**CONFLICT OF INTEREST:** one of the authors — Durnovo E.A., Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of the editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

**FUNDING.** The authors declare that no funding was received for this study.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS.** The experimental study was approved by the Local Ethics Committee of the Privolzhsky Research Medical University (Minina and Pozharskogo Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia), Minutes No. 09 of June 10, 2022. The laboratory animal care has been organized in accordance with the ARRIVE guidelines (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments), the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, EU Directive 86/609/ECC, and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** E.A. Durnovo, V.A. Tarakanova, M.A. Shakhova, P.V. Peretyagin, S.A. Durnovo — concept statement and contribution to the scientific layout; E.A. Durnovo, M.A. Shakhova, P.V. Peretyagin — research resourcing; V.A. Tarakanova, S.A. Durnovo — data collection; E.A. Durnovo, V.A. Tarakanova, S.A. Durnovo — analysis and interpretation of the results; V.A. Tarakanova, P.V. Peretyagin, S.A. Durnovo — literature review, statistical analysis; V.A. Tarakanova — drafting the manuscript and preparing its final version; E.A. Durnovo, M.A. Shakhova, P.V. Peretyagin — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Valentina A. Tarakanova, e-mail: Vall.1993@list.ru; Akademika Sakharova str., 117, bld. 2, apt. 142, Nizhny Novgorod, 603145, Russia

Received: 28.12.2022 / Revised: 16.05.2023 / Accepted: 06.07.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Поиск методов оптимизации регенерации тканей при воздействии различных повреждающих агентов является одной из приоритетных проблем в мировой клинической медицине [1–6]. В связи с возрастающими потребностями населения в эстетической и функциональной целостности челюстно-лицевой области восстановление качественных и количественных характеристик утраченных тканей в клинике хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии представляет особый интерес [7–12].

Особенности восстановления обширных открытых раневых поверхностей в челюстно-лицевой области и полости рта влияют на количественные и качественные характеристики, а также на функциональное состояние новообразованной ткани [13]. Они связаны с инфицированием и постоянной травматизацией раневой поверхности [14, 15], приводящим к дезорганизации структуры микроциркуляторного русла, и, как правило, к нарушению кровоснабжения тканей, недостаточной трофической поддержке и обеспечению малым объемом кислорода возрастающих пролиферативных процессов. В результате значительно повышается риск образования рубцовых деформаций, нарушающих не только эстетическую, но и функциональную составляющую результата проведенного лечения [16].

Максимум информации о состоянии сосудов микроциркуляторного русла и капиллярного кровотока представляется возможным получить с использованием неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [17, 18]. Существует множество вариантов применения данного метода в медицинских исследованиях и практике. В частности, в стоматологии его используют для объективной регистрации состояния капиллярного кровотока в тканях пародонта в норме и патологии, а также для изучения динамики заболеваний пародонта и контроля эффективности лечения, прогнозирования результатов и диспансеризации [19]. Метод ЛДФ успешно применяют с целью исследования микроциркуляции пульпы зуба, периодонтальной связки и слизистой оболочки полости рта, в том числе эффектов ортодонтического лечения и инъекций анестетиков с вазоконстрикторами, а также местной сосудистой системы нижней челюсти при установке имплантатов [20, 21]. Применение метода ЛДФ с целью исследования микроциркуляции в тканях раневой поверхности позволяет сформировать полное представление о конкретных механизмах функциональных изменений тканей [22], в том числе и в челюстно-лицевой области [23].

В настоящее время проводится активный поиск и разработка новых методов влияния на базисные механизмы регенерации тканей слизистой оболочки полости рта. Область поиска покрывает большое число немедикаментозных методов воздействия, в том числе метод фотодинамической терапии (ФДТ). Успех его применения в фундаментальных исследованиях, реконструктивно-пластической и регенеративной медицине, а также для стимуляции процессов

заживления тканей, в том числе и слизистой оболочке полости рта, отмечен в ряде научно-исследовательских работ [24–28]. Однако авторами не до конца раскрыты процессы, развивающиеся в ходе восстановления тканей. В частности, не изучено влияние фотодинамического воздействия на функциональное состояние микроциркуляторного русла в тканях раневой поверхности, от которого зависит транскпиллярный обмен и реализация тканевого дыхания, обеспечивающие способность тканей к регенерации, что определяет цель проведенного нами исследования.

**Цель исследования** — изучить влияние фотодинамического воздействия последовательного двухволнового излучения на функциональное состояние микроциркуляторного русла в тканях раневой поверхности слизистой оболочки полости рта *in vivo*.

## МЕТОДЫ

### Экспериментальные животные

Исследование проведено на 36 половозрелых женских аутбредных особях крыс стока линии Wistar весом 200–250 г. Животные получены из филиала «Андреевка» федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России).

### Размещение и содержание

Животные содержались в условиях вивария Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России) в соответствии с руководством ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) и правилами работы с животными на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609/ЕЭС и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, на стандартном водном и пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде.

### Дизайн исследования

Проведено рандомизированное исследование. Моделью послужили животные с раневым дефектом на слизистой оболочке полости рта в области щеки. Длительность исследования составила 14 дней. Данный срок наблюдения был выбран ввиду того, что он охватывает все усредненные сроки стадий течения раневого процесса при формировании открытых дефектов в полости рта в соответствии с ранее проведенными исследованиями R. Iglesias-Bartolome et al. (2018) и G. Nikoloudaki et al. (2020): пик воспалительной фазы зафиксирован на 2–3-и сутки, фаза пролиферации проходит до 7 суток, за которой следует фаза ремоделирования. Полная эпителизация раневого дефекта размером 5×5 мм в полости рта у крыс происходит к 14-м суткам по данным И. В. Тарасенко и соавт. (2011)<sup>1</sup> [29, 30].

<sup>1</sup> Тарасенко И. В., Шехтер А. Б., Дробышев А. Ю., Тарасенко С. В. Гистологическая оценка репаративной регенерации слизистой оболочки щеки крыс при лазерном и механическом нанесении дефекта. *Российская стоматология*. 2011;4 (3):19–27.

Регистрация функционального состояния микроциркуляторного русла в области раневой поверхности в группах животных выполнена до нанесения дефекта, на 3, 7 и 14-е сутки послеоперационного периода методом ЛДФ. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

### Объем выборки

Было обследовано 36 половозрелых женских особей крыс, соответствующих критериям включения. Животных распределили на две группы: контрольная группа ( $n = 18$ ) и экспериментальная группа ( $n = 18$ ). У всех животных на слизистой оболочке в области щеки были сформированы раневые поверхности, которые заживали вторичным натяжением. В экспериментальной группе в 1-е послеоперационные сутки проводили однократное фотодинамическое воздействие последовательного двухволнового излучения на ткани раневой поверхности, которое подразумевало использование светового воздействия на двух длинах волн, 660 и 400 нм, с суммарной плотностью энергии 15 Дж/см<sup>2</sup>.

На момент включения в проводимое исследование животные во всех группах были сопоставимыми по породе, полу и отсутствию видимой патологии развития. По уровню значения критерия Краскела — Уоллиса показатели массы и возраста в сравниваемых группах были однородными ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

В исследование включены половозрелые женские аутбредные особи крыс стока линии Wistar без внешних признаков заболеваний.

#### Критерии невключения

В эксперимент не включались животные, вес которых был меньше 200 и больше 250 г, с определяемыми визуально признаками заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, а именно полости рта, а также особи мужского пола.

#### Критерии исключения

Развитие у животных осложнений после наркоза, нанесение себе дополнительной произвольной травмы и развитие гнойных осложнений течения раневого процесса в полости рта.

### Рандомизация

Рандомизация проводилась случайным способом (методом «конвертов»). С учетом критериев включения были отобраны 36 женских особей крыс, каждой из которых



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования  
 Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design  
 Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations).

Таблица 1. Значение показателей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) массы и возраста крыс в группах до исследования  
 Table 1. Value of indicators (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]): weight and age of rats in the groups before the study

Показатели и их размерность	Группы животных		p-критерий (Краскел — Уоллис)
	контрольная группа	экспериментальная группа	
Масса, г	227,00 [207,00; 246,00]	230,5 [205,00; 340,00]	0,331
Возраст, мес.	10,00 [6,00; 13,00]	10,00 [7,00; 12,00]	0,563

Примечание: таблица составлена авторами.  
 Note: compiled by the authors.

был присвоен один из непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов. В зависимости от указанной группы в конверте все животные были разделены на две группы: контрольная группа ( $n = 18$ ) и экспериментальная группа ( $n = 18$ ).

### Обеспечение анонимности данных

Распределение животных на группы, оценка результатов и анализ полученных данных проводились авторами без введения дополнительных лиц.

### Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговыми показателями, позволившими изучить влияние фотодинамического воздействия последовательного комбинированного двухволнового излучения на гемодинамику в тканях раневой поверхности слизистой оболочки полости рта, являлись составляющие ЛДФ-граммы: показатель микроциркуляции; активные факторы контроля микроциркуляции, то есть формирующие тонус сосуда факторы: эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции просвета сосуда; пассивные факторы контроля микроциркуляции, формирующиеся вне системы микроциркуляции с участием пульсовой волны со стороны артерий и присасывающего действия «дыхательного насоса» со стороны вен, к которым соответственно относятся сердечный и дыхательный компоненты; показатель шунтирования.

### Экспериментальные процедуры

Под общей анестезией с применением препаратов «Золетил 100» (МНН: тилетамин гидрохлорид) (Virbac Sante Animale; Франция) в дозировке 60 мг/кг и «Ксила» (МНН: ксилазина гидрохлорид) (Pharmamagist Ltd.; Венгрия) — 6 мг/кг, внутримышечно, у животных были смоделированы экспериментальные раневые поверхности. Все особи были разделены на 2 группы: контрольную группу ( $n = 18$ ) и экспериментальную группу ( $n = 18$ ). На слизистую обо-

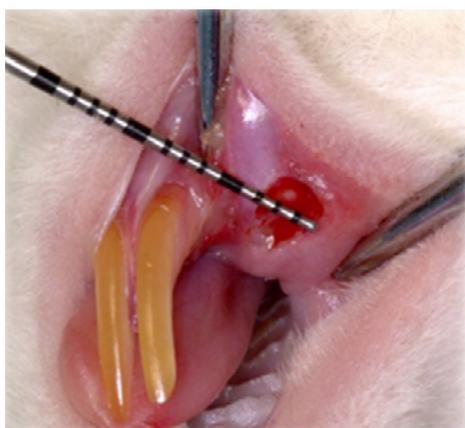


Рис. 2. Модель раневой поверхности на слизистой оболочке щеки животного

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 2. Model of wound on the cheek mucosa of an animal  
Note: photo taken by the authors.

лочку щек животных наносили дефекты круглой формы глубиной 1 мм и в диаметре 3 мм с помощью устройства для биопсии кожи «EpiTheasy» («Medax S.r.l.», Италия) (рис. 2).

В обеих группах раневая поверхность заживала вторичным натяжением. В экспериментальной группе на 1-е послеоперационные сутки под общей анестезией проводилось однократное фотодинамическое воздействие на ткани раневой поверхности с использованием аппарата фотодинамического светодиодного АФС «Гармония» (ООО «Лазер-Медцентр», Россия) при предварительном локальном нанесении фотосенсибилизатора «Гелеофор» (МНН: хлорин е6) (ООО «Лазер-Медцентр», Россия) на 30 минут и облучении последовательно на двух длинах волн с суммарной плотностью энергии 15 Дж/см<sup>2</sup>: длина волны — 660 нм, плотность энергии (E) — 7,5 Дж/см<sup>2</sup>; плотность мощности излучения — 0,2 Вт/см<sup>2</sup>, продолжительность воздействия (t) — 37,5 с; длина волны — 405 нм, плотность энергии (E) — 7,5 Дж/см<sup>2</sup>; плотность мощности излучения — 0,1 Вт/см<sup>2</sup>, продолжительность воздействия (t) — 75 с. Выбор данного режима воздействия обусловлен результатами предыдущих исследований [31]. Размер рабочего пятна светового излучения соответствовал площади нанесенной раневой поверхности.

Оценка функционального состояния микроциркуляторного русла проводилась под общей анестезией до нанесения раневого дефекта, на 3, 7 и 14-е послеоперационные сутки неинвазивным методом ЛДФ с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови, компьютеризированного «ЛАКК-02» (НПП «Лазма», Россия). Регистрация исходной ЛДФ-граммы выполнялась на уровне раневой поверхности с помощью трехканального светового кабеля (зонда). Продолжительность каждого измерения составила 3 минуты. Обработка доплерограммы проводилась в специализированном программном обеспечении для операционной системы Windows 10 LDF\_3.0.2.384 (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Анализировали следующие составляющие ЛДФ-граммы: показатель микроциркуляции (ПМ) (пф. ед.), эндотелиальный фактор контроля микроциркуляции (ЭКМ) (отн. ед.), миогенный фактор контроля микроциркуляции (МТ) (отн. ед.), нейрогенный фактор контроля микроциркуляции (НТ) (отн. ед.), сердечный фактор контроля микроциркуляции (СсК) (отн. ед.), дыхательный фактор контроля микроциркуляции (ДхК) (отн. ед.), показатель шунтирования (ПШ) (пф. ед.)<sup>2</sup> [32].

### Уход за животными и мониторинг

После нанесения раневого дефекта животные находились под наблюдением в течение 14 суток. Во время проведения исследований животным предоставлялся свободный доступ к пище и воде. Проводились ежедневная смена подстилки, кормление комбикормом, смена питьевой воды. Нежелательные явления отмечены не были. Выведение животных из исследования осуществлялось согласно рекомендациям под действием общей анесте-

<sup>2</sup> Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. Российский университет дружбы народов. ГИЦ лазерной медицины. М.: 2012. 32 с.

зии с применением препаратов «Золетил 100» (МНН: тилетамина гидрохлорид) (Virbac Sante Animale; Франция) в дозировке 60 мг/кг и «Ксила» (МНН: ксилазина гидрохлорид) (Pharmamagist Ltd.; Венгрия) — 6 мг/кг, внутримышечно.

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

#### Методы статистического анализа данных

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версии 26.0.0.1 (IBM Inc., США). Соответствие выборок нормальному распределению определялось с помощью критерия Шапиро — Уилка. Описание количественных данных отличного от нормального распределения представлено в виде медианы (Me) со значениями нижнего  $Q_1$  и верхнего  $Q_3$  квартилей. Различия между параметрами контрольной и экспериментальной групп для различных сроков наблюдения оценивали с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса (для независимых групп), между сроками наблюдения внутри каждой из групп — критериев Фридмана и Уилкоксона (для зависимых групп).

Различия между медианами во всех случаях считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Также применялась поправка Бонферрони с целью устранения эффекта множественных сравнений ( $p < 0,008$  в перерасчете на множественные сравнения).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень перфузии объема интактной ткани у животных составил 15,60 [14,62; 16,80] пф. ед. (рис. 3). К 3-м суткам в обеих группах наблюдалось снижение кровотока в микроциркуляторном русле, связанное с изменениями, вызванными травматическим повреждением с последующей воспалительной реакцией ткани. Стоит отметить, что в экспериментальной группе значение ПМ превысило контрольное в 1,2 раза.

На 7-е сутки ПМ в группах возрос. Его увеличение в экспериментальной группе по сравнению с 3-ми сутками исследования и аналогичным значением в контрольной группе указывало на повышение уровня перфузии объема тканей раневой поверхности при проведении двухволновой ФДТ. Через две недели ПМ в обеих исследуемых группах вернулся к исходному значению.

Динамика включения шунтирующих путей кровотока была взаимосвязана с изменениями состояния активности микроциркуляции тканей раневой поверхности. После нанесения дефекта ПШ повысился на 3-и сутки исследования в обеих группах (рис. 4), что могло произойти в ответ на усиление действия регуляторных факторов и способствовало элиминации продуктов распада, адекватным трофической поддержке и насыщению кислородом тканей.

Стоит отметить, что на фоне снижения ПМ большее значение ПШ было зарегистрировано в тканях у животных в экспериментальной группе на 3-и сутки исследования. Таким образом, после фотодинамического

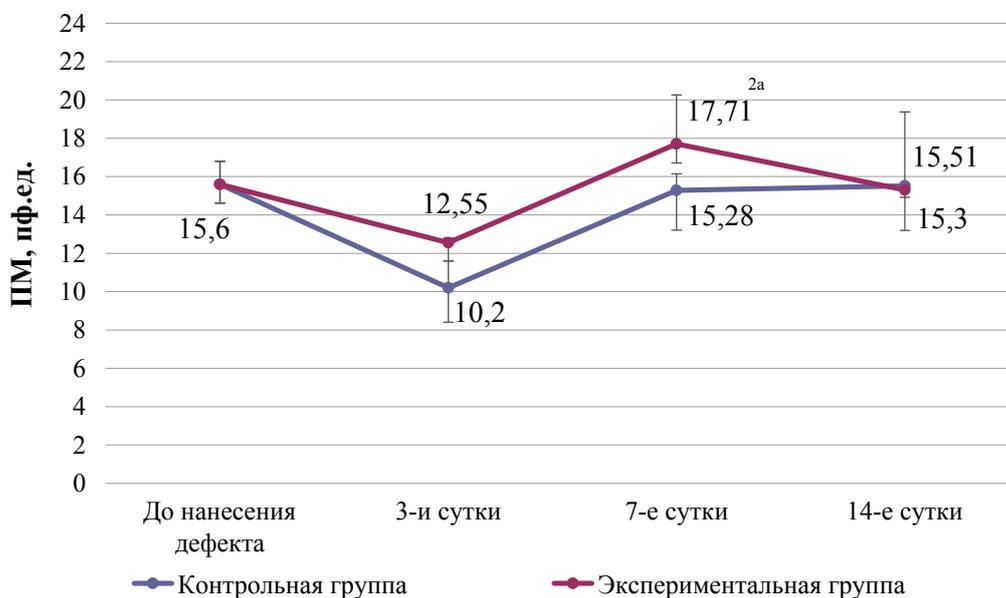


Рис. 3. Динамика изменения показателя микроциркуляции, пф. ед. (Me [Q1; Q3]) в группах животных

Примечания: рисунок выполнен авторами;<sup>2</sup> — статистически значимо относительно значения на 3-и сутки исследования внутри группы ( $p < 0,008$  в перерасчете на множественные сравнения, критерий Фридмана); <sup>a</sup> — статистически значимые различия относительно аналогичного значения в контрольной группе ( $p < 0,05$ , критерий Краскела — Уоллиса). Сокращения: ПМ — показатель микроциркуляции.

Fig. 3. Dynamics of changes in microcirculation, PU (Me [Q1; Q3]) in the groups of animals

Notes: made by the authors;<sup>2</sup> — statistically significant relative to the value on the 3rd day of the study within the group ( $p < 0.008$  in terms of multiple comparisons, Friedman test); <sup>a</sup> — statistically significant differences relative to the similar value in the control group ( $p < 0.05$ , Kruskal-Wallis test). Abbreviations: ПМ — microcirculation value.



Рис. 4. Динамика изменения показателя шунтирования, пф. ед. (Me [Q1; Q3]) в группах животных

Примечания: рисунок выполнен авторами;<sup>2</sup> — статистически значимо относительно значения на 3-и сутки исследования внутри группы ( $p < 0,008$  в перерасчете на множественные сравнения, критерий Фридмана). Сокращение: ПШ — показатель шунтирования.

Fig. 4. Dynamics of changes in the bypass value, PU (Me [Q1; Q3]) in the groups of animals

Notes: made by the authors;<sup>2</sup> — statistically significant relative to the value on the 3rd day of the study within the group ( $p < 0.008$  in terms of multiple comparisons, Friedman test). Abbreviations: ПШ — bypass value.

Таблица 3. Значения активных факторов контроля микроциркуляции, отн.ед. (Me [Q1; Q3]) в группах животных  
Table 3. Values of active factors in microcirculation regulation, relative units (Me [Q1; Q3]) in the groups of animals

Показатель	День эксперимента	Значение	
		контрольная группа (n = 18)	экспериментальная группа (n = 18)
ЭКЗТ (отн. ед.)	до нанесения дефекта	9,38 [5,39; 10,19]	
	3 сутки	12,65 [11,5; 14,66]	12,26 [7,22; 15,48]
	7 сутки	7,42 [6,11; 8,55]	4,35 [3,91; 4,60]
	14 сутки	4,95 [4,13; 5,80] <sup>2</sup>	4,6 [4,48; 6,16]
НТ (отн. ед.)	до нанесения дефекта	6,09 [4,45; 6,70]	
	3 сутки	10,55 [8,89; 12,45]	8,56 [8,02; 8,82]
	7 сутки	5,64 [4,18; 5,93]	3,67 [3,17; 4,66]
	14 сутки	4,08 [3,42; 4,93]	5,00 [4,96; 6,46]
МТ (отн. ед.)	до нанесения дефекта	6,98 [6,40; 8,98]	
	3 сутки	8,91 [8,18; 9,17]	5,31 [4,07; 8,68]
	7 сутки	6,75 [5,43; 7,16]	5,66 [5,07; 6,25]
	14 сутки	5,65 [4,74; 7,98]	7,05 [6,54; 7,36]

Примечания: таблица составлена авторами;<sup>2</sup> — статистически значимо относительно значения на 3-и сутки исследования внутри группы ( $p < 0,008$  в перерасчете на множественные сравнения, критерий Фридмана). Сокращения: МТ — миогенный тонус; НТ — нейрогенный тонус; ЭКЗТ — эндотелиально-зависимый компонент тонуса.

Notes: compiled by the authors;<sup>2</sup> — statistically significant relative to the value on the 3rd day of the study within the group ( $p < 0.008$  in terms of multiple comparisons, Friedman test). Abbreviations: МТ — myogenic tone; НТ — neurogenic tone; ЭКЗТ — endothelial-dependent component of tone.

воздействия активно функционировал компенсаторный механизм микроциркуляторных нарушений за счет повышения периферического местного кровотока по шунтирующим путям.

Повышение ПМ на 7-е сутки содействовало снижению ПШ в группах животных до значений, приближенных к исходным. На 14-е сутки ПШ продолжал свое снижение в контрольной группе животных, а в экспериментальной, наоборот, не изменялся. Значение ПШ ниже 1 пф. ед. на 7-е и 14-е сутки указывало на поступление значительного объема крови в нутритивное звено на фоне спазма шунтов и исключало формирование «синдрома обкрадывания».

Анализ функционального состояния активных факторов контроля микроциркуляции показал повышение ЭЗКТ в обеих группах животных на 3-и сутки выше исходных данных. К 7-м суткам исследования он снизился (табл. 3). В контрольной группе ЭЗКТ уменьшился до 7,42 [6,11; 8,55] отн. ед., что было меньше значения до нанесения дефекта и в 1,7 раз больше значения в экспериментальной группе. Через две недели в контрольной группе показатель продолжал снижаться, а в экспериментальной оставался практически без изменений.

Зарегистрированная нами динамика изменения ЭЗКТ говорила о вкладе в поддержку тонуса сосудов действия вазоактивных субстанций, а именно вазодилатора NO, на 3-и сутки. Далее регуляция тонуса сосудов происходи-

ла за счет работы НТ и МТ, о чем можно судить по уменьшению значений ЭЗКТ ниже исходного уровня.

Аналогичная тенденция была выявлена при анализе показаний НТ. Для нее было характерно повышение показателя в тканях у животных обеих групп к 3-м суткам до максимального значения, что свидетельствовало об усилении симпатических влияний и жесткости сосудистой стенки, причем более выраженным в контрольной группе. К 7-м суткам произошло снижение НТ в обеих группах. Однако в экспериментальной группе значение показателя было ниже, чем в контрольной, что сопровождалось уменьшением ЭЗКТ. На 14-е сутки у животных обеих групп значение НТ оставалось ниже исходных цифр. Стоит отметить, что в экспериментальной группе данный показатель имел тенденцию к возрастанию от 7-х к 14-м суткам.

На фоне возрастания ЭЗКТ и НТ от исходного значения наблюдалось повышение МТ метартериол и прекапиллярных сфинктеров на 3-и сутки исследования в контрольной группе животных, в отличие от экспериментальной, где показатель находился на более низком уровне. Исходя из вышеизложенного можно предположить, что фотодинамическое воздействие последовательного двухволнового излучения способствовало усилению роли шунтирования в обеспечении микрокровотока у животных, что подтверждалось высоким уровнем ПШ, превышающим исходный. В дальнейшем изменение МТ сосудов микроциркуляторного русла в контрольной группе

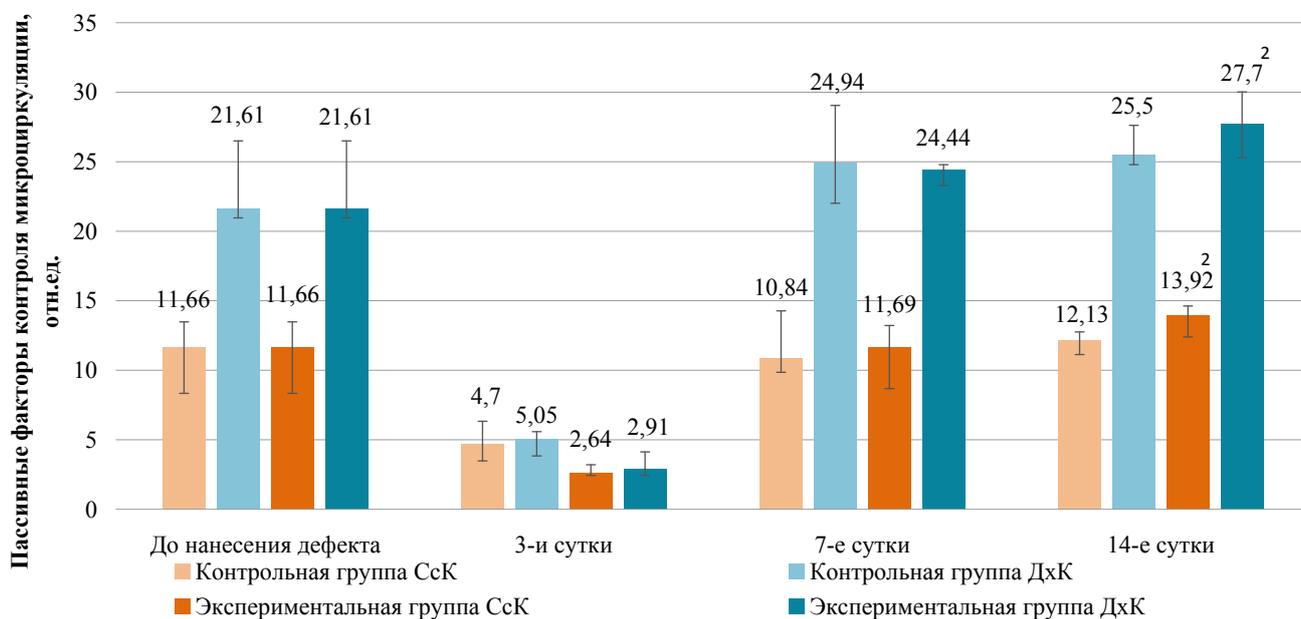


Рис. 5. Динамика изменения пассивных факторов контроля микроциркуляции (Me [Q1; Q3]) в группах животных  
 Примечания: рисунок выполнен авторами;<sup>2</sup> — статистически значимо относительно значения на 3-и сутки исследования внутри группы ( $p < 0,008$  в перерасчете на множественные сравнения, критерий Фридмана). Сокращения: ДхК — пассивные факторы контроля микроциркуляции, дыхательный компонент; СсК — пассивные факторы контроля микроциркуляции, сердечный компонент.

Fig. 5. Dynamics of changes in passive factors of microcirculation regulation (Me [Q1; Q3]) in the groups of animals  
 Notes: made by the authors;<sup>2</sup> — statistically significant relative to the value on the 3rd day of the study within the group ( $p < 0.008$  in terms of multiple comparisons, Friedman test). Abbreviations: ДхК — passive factors of microcirculation regulation, respiratory component; СсК — passive factors of microcirculation regulation, cardiac component.

животных характеризовались снижением от 7-х к 14-м суткам, что выражалось в уменьшении мышечного сопротивления прекапилляров, регулирующих приток крови.

В экспериментальной группе показатель имел тенденцию к возрастанию от 3-х к 14-м суткам. На 14-е сутки он превысил контрольные и исходные цифры. В условиях повышения МТ уменьшение НТ через 2 недели от физиологического уровня свидетельствовало об уменьшении сопротивления стенки сосудов периферической сети и возможном повышении кровотока по артериоло-веноулярному шунту.

Пассивные факторы контроля микроциркуляции связаны с модуляцией колебаний кровотока вне сосудистого русла. Величина амплитуды пульсовой волны, а соответственно и СсК, на 3-и сутки исследования у особей обеих групп имела тенденцию к снижению от исходных данных, причем более резко в экспериментальной группе животных, где она составила минимальное значение. На фоне уменьшения МТ это способствовало повышению притока артериальной крови, модулируемого пульсовой волной (рис. 5).

На 7-е сутки показатель СсК в тканях у животных обеих групп резко возрос, но оставался ниже в контрольной группе по сравнению с экспериментальной. В дальнейшем увеличение значения СсК продолжалось и на 14-е сутки превысило исходные данные в группах исследования. Стоит отметить, что более высокие значения СсК в экспериментальной группе животных на 7-е и 14-е сутки исследования свидетельствовали о полном восстановлении микрокровотока на фоне снижения сопротивления сосудистой стенки при фотодинамическом воздействии последовательного двухволнового излучения.

При анализе динамики изменения ДхК было установлено его снижение на 3-и сутки в обеих группах животных. В контрольной группе значение ДхК было выше, чем в экспериментальной группе, что свидетельствовало об уменьшении на 3-и послеоперационные сутки давления в микроциркуляторном русле после проведения фотодинамического воздействия последовательного двухволнового излучения, что на фоне сниженного ПМ говорило об отсутствии застойно-ишемических явлений в области раневой поверхности.

В дальнейшем ДхК регуляции тонуса сосудов возрастал к 14-м суткам в обеих группах относительно исходного состояния, причем в экспериментальной группе интенсивнее. Однако в экспериментальной группе ПМ в это же время приблизился к исходному значению, что указывало на работу венозного оттока из нутритивного русла.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Интерпретация / научная значимость

В последнее десятилетие активное развитие в практической медицине получил малоинвазивный метод ФДТ. Механизм ее действия основан на образовании синглетного кислорода, который, являясь сильным окислителем с коротким временем жизни, производит разрушающее действие на окружающие мембранные структуры, об-

уславливая производимый локальный цитотоксический эффект. Модифицируя параметры протокола фотодинамического воздействия, в частности изменяя плотность энергии и мощности, используя нестандартные длины волн в качестве комплементарного светового воздействия, представляется возможным получить иной результат, а именно перенаправить производимый разрушительный эффект фотодинамического воздействия в направлении созидания.

### Ограничения исследования

Ограничений не было.

### Обобщаемость/экстраполяция

Двухволновая ФДТ оказывает активное влияние на функциональное состояние микроциркуляторного русла тканей раневой поверхности, которое выражается в изменении составляющих ЛДФ-граммы: ПМ и ПШ, активных (ЭЗКТ, НТ и МТ) и пассивных (ДхК и СсК) факторов контроля микроциркуляции.

На 3-и сутки исследования фотодинамическое воздействие последовательного комбинированного двухволнового излучения обуславливало снижение роли МТ в регуляции тонуса сосудов с повышением ЭЗКТ и НТ в тканях у животных, что отражало усиление роли шунтирования в обеспечении микрокровотока. Также происходило снижение ДхК тонуса сосудов, в результате чего на фоне снижения ПМ отсутствовали застойные явления в микроциркуляторном русле.

Снижение ПМ в контрольной группе на 7-е сутки исследования указывало на депрессивное состояние микрокровотока в тканях раневой поверхности в ответ на посттравматическое воспаление. В экспериментальной группе, наоборот, наблюдалось увеличение ПМ. А. К. Мартусевич и соавт. (2015) связывают данное явление, наблюдаемое в экспериментальной группе животных, с резким локальным увеличением концентрации в тканях активных форм кислорода [32]. Однако в нашей предыдущей работе по изучению окислительно-восстановительного потенциала тканей раневой поверхности слизистой оболочки полости рта подобной динамики при однократном фотодинамическом воздействии последовательного комбинированного двухволнового излучения установлено не было [33]. В гомогенатах тканей на 7-е сутки происходило снижение индекса I<sub>max</sub> и S, что свидетельствовало о меньшей интенсивности процессов свободнорадикального окисления ввиду снижения содержания свободных радикалов. Такая тенденция в изменении индексов согласно результатам данного экспериментального исследования способствует поддержанию объемного микрокровотока в тканях раневой поверхности слизистой оболочки полости рта.

Достижение ПМ исходного значения на 14-е сутки исследования свидетельствовало о положительном влиянии однократного фотодинамического воздействия последовательного двухволнового излучения на восстановление физиологического уровня перфузии объема новообразованной ткани, заключающееся в восстановлении притока и оттока крови посредством выраженного действия

НТ и МТ. Увеличение миогенного тонуса прекапилляров на фоне снижения периферического сопротивления артериол говорило об уменьшении сопротивления сосудистой стенки периферической сети сосудов и усилении кровотока по артериоло-венулярному шунту. Высокие значения ДхК и СсК определяли увеличение притока крови в микроциркуляторное русло на фоне полного восстановления регуляции венозного возврата крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе данных, полученных в результате экспериментального изучения влияния двухволновой ФДТ на функциональное состояние микроциркуляторного русла в тканях раневой поверхности слизистой оболочки полости рта, было установлено возрастание ПМ на 7-е сутки, отсутствие застойно-ишемических явлений и вос-

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. de Farias Gabriel A, Wagner VP, Correa C, Webber LP, Pilar EFS, Curra M, Carrard VC, Martins MAT, Martins MD. Photobiomodulation therapy modulates epigenetic events and NF-κB expression in oral epithelial wound healing. *Lasers Med. Sci.* 2019;34(7):1465–1472. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02745-0>
2. Швец О.В., Гайворонская Т.В., Есауленко Е.Е., Быкова Н.И. Оптимизация течения раневого процесса у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области. *Российский стоматологический журнал.* 2020;24(6):387–390. <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-6-387-390>  
Shvets OV, Gaivoronskaya TV, Esaulenko EE, Bykova NI Optimization of healing in patients with odontogenic phlegmon of the maxillofacial region. *Russian journal of dentistry.* 2020;24(6):387–390 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-6-387-390>
3. Oyama J, Fernandes Herculano Ramos-Milaré AC, Lopes Lera-Nonose DSS, Nesi-Reis V, Galhardo Demarchi I, Alessi Aristides SM, Juarez Vieira Teixeira J, Gomes Verznigassi Silveira T, Campana Lonardoni MV. Photodynamic therapy in wound healing in vivo: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;30:101682. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101682>
4. Трунин Д.А., Вырмаскин С.И., Афанасьев В.В. Опыт использования диодного лазера в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2021; 23(5): 85-91. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-85-91>  
Trunin DA, Vyrmaskin SI, Afanas'ev VV. Experience of using a diode laser in the combination therapy of inflammatory diseases. *Medical & Pharmaceutical Journal Pulse.* 2021;23(5):85–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-85-91>
5. Cotomacio CC, Calarga CC, Yshikawa BK, Arana-Chavez VE, Simões A. Wound healing process with different photobiomodulation therapy protocols to treat 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. *Arch Oral Biol.* 2021;131:105250. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105250>
6. Федюшкин В.В., Барышев А.Г., Пятаков С.Н., Гуменюк С.Е., Алуханян О.А., Бенсман В.М. Вакуумная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний мягких тканей: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2023;30(2):102–115. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-102-115>  
Fedyushkin VV, Baryshev AG, Pyatakov SN, Gumenyuk SE., Alukhanyan OA, Bensman VM. Vacuum therapy in complex treatment of purulent-necrotic diseases of soft tissues: clinical cases. *Kuban scientific medical bulletin.* 2023;30(2):102–115 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-102-115>
7. Cotomacio CC, Calarga CC, Yshikawa BK, Arana-Chavez VE, Simões A. Wound healing process with different photobiomodulation therapy protocols to treat 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. *Arch Oral Biol.* 2021;131:105250. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105250>
8. Галкина Е.С., Тараканова В.А., Грехов А.В. Дурново Е.А., Федоричев А.О. Проблемы реабилитации пациентов после реконструктивных операций на мягких тканях полости рта. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2020;8(4):609–616. <https://doi.org/10.23888/HMJ202084609-616>  
Galkina ES, Tarakanova VA, Grekhov AV. Durnovo EA, Fedorichev AO. Problems of rehabilitation after reconstructive operations on soft tissues of oral cavity. *Eruditio Juvenium.* 2020;8(4):609–616 (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/HMJ202084609-616>
9. Юлдашев А.Ю., Юлдашева И.А., Нугмонова У.Т., Эшбоев О.Х. Оптимизации репаративной регенерации костной ткани. *Stomatologiya.* 2020;1:12–15. <https://doi.org/10.34920/2091-5845-2020-03>  
Yuldashev AYU, Yuldasheva IA, Nugmonova UT, Eshboev OKh. Optimization of reparative regeneration of bone tissue. *Stomatologiya.* 2020;1:12–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.34920/2091-5845-2020-03>
10. Бойко Е.М., Долгалев А.А., Стоматов Д.В., Ивашкевич С.Г., Чагаров А.А., Мусаев М.Г., Эдшерашвили У.Б., Габриелян Н.Г. Перспективы применения коллагенсодержащих матриц в направленной тканевой регенерации. Обзор литературы. *Медицинский алфавит.* 2021;24:9–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-24-9-13>  
Boiko E.M., Dolgalev A.A., Stomatov DV., Ivashkevich S.G., Chagarov A.A., Musaev M.G., Edisherashvili U.B., Gabrielyan N.G. Prospects for the use of collagen-containing matrices in directed tissue regeneration. literature review. *Medical alphabet.* 2021;24:9–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-24-9-13>
11. Ашурко И.П., Тарасенко С.В., Есаян А.В., Галяс А.И., Кустова Ю.И. Сравнительный гистоморфометрический анализ мягких тканей, сформированных в области дентальных имплантатов после пересадки соединительнотканного трансплантата и коллагенового матрикса. *Российская стоматология.* 2022;15(2):22–30. <https://doi.org/10.17116/rosstomat20221502122>  
Ashurko IP, Tarasenko SV, Esayan AV, Galyas AI, Kustova YuI. Comparative histomorphometric analysis of peri-implant soft tissue formed after the augmentation with connective tissue graft and collagen matrix. *Rossiiskaya stomatologiya.* 2022;15(2):22–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosstomat20221502122>
12. Клиновская А.С., Базикян Э.А., Киоса О.С., Чунихин А.А., Иванова А.О. Влияние D-гормона на процессы регенерации в челюстно-лицевой области. *Российская стоматология.* 2022;15(1):56–57. <https://doi.org/10.17116/rosstomat20221501125>  
Klinovskaya AS, Bazikyan EA, Kiosya OS, Chunikhin AA, Ivanova AO. The effect of d-hormone on regeneration processes in the maxillofacial region. *Rossiiskaya Stomatologiya.* 2022;15(1):56–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosstomat20221501125>
13. Рябова Д.А., Орлинская Н.Ю., Цыбусов С.Н., Хомутичкина Н.Е., Лапшин Р.Д., Дурново Е.А. Использование полимерной фосфолипидной матрицы для закрытия открытых ран на слизистой оболочке полости рта. *Современные технологии в медицине.* 2016;8(1):55–63. <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.08>

- Ryabova DA, Orlinskaya NYu, Cybusov SN, Homutinnikova NE, Lapshin RD, Durnovo EA. The use of a polymer phospholipid matrix to close open wounds on the oral mucosa. *Modern technologies in medicine*. 2016;8(1):55–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.08>
14. Thoma DS, Naenni N, Figuero E, Hämmerle CHF, Schwarz F, Jung RE, Sanz-Sánchez I. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29 Suppl 15:32–49. <https://doi.org/10.1111/clr.13114>. PMID: 29498129
  15. Patel AS, Patel SA, Fulzele PR, Mohod SC, Chandak M, Patel SS. Evaluation of the Role of Propolis and a New Herbal Ointment in Promoting Healing of Traumatic Oral Ulcers: An Animal Experimental Study. *Contemp Clin Dent*. 2020;11(2):121–125. [https://doi.org/10.4103/ccd.ccd\\_128\\_19](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_128_19)
  16. Roh JL, Jang H, Lee J, Kim EH, Shin D. Promotion of oral surgical wound healing using autologous mucosal cell sheets. *Oral Oncol*. 2017;69:84–91. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.04.012>
  17. Липницкий Е.М., Леонтьев А.В., Николаева Е.А. Диагностика состояния микроциркуляторного русла в области межжидкостной анастомоза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;2:78–81. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201902178>  
Lipnitskii EM, Leontyev AV, Nikolaeva EA. Diagnosis of microcirculation features in intestinal anastomosis to prevent its failure. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;2:78–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201902178>
  18. Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YuA, Balashova NV, Kulikov AV. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):279–285. <https://doi.org/10.14341/DM8014>
  19. Давидян О.М., Даврешян Г.К., Коджакова Ф.Р., Терехов М.С., Худойназаров А.А., Кртыан А.С., Потеев И.Н. Оценка микроциркуляции тканей пародонта у детей с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии. *Эндодонтия Today*. 2020;18(1):70–73. <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2020-18-1-70-73>  
Davidyan OM, Davreshyan GK, Kodzhakova FR, Terekhov MS, Khudoinazarov AA., Krtyan AS, Poteev IN. Assessment of microcirculation of intact periodontal tissues in children using laser doppler flowmetry. *Endodontiya Today*. 2020;18(1):70–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2020-18-1-70-73>
  20. Юсупова А.Ф., Герасимова Л.П., Усманова И.Н., Гадиуллин А.М. Мониторинг состояния микроциркуляции слизистой оболочки в области переходной складки зубов с хроническим апикальным периодонтитом в динамике комплексного эндодонтического лечения. *Проблемы стоматологии*. 2019;15(3):75–81. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-3-75-81>  
Yusupova AF, Gerasimova LP, Usmanova IN, Gadiullin AM. Monitoring of the microcirculation of the mucous membrane condition in the transitory fold of teeth with chronic apical periodontitis in the dynamics of complex endodontic treatment. *Actual Problems In Dentistry*. 2019;15(3):75–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-3-75-81>
  21. Тарасенко С.В., Кречина Е.К., Загорский С.В. Состояние микрогемодинамики и оксигенации в слизистой оболочке альвеолярного гребня после контурной пластики десны при дентальной имплантации. *Стоматология*. 2020;99(5):46–49. <https://doi.org/10.17116/stomat20209905146>  
Tarasenko SV, Krechina EK, Zagorskij SV. The state of microhemodynamics and oxygenation in the mucous membrane of the alveolar ridge after gingival contouring during dental implantation. *Stomatology*. 2020;99(5):46–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat20209905146>
  22. Юрова Ю.В., Зиновьев Е.В., Крылов К.М., Солошенко В.В. Перспективы применения лазерной доплеровской флоуметрии в диагностике ожоговой травмы на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2019;20(4):33–36. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2019-20-4-33-36>  
Yurova YuV, Zinov'ev EV, Krylov KM, Soloshenko VV. Perspectives of use laser doppler flowmetry for accurate determination of degree of a burn at prehospital stage. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch'*. 2019;20(4):33–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2019-20-4-33-36>
  23. Григорьева Т.С., Безруков С.Г., Каладзе К.Н. Влияние постковидных гемодинамических расстройств на заживление послеоперационных ран в челюстно-лицевой области по результатам лазерной доплеровской флоуметрии. *Медицинский алфавит*. 2022;(22):45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-22-45-49>  
Grigoreva TS, Bezrukov SG, Kaladze KN. Influence of post-covid hemodynamic disorders on postoperative wound healing process in the maxillo-facial region by laser doppler flowmetry. *Medical Alphabet*. 2022;(22):45–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-22-45-49>
  24. Бочкова Н.В., Холупова Л.С., Юрченко Д.О. Опыт применения нового методологического подхода к фотодинамической терапии в косметологии. *Медицинский алфавит*. 2019;2(26):25–28. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26\(401\)-25-28](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-25-28)  
Bochkova NV, Kholupova LS, Yurchenko DO. Experience in applying new methodological approach to photodynamic therapy in cosmetology. *Medical Alphabet*. 2019;2(26):25–28 (In Russ.). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26\(401\)-25-28](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-25-28)
  25. Kurakina D, Khilov A, Shakhova M, Orlinskaya N, Sergeeva E, Mellner A, Turchin I, Kirillin M. Comparative analysis of single- and dual-wavelength photodynamic therapy regimes with chlorin-based photosensitizers: animal study. *J Biomed Opt*. 2019;25(6):1–17. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.6.063804>
  26. Бейманова М.А., Петунина В.В., Шилов Б.В., Белхароева Р.Х. Сравнительный анализ эффективности фотодинамической терапии при инволюционных изменениях кожи в монотерапии и в комбинации с фотосенсибилизирующими средствами на основе хлорина Е6. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(6):126–132. <https://doi.org/10.17116/klinderma20210061126>  
Beimanova MA, Petunina VV, Shilov BV, Belkharoeva RKh. Comparative efficacy analysis of photodynamic therapy for involution skin changes in monotherapy and in combination with photosensitizing agents based on chlorine E6. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venereologiya*. 2021;20(6):126–132 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma20210061126>
  27. Motamedifar M, Tanideh N, Mardani M, Daneshvar B, Hadadi M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy using indocyanine green in experimentally induced intraoral ulcers in rats. *Photodermatol Photomed Photomed*. 2021;37(2):115–122. <https://doi.org/10.1111/phpp.12618>
  28. Mogensen M, Hendel K, Ung V, Wenande E, Togsverdt-Bo K, Forman JL, Haedersdal M. Assessing Light and Energy-Based Therapy by Optical Coherence Tomography and Reflectance Confocal Microscopy: A Randomized Trial of Photoaged Skin. *Dermatology*. 2022;238(3):422–429. <https://doi.org/10.1159/000517960>
  29. Iglesias-Bartolome R, Uchiyama A, Molinolo AA, Abusleme L, Brooks SR, Callejas-Valera JL, Edwards D, Doci C, Asselin-Labat ML, Onaitis MW, Moutsopoulos NM, Gutkind JS, Morasso MI. Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing. *Sci Transl Med*. 2018;10(451):eaap8798. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8798>
  30. Nikoloudaki G, Creber K, Hamilton DW. Wound healing and fibrosis: a contrasting role for periostin in skin and the oral mucosa. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;318(6):C1065–C1077. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00035.2020>
  31. Дурново Е.А., Контрощикова К.Н., Шахова М.А., Соловьева А.Г., Тараканова В.А., Галкина Е.С. Окислительно-восстановительный потенциал тканей раневой поверхности слизистой оболочки полости рта при фотодинамическом воздействии. *Стоматология*. 2021;100(4):7–15. <https://doi.org/10.17116/stomat20211000417>  
Durnovo EA, Kontorshhikova KN, Shakhova MA, Soloveva AG, Tarakanova VA, Galkina ES. Oxidation-reduction potential of tissues of the oral mucosal wound surface under the photodynamic action. *Stomatologiya*. 2021;100(4):7–15 (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/stomat20211000417>
  32. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Ковалева Л.К., Перетягин П.В., Лучникова Е.В. Некоторые особенности ответа организма на локальное введение активных форм кислорода. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;4:33. <https://doi.org/10.12737/16775>  
Martusevich AK, Peretyagin SP, Kovaleva LK, Peretyagin PV, Luchnikova EV. Some features of organism response on local administration of reactive oxygen species. *Journal of new medical technologies*. 2015;4:33 (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/16775>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Дурново Евгения Александровна** — профессор, доктор медицинских наук; директор Института стоматологии, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0001-5511-4759>

**Тараканова Валентина Александровна** — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0003-0115-9390>

**Шахова Мария Андреевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Evgeniya A. Durnovo** — Professor, Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Dentistry, Head of the department oral and maxillofacial surgery, Privolzhsky Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5511-4759>

**Valentina A. Tarakanova** — Assistant of the department oral and maxillofacial surgery, Privolzhsky Research Medical University

<https://orcid.org/0000-0003-0115-9390>

**Mariya A. Shakhova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the department of ear, throat and nose diseases, Privolzhsky Research Medical University

<https://orcid.org/0000-0002-5377-8858>

«Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0002-5377-8858>

**Перетягин Петр Владимирович** — младший научный сотрудник отдела физико-химических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории Института фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0003-0707-892X>

**Дурново Софья Андреевна** — клинический ординатор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

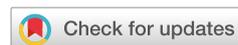
<https://orcid.org/0009-0001-0970-5029>

**Petr V. Peretyagin** — Junior Researcher of the Department of Physico-Chemical Research of the Central Research Institute of Fundamental Medicine, Privolzhsky Research Medical University

<https://orcid.org/0000-0003-0707-892X>

**Sof'ya A. Durnovo** — Clinical resident of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery Privolzhsky Research Medical University

<https://orcid.org/0009-0001-0970-5029>



## Оценка эффективности использования оригинальных конструкций имедиат-протезов после множественного удаления зубов: клинические случаи

А.В. Гуськов, С.А. Машутин, А.А. Олейников, М.К. Зайнутдинов, Е.А. Клименко, Л.С. Торопова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Реабилитация пациентов с хроническими заболеваниями пародонта, приводящими к множественной утрате зубов, может проводиться при помощи метода имедиат-протезирования, однако вероятность развития атрофии тканей протезного ложа под нефизиологической нагрузкой съемными ортопедическими конструкциями накладывает особые требования к их конструктивным особенностям. **Описание клинических случаев.** На базе стоматологической поликлиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено лечение двух пациентов, нуждавшихся в стоматологическом хирургическом и ортопедическом лечении по поводу диагноза «хронический генерализованный пародонтит». Для лечения пациента А. были применены имедиат-протезы, изготовленные с помощью аддитивных технологий, с оригинальной конструкцией резервуара для лекарственного средства. Для лечения пациента Б. использовались имедиат-протезы, имеющие базисы из акриловой пластмассы с кольцом из эластичного полимера по замыкающим границам, снабженные резервуаром для лекарственного средства из полиметилметакрилата. Пациентам было проведено удаление зубов с непосредственным наложением протезов. Пациенты наблюдались 21 сутки. Критериями эффективности лечения были приняты: визуально-пальпаторный контроль зон удалений с планиметрической оценкой размеров ран, оценка микроциркуляции в области удалений, контроль сохранности лекарственного препарата в резервуарах протезов. **Заключение.** Исходя из результатов наблюдений на этапах ортопедического лечения было установлено, что при применении имедиат-протезов, изготовленных с помощью технологий 3D-моделирования и печати, достигался нормальный ход заживления после удаления зубов с нормализацией микроциркуляторных параметров в области операционных ран. При применении комбинированных конструкций протезов заживление послеоперационных ран также протекало благоприятно, однако отмечались застойные явления в микроциркуляторном русле.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** заболевания пародонта, множественное удаление зубов, ортопедическое вмешательство, съемные имедиат-протезы, дизайн ортопедических протезов, трехмерная цифровая модель, акрилаты, акриловая смола

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Гуськов А. В., Машутин С. А., Олейников А. А., Зайнутдинов М. К., Клименко Е. А., Торопова Л. С. Оценка эффективности использования оригинальных конструкций имедиат-протезов после множественного удаления зубов: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30 (4): 96–109. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-96-109>

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ:** от пациентов получены письменные информированные добровольные согласия на участие в исследовании, публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания пациентом А. — 06.07.2022, пациентом Б. — 19.07.2022 г.). Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, Рязанская область, г. Рязань, Высоковольтная ул., д. 9), протокол № 3 от 11.10.2021.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** А. В. Гуськов, С. А. Машутин, А. А. Олейников, М. К. Зайнутдинов, Е. А. Клименко, Л. С. Торопова — разработка концепции и дизайна исследования; А. В. Гуськов, С. А. Машутин, А. А. Олейников — проведение исследований, в частности, проведение хирургического и ортопедического лечения, анализ и интерпретация полученных данных; А. В. Гуськов, М. К. Зайнутдинов, Е. А. Клименко, Л. С. Торопова — анализ и интерпретация результатов; А. А. Олейников, М. К. Зайнутдинов, Е. А. Клименко, Л. С. Торопова — обзор литературы; А. А. Олейников — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А. В. Гуськов, С. А. Машутин, М. К. Зайнутдинов, Е. А. Клименко, Л. С. Торопова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Олейников Александр Александрович; e-mail: bandprod@yandex.ru; ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия

Получена: 12.01.2023 / Получена после доработки: 23.05.2023 / Принята к публикации: 27.06.2023

## Evaluating the Effectiveness of the Original Designs of Immediate-Prostheses after Multiple Tooth Extraction: Clinical Cases

Aleksandr V. Gus'kov, Sergei A. Mashutin, Aleksandr A. Oleinikov, Mikail K. Zainutdinov, Evgeniya A. Klimenko, Lyudmila S. Toropova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Vysokovolt'naya str., 9, Ryazan, 390026, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Rehabilitation of patients with chronic periodontal diseases leading to multiple tooth loss can be carried out using the method of immediate prosthetics. However, the likelihood of atrophy of denture-supporting tissues under non-physiological load with removable dental prostheses imposes special requirements for their design features. **Case description.** Two patients seeking for dental surgical and prosthetic treatment for the diagnosis of chronic generalized periodontitis were treated in the dental clinic of Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov. Patient A. was mounted immediate prostheses made using additive technologies with the original design of the drug reservoir. Patient B. was mounted immediate prostheses with bases made of acrylic plastic, border ring of elastic polymer, and a drug reservoir made of polymethyl methacrylate. Patients underwent tooth extraction with immediate prosthetics. Patients were followed for 21 days. Criteria for the effectiveness of treatment included visual and palpatory control of extraction sites with a planimetric wound size analysis, assessment of microcirculation at the extraction site, control of the drug persistence in the reservoirs of prostheses. **Conclusion.** The observations at the stages of prosthodontic treatment revealed that immediate prostheses made with the help of 3D modeling and printing technologies resulted in a normal course of healing after tooth extraction with the normalization of microcirculatory parameters at the surgical wound sites. When using combined prosthetic structures, healing of postoperative wounds also proceeded favorably, however, congestion in the microcirculatory system was noted.

**KEYWORDS:** periodontal diseases, multiple tooth extraction, prosthetic intervention, removable immediate prostheses, dental prosthesis design, 3D digital model, acrylates, acrylic resin

**FOR CITATION:** Gus'kov A.V., Mashutin S.A., Oleinikov A.A., Zainutdinov M.K., Klimenko E.A., Toropova L.S. Evaluating the effectiveness of the original designs of immediate-prostheses after multiple tooth extraction: clinical cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30 (4): 96–109. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-96-109>

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

**FUNDING.** The authors declare that no funding was received for this study.

**INFORMED CONSENT:** Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study for the participation in the study, the publication of a description of clinical cases and the publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (date of signing: patient A. — 06.07.2022, patient B. — 19.07.2022). The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Vysokovolt'naya str., 9, Ryazan, 390026, Russia), Minutes No. 3 of October 11, 2021.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** A.V. Gus'kov, S.A. Mashutin, A.A. Oleinikov, M.K. Zainutdinov, E.A. Klimenko, L.S. Toropova — concept statement and contribution to the scientific layout; A.V. Gus'kov, S.A. Mashutin, A.A. Oleinikov — conducting research, in particular, conducting surgical and prosthodontic treatment, analysis and interpretation of the results; A.V. Gus'kov, M.K. Zainutdinov, E.A. Klimenko, L.S. Toropova — analysis and interpretation of the results; A.A. Oleinikov, M.K. Zainutdinov, E.A. Klimenko, L.S. Toropova — literature review; A.A. Oleinikov — drafting the manuscript and preparing its final version; A.V. Gus'kov, S.A. Mashutin, M.K. Zainutdinov, E.A. Klimenko, L.S. Toropova — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Aleksandr A. Oleinikov; e-mail: bandprod@yandex.ru; Vysokovolt'naya str., 9, Ryazan, 390026, Russia

**Received:** 12.01.2023 / **Revised:** 23.05.2023 / **Accepted:** 27.06.2023

### ВВЕДЕНИЕ

Применение непосредственных и формирующих пластичных протезов на различных сроках заживления ран после удаления зубов оправдано с точки зрения дальнейшего создания необходимых буферных свойств протезного ложа [1]. Кроме этого, имедиат-протезы в ряде случаев решают важные задачи реабилитации больных при наличии следующих показаний: удаление последних зубов на челюсти, удаление с потерей последней пары антагонистов и формированием нефиксированного прикуса или концевых дефектов зубных рядов, множественное одномоментное удаление, необходимость немедленного восстановления жевательной, речевой функции и эстетики. Однако вероятность возникновения атрофии альвеолярного отростка при возникновении нефизиологической на-

грузки и неравномерном распределении давления под действием базиса протеза на подлежащие формирующиеся после операции ткани накладывает определенные требования к конструктивным особенностям имедиат-протезов, которые заключаются в распределении жевательного давления на интактные зоны протезного ложа и снижении избыточной функциональной нагрузки на зону заживления [2]. Решением данной задачи может являться формирование оптимального дизайна базиса имедиат-протеза, способного в меньшей степени оказывать давление на поврежденные или истонченные мягкие ткани и подлежащую костную основу альвеолярного отростка. Кроме предупреждения атрофии важными условиями для поддержания функционального баланса зубочелюстной системы в послеоперационном периоде являются сохранение

межальвеолярной высоты, исключение функциональной перегрузки оставшихся зубов, сохранение координации антагонизирующих и синергирующих жевательных мышц.

В настоящее время для изготовления съёмных протезов и, в частности, имediat-протезов активно применяются технологии 3D-моделирования и печати [3]. С помощью данных технологий виртуальные модели челюстей могут быть обработаны по аналогии с реальными гипсовыми моделями. При этом программное обеспечение даёт доступ к широкому функционалу и набору инструментов, с помощью которых проводится точная и детальная работа непосредственно в зонах планируемого хирургического вмешательства. Большинство технологий для аддитивного производства протезных конструкций основано на использовании фотополимерной смолы, послойно отверждаемой в процессе печати на 3D-принтере. Такие смолы имеют основу в виде мономера на основе акриловых эфиров и используются для печати на всех лазерных и DLP-принтерах [4]. Это повышает точность изготовления протезных конструкций, значительно сокращает технологические дефекты изделий, исключает ошибки, связанные с человеческим фактором, а также ускоряет процесс изготовления протеза в сравнении с традиционным методом [5, 6]. Также эффективным вариантом функциональной разгрузки раневой поверхности при имediat-протезировании является применение двуслойных базисов протезов, предусматривающих применение мягких подкладок из эластичных полимеров. Данные подходы к имediat-протезированию могут являться методом выбора при раннем ортопедическом лечении.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

#### Информация о пациенте

Пациент А., мужчина 54 лет, обратился в июле 2022 года в стоматологическую поликлинику федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России) с жалобами на подвижность мостовидных протезов на верхней и нижней челюсти, болезненность десны в области мостовидных протезов, частичное отсутствие зубов, затрудненное пережевывание пищи.

*Анамнез заболевания.* Со слов пациента, последний год периодически наблюдал кровоточивость десны, особен-

но при чистке зубов и приеме пищи, в частности твердой и кислой, отмечал неприятный запах из полости рта и зуд десен, были периоды воспаления десен, в последний год участились, со слов пациента, не реже одного раза в месяц. Пользовался зубочистками, после чего часто десна кровоточила. Зубы терял в течение жизни вследствие осложнений кариеса и хронического пародонтита и несвоевременного лечения. Зубная формула пациента отображена в таблице 1.

*Анамнез жизни.* Сопутствующих общесоматических заболеваний в состоянии декомпенсации не отмечено. На протяжении многих лет пациент имеет склонность к злоупотреблению курением, со слов пациента, употребляет около 10–15 сигарет в день.

*Аллергологический анамнез.* Со слов пациента, лекарственной и бытовой аллергии не отмечает.

*Наследственный анамнез.* Со слов пациента, не отягощен.

#### Физикальная диагностика

*Объективно:* установлен мостовидный протез на верхней челюсти протяженностью 1.3–2.6, на нижней челюсти мостовидные протезы 3.3–3.5, 4.3–4.5, краевое прилегание коронок протезов на всех опорных зубах нарушено, в пришеечной области опорных зубов генерализованная цианотичность слизистой оболочки десневого края, межзубных сосочков, изменение конфигурации десневых сосочков, в отдельных участках истончение слизистой десневого края и деформация десны с образованием пародонтальных карманов глубиной более 3 мм в области сохранившихся зубов. Обильные наддесневые и поддесневые зубные отложения. Оголение более 1/3 поверхности корней и II степень патологической подвижности всех зубов. При зондировании выявляется кровоточивость десны, десна сохраняет блеск после высушивания, конфигурация десневого желобка изменена. Пальпация десны безболезненная. Перкуссия всех опорных зубов безболезненная.

#### Предварительный диагноз

После объективного осмотра и рентгенологического обследования пациенту на момент начала лечения поставлен диагноз «хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени» на верхней и нижней челюстях, частичное отсутствие зубов на верхней челюсти по I классу Кеннеди, частичное отсутствие зубов на нижней челюсти по 1-му подклассу I класса по Кеннеди.

Таблица 1. Зубная формула пациента А.

Table 1. Patient A.: dental formula

О	О	О	О	О	АШ К	АШ К	И	АШ К	И	АШ К	И	АШ К	АШ К	О	О
1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
О	О	О	К АШ	К АШ	К АШ	О	О	О	О	К АШ	К АШ	К АШ	О	О	О

*Примечание:* таблица составлена авторами. Сокращения: АШ — третья степень подвижность (пародонтит); И — искусственный; К — коронка; О — отсутствует.

*Note:* compiled by the authors. Abbreviations: АШ — mobility of degree 1 (periodontitis); И — artificial; К — crown; О — absent.

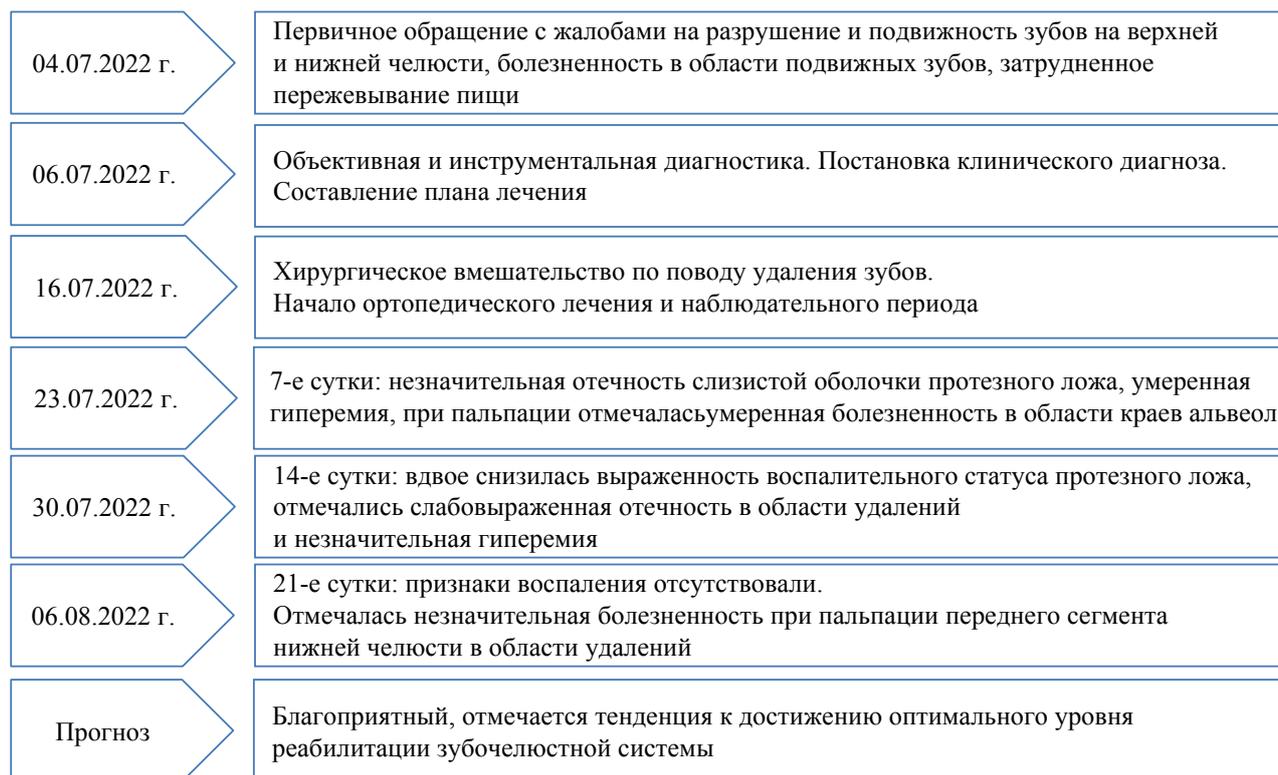


Рис. 1. Временная шкала диагностики и лечения пациента А.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям, разработанным международными организациями в области здравоохранения для клинических случаев).

Fig. 1. Patient A.: diagnosis and treatment timeline, key events and prognosis

Note: schematic diagram of the timeline was performed by the authors (according to the recommendations developed by international health organizations for clinical cases).

## Временная шкала

Хронологические события развития заболевания и этапы лечения пациента А. представлены на рисунке 1.

## Диагностические процедуры

**Инструментальные исследования.** По данным ортопантомографии, выполненной 06.07.2022 г. в стоматоло-

гической поликлинике ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, на рентгеновском аппарате «Planmeca Promax 3D» (Planmeca, Финляндия), выявлялся смешанный неравномерный тип деструкции костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти (рис. 2А) и альвеолярной части нижней челюсти, достигающий в области отдельных зубов 1/2 длины корня (рис. 2Б).

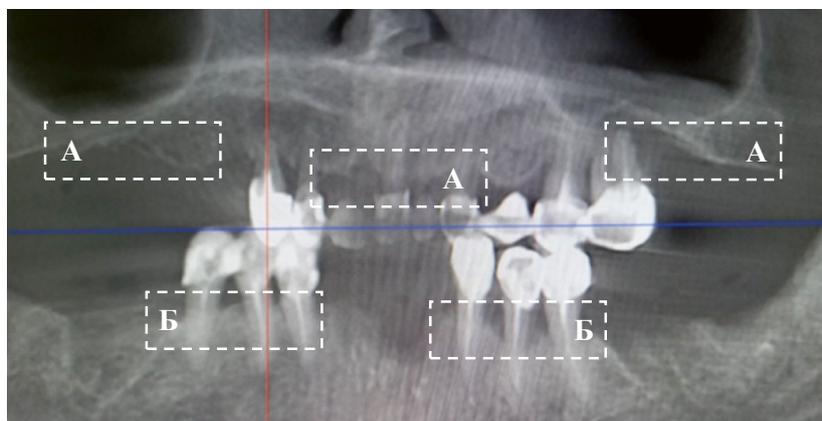


Рис. 2. «Реформат» — реконструкция КЛКТ в виде ортопантомограммы пациента А

Примечание: фотография выполнена авторами; пояснения к обозначениям в тексте.

Fig. 2. “Reformat” — reconstruction of CBCT in the form of an orthopantomogram of patient A

Note: photo was taken by the authors; explanations to the designations are in the text.

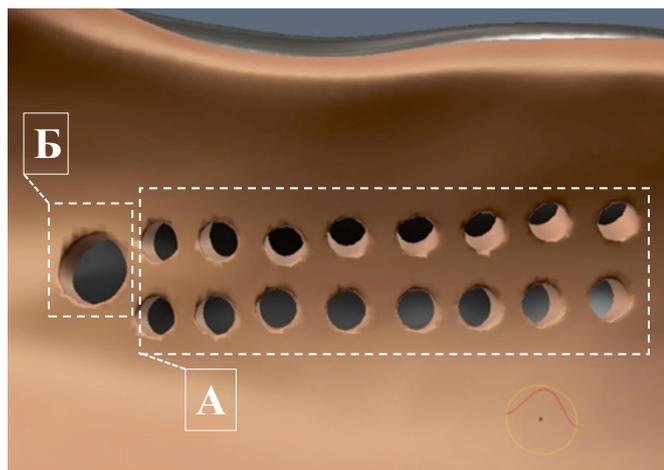


Рис. 3. 3D-модель резервуара для лекарственного средства в виртуальном базисе имедиат-протеза. А — отверстия, предназначенные для выведения лекарственного препарата; Б — резервуар для внесения лекарственного препарата

*Примечание: рисунок выполнен авторами.*

Fig. 3. 3D model of the drug reservoir in the virtual basis of the immediate prosthesis. A — holes for the drug to be released; Б — reservoir to be filled with the drug

*Note: performed by the authors.*

### Клинический диагноз

Исходя из проведенных исследований были установлены диагнозы по МКБ-10: K05.3 — хронический пародонтит зубов 1.3, 1.2, 2.1, 2.3, 2.5, 2.6, 3.3, 3.4, 3.5, 4.3, 4.4, 4.5, K08.1 — потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни на верхней и нижней челюстях.

Клинические диагнозы: хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени на верхней и нижней челюстях, частичное отсутствие зубов на верхней челюсти по 1-му классу Кеннеди, частичное отсутствие зубов на нижней челюсти по 1-му подклассу I класса по Кеннеди.

### Дифференциальная диагностика

Не проводилась, так как данные анамнеза, жалоб, визуального и рентгенологического исследований, определение степени патологической подвижности зубов, исследование пародонтальных карманов полностью указывали на хронический пародонтит и частичное отсутствие зубов.

### Медицинские вмешательства

Составлен план комплексного лечения, включающий снятие мостовидных протезов с верхней и нижней челюстей, удаление всех зубов и фиксацию заранее изготовленного имедиат-протеза.

Для лечения пациента А. был применен оригинальный вариант конструкции имедиат-протеза, изготовленной с применением 3D-моделирования и аддитивных технологий<sup>1</sup>.

Особенностью данного протеза являлось создание в его базисе специального резервуара для пролонгированного

действия лекарственного средства в виде мази или геля, способствующего заживлению ран при местном применении в стоматологии, в том числе после хирургических вмешательств. Резервуар характеризуется тем, что представляет собой полое пространство внутри базиса со стороны, обращенной к послеоперационной области, и имеет отверстия, которые предназначены для выделения лекарственного средства из полости резервуара на поверхность раны, обладающие следующими характеристиками (рис. 3): множественные отверстия диаметром 1 мм, количество которых зависит от величины предполагаемого раневого дефекта, расположенные друг от друга на расстоянии 1 мм и предназначенные для выделения лекарственного препарата из резервуара на раневую поверхность; одно отверстие диаметром 2 мм, предназначенное для внесения лекарственного препарата в резервуар.

Благодаря созданию данной особенности лекарственное вещество действует пролонгировано, объем резервуара проектируется в зависимости от объема раневого дефекта. Поверхность резервуара, обращенная к ране, имеет вогнутую форму, что позволяет снизить компрессию базиса на послеоперационную область и создать возможность для равномерного выделения лекарственного препарата из резервуара, при этом границы базиса протеза полностью перекрывают послеоперационную область.

Алгоритм изготовления имедиат-протезов на верхнюю и нижнюю челюсти заключался в следующем: до оперативного вмешательства были получены оттиски челюстей альгинатной оттисковой массой «Hydrogum 5» (Zhermack, Италия), по которым были изготовлены модели из гипса IV класса. Было определено центральное соотношение челюстей при помощи восковых валиков на жестких акриловых базисах с применением «Гнатометра М» (Ivoclar Vivadent, Германия) для дальнейшей настройки виртуального артикулятора по индивидуальным параметрам. Модели, как в отдельности, так и в положении центрального соотношения, сканировались на стоматологическом лабораторном сканере «Ceramill Map 300» (AmannGirrbach, Австрия). На основании 3D-скана создавались STL-файлы. Дальнейшая обработка 3D-сканов челюстей в формате STL проводилась на персональном компьютере в программе «Exocad» (exocad GmbH, Германия). В представленной программе виртуальные модели челюстей обрабатывались по аналогии с реальными гипсовыми моделями, удаляемые зубы вырезались с поверхности 3D-моделей. Также было проведено моделирование контуров будущего рельефа протезного ложа в послеоперационной области. После подготовки моделей было проведено моделирование базисов имедиат-протезов с созданием резервуаров для лекарственного препарата. Окончательное моделирование дизайна протезов и виртуальная постановка зубов были проведены в виртуальном артикуляторе в программной среде «Exocad».

Для 3D-печати имедиат-протезов использовался LCD/DLP принтер открытого типа «Carima Dental 3D Printer» (CARIMACo., Ltd., Корея), имеющий толщину

<sup>1</sup> Приоритет заявки на патент РФ № 2022132282/14 от 09.12.2022 г.

слоя 25  $\mu\text{m}$  и точность печати 30  $\mu\text{m}$ . Для аддитивного изготовления протезов использовалась специализированная фотополимерная смола для медицинских изделий производства компании «HARZ Labs» (Россия), предназначенная для временных съемных пластиночных протезов. После 3D-печати изделия подвергались постобработке по рекомендованному производителем протоколу путем их внесения в ультразвуковую ванну с изопропиловым спиртом 2 раза по 3 минуты, дополнительного засвечивания в ультрафиолетовой камере в течение 30 минут.

После изготовления протезов пациент согласно плану лечения был направлен на снятие мостовидных протезов с верхней и нижней челюстей и удаление зубов 1.3, 1.2, 2.1, 2.3, 2.5, 2.6, 3.3, 3.4, 3.5, 4.3, 4.4, 4.5.

Мостовидные протезы на верхней челюсти снимались путем продольного распиливания коронок опорных зубов твердосплавным бором турбинного наконечника с водяным охлаждением с последующим извлечением протезов. После снятия конструкций пациент направлялся в хирургический кабинет. Операцию удаления проводили в амбулаторных условиях хирургического кабинета. В связи с высокой степенью подвижности всех зубов на верхней челюсти было принято решение об одномоментном их удалении и наложении имедиат-протеза на верхнюю челюсть в течение 30 минут после операции. Удаление на верхней челюсти проводилось в объеме 6 зубов под местной проводниковой анестезией с использованием анестетика, содержащего 4% раствор артикаина + эпинефрина в разведении 1:200 000. Удаление проводилось по стандартным хирургическим протоколам.

Перед началом операции была проведена проводниковая анестезия на верхней челюсти с ожиданием действия анестетика. После того как отмечали отсутствие болевой чувствительности в обоих сегментах челюсти, проводили отделение круговой связки от шейки каждого зуба с помощью хирургической гладилки начиная с последнего зуба первого сегмента челюсти. Удаление проводили поочередно, также начиная с последнего зуба в первом сегменте челюсти, использовали хирургические щипцы для работы в переднем и боковом отделах верхней челюсти. На каждый зуб при его удалении накладывали щипцы, продвигали, фиксировали щечками удаляемый зуб, проводили люксаию многокорневых зубов, ротацию однокорневых зубов, данные манипуляции совершались для каждого зуба отдельно, далее проводили тракцию удаляемых зубов. После извлечения каждого зуба стерильным марлевым тампоном сжимали края лунок, отмечали образование кровяного сгустка в каждой лунке.

Непосредственно после удаления зубов, отмечая сохранность кровяных сгустков в лунках, предварительно продезинфицированный имедиат-протез был припасован и наложен с контролем точности прилегания к поверхности протезного ложа верхней челюсти (рис. 4). Оценивали соответствие расположения резервуаров к области

хирургического вмешательства, проведена проверка окклюзионных контактов.

После наложения имедиат-протеза на верхнюю челюсть была назначена явка через 3 дня для снятия мостовидных протезов с нижней челюсти и удаления зубов с последующим наложением имедиат-протеза. Операция удаления на нижней челюсти также проводилась одномоментно в объеме 6 зубов в связи с их высокой подвижностью, осуществлялась аналогичным образом, как и на верхней.

После удаления на верхней и нижней челюсти пациенту был назначен ибупрофен 200 мг по 1 таблетке при боли, а также применение стоматологического геля с противомикробным, противовоспалительным и анальгезирующим действием, содержащего в 1 г холина салицилат 87,1 мг, цеталкония хлорид 0,1 мг. Гель рекомендовали применять 2 раза в сутки (утром и вечером) после еды.

Пациенту были даны рекомендации по пользованию протезами, обозначен режим ношения, временное снятие протезов было разрешено проводить для гигиенических процедур и при появлении болевых ощущений в области протезного ложа с дальнейшей незамедлительной явкой для коррекции. Также был объяснен принцип внесения лекарственного средства в виде стоматологического геля на второй день после удаления таким образом, чтобы резервуар протеза до избытка заполнялся препаратом через одиночное отверстие диаметром 2 мм при помощи стерильного шприца без иглы. Пациенту было назначено применение стоматологического геля с противомикробным, противовоспалительным и анальгезирующим действием, содержащего в 1 г холина салицилат 87,1 мг, цеталкония хлорид 0,1 мг. Гель рекомендовали применять 2 раза в сутки (утром и вечером) после еды. Так как резервуар представляет собой закрытое пространство и имеет сообщение с полостью рта только через отверстия в базисе для выделения лекарственного средства, то были даны рекомендации по его гигиене путем полного промывания и чистки один раз в сутки при помощи раствора хлоргексидина и зубной



Рис. 4. Имедиат-протез в полости рта пациента А.  
Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 4. Patient A.: immediat prosthesis in the oral cavity  
Note: photo taken by the authors.

Таблица 2. Показатели динамики заживления раны и сохранности лекарственного препарата под протезами у пациента

Table 2. Patient A.: dynamics of wound healing and drug persistence under the prostheses

Визуально-пальпаторный контроль (выраженность признаков по шкале от – до +++)	Дни наблюдений		
	7	14	21
Отечность	+	+	-
Гиперемия	+++	++	-
Болезненность	++	+	-
Планиметрическая динамика заживления ран 1.3, 2.3, 3.3, 4.3 (мм)	13,8	7,7	4,3
Среднее значение ЛДФ в области 1.3, 3.3 (норма 18,4 усл. ед.)	29,3	24,5	19,1
Дневная сохранность лекарственного средства (баллы)	4	4	-

Примечание: таблица заполнена авторами. Сокращение: ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия.

Note: filled in by the authors. Abbreviations: ЛДФ — laser Doppler flowmetry.

щетки, после чего протез необходимо было полностью промывать под теплой проточной водой.

### Динамика и исходы

Оценка динамики лечения проводилась по следующим показателям: визуально-пальпаторный объективный контроль зон хирургического вмешательства на 7, 14, 21-е сутки ортопедического лечения; планиметрическая оценка размеров послеоперационных ран: просвет альвеол удаленных зубов 1.3, 2.3, 3.3, 4.3 измерялся с помощью штангенциркуля по мезиодистальной длине относительно альвеолярного гребня на 7, 14, 21-е сутки ортопедического лечения. Полученные значения измерений суммировались с получением общего показателя, измеряемого в мм. Лунки удаленных зубов заживали под поверхностью имедиат-протеза, ушивание не проводилось; была оценка микроциркуляции в области протезного ложа с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на 7, 14, 21-е сутки ортопедического лечения: запись ЛДФ-граммы проводилась посредством позиционирования рабочей части лазерного анализатора тканевого кровотока ЛАКК-ОП (НПП «Лазма», Россия) на слизистой оболочке в области удаленных зубов 1.3, 3.3 и длилась до 60 секунд. Далее осуществлялся автоматический расчет данных в программном обеспечении анализатора для персонального компьютера по следующей общепринятой формуле: ПМ (параметр микроциркуляции в усл. ед.) = константа × число эритроцитов × средняя скорость движения эритроцитов [7]. Проводился опрос пациента на 7-е и 14-е сутки лечения о результатах самостоятельного наблюдения за сохранностью лекарственного средства в резервуаре в течение дня при использовании протеза по 5-балльной шкале, где сохранность препарата варьировалась от полного вымывания (1) до сохранности половины препарата в пределах резервуара (5).

После оценки результатов лечения, представленных в таблице 2, были сформулированы исходы лечения и прогнозы дальнейшей ортопедической реабилитации.

По результатам проведенных планиметрических измерений ран, их визуально-пальпаторного исследования и лазерной доплеровской флоуметрии у пациента А. отмечались следующие показатели:

На 7-е сутки пользования протезами отмечалась незначительная отечность слизистой оболочки протезного ложа, умеренная гиперемия, при пальпации послеоперационных областей отмечалась умеренная болезненность в области краев альвеол. Жалобы на удобство пользования протезами показали умеренную болезненность в пределах возможности комфортного пользования протезами при употреблении нетвердой пищи. Планиметрический контроль в области 1.3, 2.3, 3.3, 4.3 на 7-е сутки использования показал, что суммарный размер измеряемых альвеол в области удаленных зубов составляет 13,8 мм.

На 14-е сутки вдвое снизилась выраженность воспалительного статуса протезного ложа, отмечались слабовыраженная отечность в области удаленных зубов и незначительная гиперемия. Показатели планиметрического контроля указывали на уменьшение размеров альвеол на 44,3% (с 13,8 до 7,7 мм) по сравнению с 7-м днем пользования протезом.

К 14-м суткам показатель имел тенденцию к снижению и составлял 24,5 усл. ед. Это можно объяснить сохранением воспалительных явлений в зонах хирургических вмешательств [8], что потенцирует некоторое усиление регионарного кровотока, также поддерживающееся функциональной нагрузкой тканей протезного ложа базисами имедиат-протезов [9].

На 21-е сутки признаки воспаления отсутствовали. Отмечалась незначительная болезненность при пальпации переднего отдела нижней челюсти в области удалений. Жалобы на неудобство пользования протезом отсутствовали. Планиметрическая оценка размеров послеоперационных ран показала на уменьшение размеров альвеол на 44,2% по сравнению с контролем на 14-е сутки (с 7,7 до 4,3 мм), что указывало на равномерный физиологический процесс заживления. Контроль дневной сохранности лекарственного средства, наблюдаемый пациентом на 7-е и 14-е сутки, показал, что лекарственный препарат практически не вымывался и сохранялся даже при приеме жидкой пищи. Показатель микроциркуляции в области зубов 1.3 и 3.3 на 7-е сутки имел среднее значение 29,3 усл. ед. Состояние микроциркуляции на 21-е сутки приближа-

Таблица 3. Зубная формула пациента Б.

Table 3. Patient B: dental formula

О	О	О	О	АШ К	АШ К	О	АШ	АШ	АШ	АШ	АШ	О	АШ К	АШ К	О
1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
О	О	О	К АШ	О	К АШ	АШ	АШ	О	О	К АШ	О	К АШ	О	О	О

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: АШ — третья степень подвижность (пародонтит); И — искусственный; К — коронка; О — отсутствует.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: АШ — mobility of degree 1 (periodontitis); И — artificial; К — crown; О — absent.

лось к среднестатистическим показателям физиологической нормы [10] и составляло 19,1 усл. ед.

Исходо ортопедической реабилитации по завершении наблюдательного периода являлось полноценное заживление ран и разрешение воспалительных процессов, восстановление функции жевания и речи. Послеоперационные осложнения на момент окончания наблюдения не отмечались. Пациенту были назначены явки 1 раз в 2 недели для контроля состояния реабилитации.

### Прогноз

Прогноз лечения благоприятный, отмечается тенденция к достижению оптимального уровня реабилитации зубочелюстной системы, планируется замена имедиат-протезов на постоянные пластиночные из акрилового полимера через 2 месяца.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

### Информация о пациенте Б.

Пациент Б., мужчина 48 лет, обратился в июле 2022 года в стоматологическую поликлинику ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России с жалобами на подвижность зубов на верхней и нижней челюстях, болезненность в области подвижных зубов, частичное отсутствие зубов, затрудненное пережевывание пищи.

**Анамнез заболевания.** Со слов пациента, при чистке зубов за последние 3 месяца десна сильно кровоточила и болела, поэтому гигиену полости рта пациент начал игнорировать. За последний год периоды воспаления десны отмечались с периодичностью около 1 раза в 2 месяца, кровоточивость сохранялась с периодичностью примерно 1 раз в неделю, со слов пациента, в этот период зубы стали более подвижны. Зубы терял в течение жизни вследствие осложнений кариеса и хронического пародонтита вследствие несвоевременного лечения. Зубная формула пациента отображена в таблице 3.

**Анамнез жизни.** Сопутствующих общесоматических заболеваний в состоянии декомпенсации не отмечено. На протяжении 10 лет пациент курил с частотой около 20 сигарет в день, последний год не курит.

**Аллергологический анамнез.** Со слов пациента, лекарственной и бытовой аллергии не отмечает.

**Наследственный анамнез.** Со слов пациента не отягощен.

### Физикальная диагностика

**Объективно:** генерализованная цианотичность слизистой оболочки десневого края, межзубных сосочков, из-

менение конфигурации десневых сосочков, в отдельных участках истончение слизистой десневого края и деформация десны, пародонтальные карманы более 3 мм в области сохранившихся зубов. Отмечаются наддесневые и поддесневые зубные отложения в области сохранившихся передних зубов нижней челюсти. Оголение 1/3 поверхности корней всех сохранившихся зубов, III степень патологической подвижности всех зубов. Отмечается травматическая окклюзия. При зондировании выявляется кровоточивость десны, десна сохраняет блеск после высушивания, конфигурация десневого желобка изменена. Пальпация десны в области сохранившихся зубов болезненная. Перкуссия всех зубов безболезненная.

### Предварительный диагноз

После объективного осмотра и рентгенологического обследования пациенту на момент начала лечения поставлен диагноз «хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени» на верхней и нижней челюстях, частичное отсутствие зубов на верхней челюсти по 2-му подклассу II класса Кеннеди, частичное отсутствие зубов на нижней челюсти по 3-му подклассу I класса по Кеннеди.

### Временная шкала

Хронологические события развития заболевания и этапы лечения пациента Б. представлены на рисунке 5.

### Диагностические процедуры

**Инструментальные исследования.** По данным ортопантомографии, выполненной 19.07.2022 г. в стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, на рентгеновском аппарате «Planmeca Promax 3D» (Planmeca, Финляндия), отмечается генерализованная резорбция кортикальной пластинки межальвеолярных перегородок на верхней и нижней челюстях, характер костной деструкции прослеживается в виде фестончатости контура кортикальной пластинки (рис. 6А), отмечается снижение высоты альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти на 1/2 по отношению к уровню корней зубов (рис. 6Б).

### Клинический диагноз

Исходя из проведенных исследований были установлены диагнозы по МКБ-10: K05.3 — хронический пародонтит зубов 1.4, 1.3, 1.1, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.6, 2.7, 3.5, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3, 4.5, K08.1 — потеря зубов вследствие несчастного

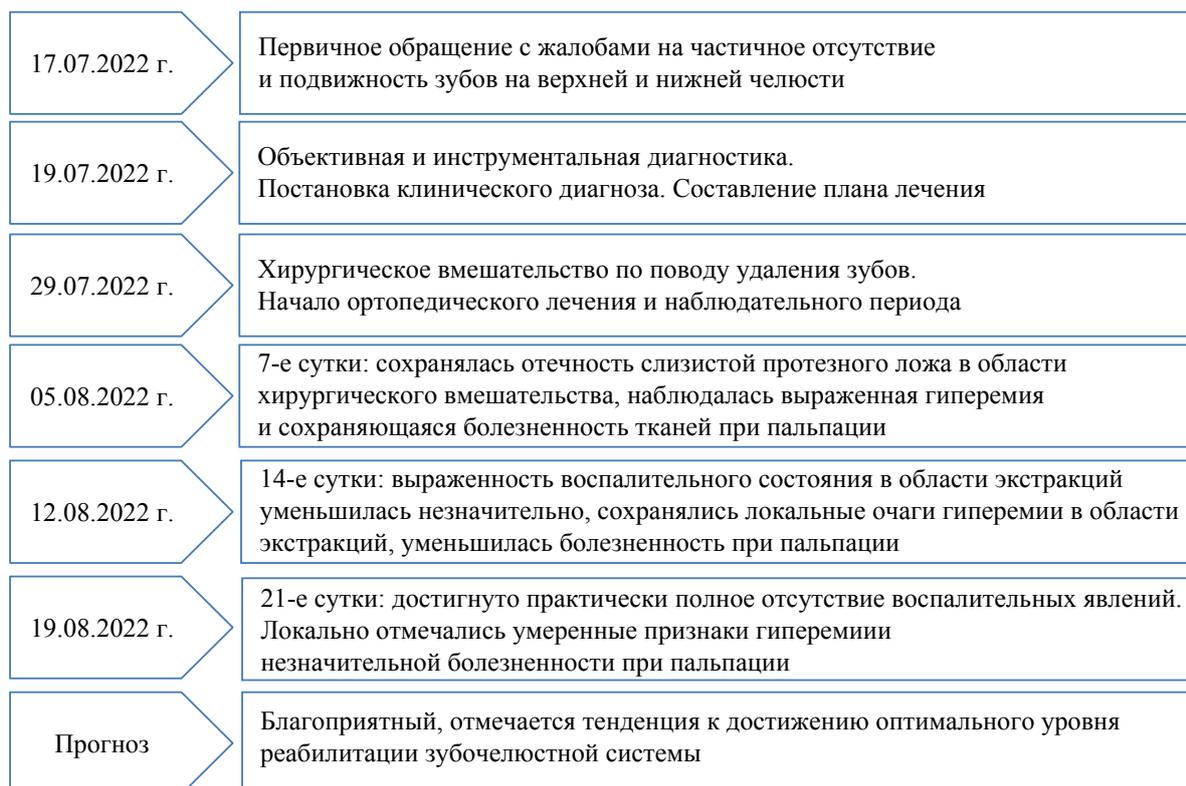


Рис. 5. Временная шкала диагностики и лечения пациента Б.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям, разработанным международными организациями в области здравоохранения для клинических случаев)

Fig. 5. Patient B: diagnosis and treatment timeline, key events and prognosis

Note: schematic diagram of the timeline was performed by the authors (according to the recommendations developed by international health organizations for clinical cases)

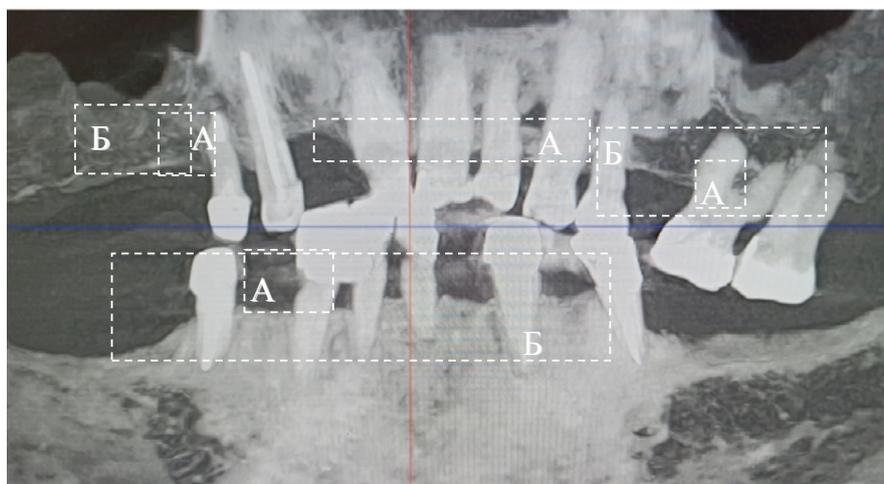


Рис. 6. «Реформат» — реконструкция КЛКТ в виде ортопантограммы

Примечание: фотография выполнена авторами; пояснения к обозначениям в тексте

Fig. 6. “Reformat” — reconstruction of CBCT in the form of an orthopantomogram

Note: photo was taken by the authors; explanations to the designations are in the text

случая, удаления или локальной периодонтальной болезни на верхней и нижней челюстях.

Клинические диагнозы: хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени на верхней и нижней челюстях, частичное отсутствие зубов на верхней челюсти по 2-му подклассу II класса Кеннеди, частичное от-

сутствие зубов на нижней челюсти по 3-му подклассу I класса по Кеннеди.

#### Дифференциальная диагностика

Не проводилась, так как данные анамнеза, жалоб, визуального и рентгенологического исследований, определе-

ние степени патологической подвижности зубов, исследование пародонтальных карманов полностью указывали на хронический пародонтит и частичное отсутствие зубов.

### Медицинские вмешательства

Составлен план комплексного лечения, включающий удаление всех зубов и фиксацию заранее изготовленного имедиат-протеза.

Для ортопедического лечения пациента Б. использовался вариант имедиат-протеза для ускорения заживления операционной раны (патент РФ № 2758179 С1)<sup>2</sup>. Данная конструкция представляет собой съемный пластиночный протез с базисом из акриловой пластмассы горячей полимеризации «Villacryl HPlus» (Zhermack, Польша — Италия), также имеющий резервуар для лекарственного средства, выполненный из полиметилметакрилата «Vertex» (Vertex Dental, Нидерланды) и окруженный кольцом из эластичного материала «GC Soft Liner» (GC Corporation, Япония) по замыкающим границам протеза (рис. 7). Резервуар в данном протезе имеет собственную конструктивную особенность, обеспечивающую перекрытие послеоперационной области на 1 мм.

На первом этапе лечения у пациента Б. проводилось получение оттисков альгинатной оттискной массой «Hydrogum 5» (Zhermack, Италия) с обеих челюстей по традиционной технологии с дальнейшим изготовлением моделей из гипса IV класса. Также пациенту предварительно было определено центральное соотношение челюстей при помощи восковых валиков на жестких акриловых базисах анатомо-физиологическим методом для дальнейшего позиционирования гипсовых моделей в артикуляторе «Artex CR» (Amann Girrbach, Австрия) по средним анатомическим параметрам. Рабочие гипсовые модели были предварительно подготовлены для изготовления имедиат-протезов путем срезания зубов, подлежащих удалению, также была проведена гравировка моделей в области данных зубов на глубину до 1 мм с частичным сглаживанием рельефа протезного ложа по методу Г.П. Соснина.

После подготовительного этапа проводилось изготовление имедиат-протезов на верхнюю и нижнюю челюсти следующим образом: согласно традиционной технологии получали пластиночные протезы из акрила методом горячей полимеризации с выполненной постановкой искусственных зубов по принципу создания групповой жевательной функции. После изготовления основной акриловой части базисов протезов редуцировали замыкающие границы и клапанную зону базисов. Протезы загипсовывали в кюветы и на предварительно дублированных рабочих моделях челюстей из гипса IV класса проводили создание замыкающих границ протезов с помощью эластичного полимера методом горячей полимеризации. Завершающим этапом изготовления протезов являлась частичная редукция акрилового материала базисов в области будущих хирургических вмешательств для создания резервуаров из безмономерной термопластичной пластмассы методом термической инъекции с предварительной изоляцией гип-

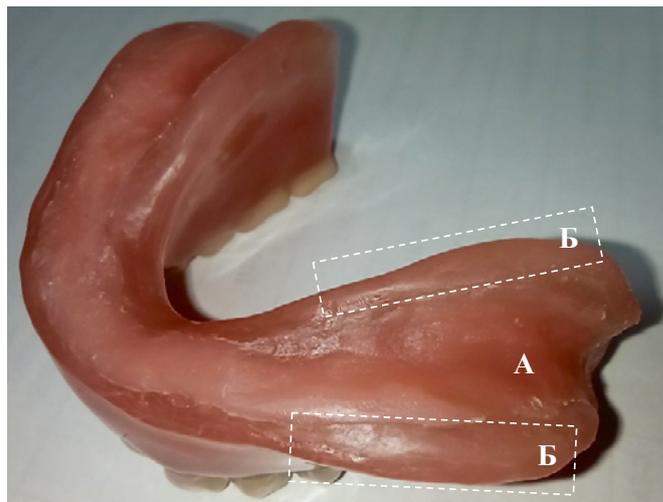


Рис. 7. Комбинированная конструкция имедиат-протеза. А — резервуар для лекарственного средства; Б — кольцо из эластичного материала по замыкающим границам протеза

*Примечание: фотография выполнена авторами.*

Fig. 7. Combined design of the immediate prosthesis. А — drug reservoir; Б — border ring of elastic polymer

*Note: photo taken by the authors.*

сом частей базисов, не примыкающих к послеоперационным зонам.

После изготовления протезов пациент согласно плану лечения был направлен на удаление зубов 1.4, 1.3, 1.1, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.6, 2.7, 3.5, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3, 4.5.

Операцию удаления проводили в амбулаторных условиях хирургического кабинета. В связи с высокой степенью подвижности всех зубов на верхней челюсти было принято решение об одномоментном их удалении и наложении имедиат-протеза на верхнюю челюсть в течение 30 минут после операции. Удаление на верхней челюсти проводилось в объеме 9 зубов под местной проводниковой анестезией с использованием анестетика, содержащего 4% раствор артикаина + эпинефрина в разведении 1:200 000. Удаление проводилось по стандартным хирургическим протоколам. Перед началом операции была проведена проводниковая анестезия на верхней челюсти с ожиданием действия анестетика. После того как отмечали отсутствие болевой чувствительности в обоих сегментах челюсти, проводили отделение круговой связки от шейки каждого зуба с помощью хирургической гладилки начиная с последнего зуба первого сегмента челюсти. Удаление проводили поочередно, также начиная с последнего зуба в первом сегменте челюсти, использовали хирургические щипцы для работы в переднем и боковом отделах верхней челюсти. На каждый зуб при его удалении накладывали щипцы, продвигали, фиксировали щечками удаляемый зуб, проводили люксацию многокорневых зубов, ротацию однокорневых зубов, данные манипуляции совершались для каждого зуба отдельно, далее проводили тракцию

<sup>2</sup> Патент № 2784519 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/185, А61К 36/28, А61К 36/73. Способ ускорения ранозаживления и формирования слизистой оболочки протезного ложа : № 2022117803 : заявл. 30.06.2022 : опубл. 28.11.2022 / А.В. Гуськов, Ю.А. Ипполитов, С.В. Дармограй и др.

удаляемых зубов. После извлечения каждого зуба стерильным марлевым тампоном сжимали края лунок, отмечали образование кровяного сгустка в каждой лунке.

Непосредственно после удаления зубов, отмечая сохранность кровяных сгустков в лунках, предварительно продезинфицированный имедиат-протез был припасован и наложен с контролем точности прилегания к поверхности протезного ложа верхней челюсти. Оценивали соответствие расположения резервуаров к области хирургического вмешательства, проведена проверка окклюзионных контактов.

После наложения имедиат-протеза на верхнюю челюсть была назначена явка через 3 дня для удаления зубов на нижней челюсти с последующим наложением имедиат-протеза. Операция удаления на нижней челюсти также проводилась одномоментно, в объеме 6 зубов в связи с их высокой подвижностью, осуществлялась аналогичным образом, как и на верхней.

После удаления на верхней и нижней челюстях пациенту был назначен ибупрофен 200 мг по 1 таблетке при боли, а также применение стоматологического геля с противомикробным, противовоспалительным и анальгезирующим действием, содержащего в 1 г холина салицилат 87,1 мг, цеталкония хлорид 0,1 мг. Гель рекомендовали применять 2 раза в сутки (утром и вечером) после еды.

Пациенту были даны общие аналогичные рекомендации по пользованию протезами, как пациенту А. Также был объяснен принцип внесения лекарственного препарата в резервуары протезов на второй день после удаления таким образом, чтобы препарат полностью заполнял резервуары, после чего протез мог накладываться в полость рта. Даны рекомендации по гигиене резервуара путем его чистки один раз в сутки с помощью зубной щетки под струей теплой проточной воды.

**Динамика и исходы**

Оценка динамики лечения у пациента Б. проводилась по аналогичным показателям, как и у пациента А.: визуально-пальпаторный объективный контроль зон хирургического вмешательства на 7, 14, 21-е сутки ортопедического лечения; планиметрическая оценка размеров послеоперационных ран: просвет альвеол удаленных зубов 1.3, 2.3, 3.3, 4.3 на 7, 14, 21-е сутки ортопедического

лечения. Лунки удаленных зубов заживали под поверхностью имедиат-протеза, ушивание не проводилось; дана оценка микроциркуляции в области протезного ложа с помощью ЛДФ в области удаленных зубов 1.3, 3.3 на 7, 14, 21-е сутки ортопедического лечения; проводился опрос пациента на 7-е и 14-е сутки лечения о результатах самостоятельного наблюдения за сохранностью лекарственного средства в резервуаре в течение дня при использовании протеза по 5-балльной шкале, где сохранность препарата варьировалась от полного вымывания (1) до сохранности половины препарата в пределах резервуара (5).

После оценки результатов лечения, представленных в таблице 4, были сформулированы исходы лечения и прогнозы дальнейшей реабилитации.

По результатам проведенных планиметрических измерений ран, их визуально-пальпаторного исследования и лазерной доплеровской флоуметрии у пациента Б. отмечались следующие показатели:

На 7-е сутки сохранялась отечность слизистой оболочки протезного ложа в области хирургических вмешательств, наблюдалась выраженная гиперемия и болезненность мягких тканей при пальпации краев альвеол удаленных зубов в боковых отделах челюстей. При измерении краев альвеол удаленных зубов 1.3, 2.3, 3.3, 4.3 было выявлено, что суммарные размеры составляли 13,2 мм.

На 14-е сутки выраженность воспаления в области экстракций уменьшилась незначительно, отечность снизилась, сохранялись локальные очаги гиперемии в области экстракций зубов боковых сегментов, несколько уменьшилась болезненность при пальпации. Суммарные размеры измеряемых альвеол удаленных зубов 1.3, 2.3, 3.3, 4.3 уменьшились незначительно, суммарный показатель составлял 9,2 мм.

На 21-е сутки достигнуто практически полное отсутствие воспалительных явлений. Локально отмечались умеренные признаки гиперемии и незначительной болезненности при пальпации, связанные с жевательной нагрузкой на раневые области в зоне протезного ложа. Пациент отмечал возможность комфортного пользования протезами при жевании. Показатели планиметрического контроля указывали на увеличение скорости заживления в области удаленных зубов с 14-х по 21-е сутки: с 9,2 до 5,1 мм.

Таблица 4. Показатели динамики заживления раны и сохранности лекарственного препарата под протезами у пациента Б.

Table 4. Patient B.: dynamics of wound healing and drug persistence under the prostheses

Визуально-пальпаторный контроль (выраженность признаков по шкале от – до +++)	Дни наблюдений		
	7	14	21
Отечность	++	+	-
Гиперемия	+++	++	+
Болезненность	++	++	-
Планиметрическая динамика заживления ран 1.3, 2.3, 3.3, 4.3 (мм)	13,2	9,2	5,1
Среднее значение ЛДФ в области 1.3, 3.3 (норма 18,4 усл. ед.)	29,9	26,8	14,8
Дневная сохранность лекарственного средства (баллы)	3	2	-

Примечание: таблица заполнена авторами. Сокращение: ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия.  
 Note: filled in by the authors. Abbreviations: ЛДФ — laser Doppler flowmetry.

Сохранность лекарственного средства под базами протезов у пациента Б. была относительно невысокой. Пациент отмечал, что на 14-е сутки вымываемость лекарственного вещества увеличилась. К концу дня резервуар был почти пустым.

Среднее значение показателя микроциркуляции на 7-е сутки после удаления в области зубов 1.3 и 3.3 у пациента Б. составляло 29,9 усл. ед.

К 14-м суткам показатель составил 26,8 усл. ед., что имело незначительную разницу в сравнении с исходным измерением.

На 21-е сутки у пациента Б. зарегистрировано нелинейное снижение ПМ до 14,8 усл. ед. в измеряемых областях, что может быть объяснено формированием застойных явлений в микроциркуляторном русле вследствие снижения продуктивности воспалительного процесса, а также ишемией сосудов из-за функциональной нагрузки базами протезов зон хирургических вмешательств. Данные особенности у пациента Б. подтверждались данными клинической картины.

Исходом ортопедической реабилитации по завершении наблюдательного периода являлось полноценное заживление ран и разрешение воспалительных процессов, восстановление функции жевания и речи. Послеоперационные осложнения на момент окончания наблюдения не отмечались. Пациенту были назначены явки 1 раз в 2 недели для контроля состояния реабилитации.

### Прогноз

Прогноз лечения у пациента Б. благоприятный, отмечается тенденция к достижению оптимального уровня реабилитации зубочелюстной системы, планируется перебазировка имедиат-протезов через 2 месяца.

### ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенных наблюдений было установлено, что имедиат-протезы, изготовленные с помощью 3D-печати, позволили достичь высоких показателей заживления. Благодаря созданию вогнутой формы резервуара и отсутствия его плотного прилегания к раневым поверхностям была снижена компрессия на послеоперационные области. Кроме этого, создание монолитной конструкции протеза обеспечивает оптимальную гигиену, что имеет значение при ведении лунок удаленных зубов [11]. Из других особенностей подхода к изготовлению имедиат-протезов с применением аддитивных технологий можно отметить, что, согласно данным литературы, остаток свободного мономера в полученных с помощью 3D-печати протезах после процесса окончательной полимеризации минимален, а их конструкция характеризуется более низкими показателями усадки (0,05%) по сравнению

с полиметилметакрилатными полимерными материалами [12, 13]. Кроме этого, на этапе планирования конструкций протезов виртуальные модели челюстей позволяют не только удалять и сглаживать определенные зоны будущего протезного ложа, но также наращивать объем и размер поверхностей, создавать плавные переходы между плоскостями, контролировать толщину и глубину рабочих слоев и исправлять допущенные неточности. Данный функционал обеспечивает возможность моделирования наиболее оптимального рельефа протезного ложа, задавая необходимые свойства ответному рельефу базиса пластинчатого протеза [14, 15]. Все это позволило улучшить эксплуатационные характеристики протеза при лечении пациента А.

В случае применения комбинированной конструкции имедиат-протеза у пациента Б. был отмечен формирующий эффект его базиса, так как протез имеет плотную физическую адгезию к слизистой оболочке вокруг послеоперационной области. Выбранные для изготовления материалы имеют хорошую эргономику работы за счет высоких манипуляционных свойств и обладают способностью оптимально изменять свои физико-механические свойства на этапе изготовления протеза. Однако наблюдаемое замедление процесса заживления и формирование застойных явлений в микроциркуляторном русле, вызываемое компрессией истонченных мягких тканей базисом, указывает на то, что данная технология изготовления имедиат-протезов требует усовершенствования, что может быть решено подбором более оптимальных по своим физико-механическим свойствам полимерных материалов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай пациента А. свидетельствует о том, что применение имедиат-протеза, изготовленного с помощью технологий 3D-моделирования и печати, позволяет обеспечить нормальный ход заживления после удаления зубов. Это достигается конструктивной особенностью разработанного протеза, которая представлена резервуаром с отверстиями, позволяющими обеспечить пролонгированное действие препарата, способствующего заживлению ран, за счет уменьшения его вымывания. Вогнутая форма поверхности резервуара, расположенного в проекции операционных ран, снижает вероятность воспалительных осложнений, что повышает качество реабилитации. Описанный случай пациента Б. указывает на перспективность применения эластичных полимеров для базисов имедиат-протезов за счет возможности снижения функционального давления на послеоперационную область, однако данный подход требует дальнейшего исследования реакций зоны заживления на различные варианты эластичных подкладок.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Митин Н.Е., Захарова И.В., Перминов Е.С., Калиновский С.И. Исследование влияния имедиат-протезов с амортизирующей промежуточной частью на репарацию костной ткани в постэкстракционный период и остеоинтеграцию имплантатов в области резцов верхней челюсти. *Клиническая стоматология*. 2019; 2(90): 80–82. [https://doi.org/10.37988/1811-153X\\_2019\\_2\\_80](https://doi.org/10.37988/1811-153X_2019_2_80)  
Mitin N.E., Zakharova I.V., Perminov E.S., Kalinovskiy S.I. Investigation of the effect of immediate dentures with a shock absorbing intermediate part on bone tissue repair during the post-extraction period and osseointegration of implants in the area of the upper jaw incisors. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2019; 2(90): 80–82 (In Russ.). [https://doi.org/10.37988/1811-153X\\_2019\\_2\\_80](https://doi.org/10.37988/1811-153X_2019_2_80)
2. Трунин Д.А., Садыков М.И., Нестеров А.М., Постников М.А., Нестеров Г.М., Чистякова М.С. Проблема ортопедического лечения больных с концевыми дефектами зубного ряда. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13(2): 441–446. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13072>  
Trunin D.A., Sadykov M.I., Nesterov A.M., Postnikov M.A., Nesterov G.M., Chistyakova M.S. The problem of orthopaedic dental treatment in patients with free-end edentulous spaces. *Medical News of North Caucasus*. 2018; 13(2): 441–446 (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13072>
3. Семенова В.А., Терехов М.С., Аapresян С.В., Степанов А.Г. Клиническое обоснование применения цифровых технологий при протезировании пациентов с полным отсутствием зубов. *Клиническая стоматология*. 2022; 25(1): 98–106. <https://doi.org/10.37988/1811-153X.2022.1.98>  
Semenova V.A., Terekhov M.S., Apresyan S.V., Stepanov A.G. Clinical justification of the use of digital technologies in prosthetics of patients with complete absence of tee. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25(1): 98–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.37988/1811-153X.2022.1.98>
4. Эрtesян А.Р., Садыков М.И., Нестеров А.М. Сравнительная оценка экономического обоснования и эффективности изготовления полных съемных пластиночных протезов, полученных с помощью традиционных и 3D технологий. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки*. 2020;11:209–213. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2020.11.37>  
Ertesyan A.R., Sadykov M.I., Nesterov A.M. Comparative evaluation of economic justification and efficiency of manufacturing complete removable plate dentures obtained by using traditional and 3D technologies. *Sovremennaya Nauka: Aktual'nye Problemy Teorii I Praktiki. Seriya: Estestvennye I Tekhnicheskie Nauki*. 2020;11:209–213 (In Russ.). <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2020.11.37>
5. Бугаев, И.В. Роль компьютерного моделирования в аддитивных технологиях. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;5-3(47):64–66. <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.47.054>  
Bugaev I.V. In the role of computer simulation in additive technologies. *Mezhdunarodnyi Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal*. 2016;5-3(47):64–66. <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.47.054>
6. Аapresян С.В., Терехов М.С. Сравнительный анализ современных методов изготовления полных съемных протезов. *Клиническая стоматология*. 2020;1(93):76–79. [https://doi.org/10.37988/1811-153X\\_2020\\_1\\_76](https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_1_76)  
Apresyan S.V., Terekhov M.S. The comparative analysis of modern methods of manufacturing complete removable dentures. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2020;1(93):76–79 (In Russ.). [https://doi.org/10.37988/1811-153X\\_2020\\_1\\_76](https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_1_76)
7. Kouadio A.A., Jordana F., Koffi N.J., Le Bars P., Soueidan A. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: A review. *Arch Oral Biol*. 2018;86:58–71. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.11.009>
8. Коновалова Е.Ю., Лаврова А.Е., Преснякова М.В. Дисфункция эндотелия и нарушение тромбоцитарного звена гемостаза при развитии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2018;26(4): 500–510. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2018264500-510>
9. Балкаров А.О., Карданова С.Ю., Хулаев И.В., Шхагапсоева К.А., Гендугова О.М. Состояние слизистой оболочки полости рта у лиц, пользующихся съемными протезами. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;5:83. <https://doi.org/10.17513/spno.28116>  
Balkarov A.O., Kardanova S.Yu., Khulaev I.V., Shkhagapsoeva K.A., Gendugova O.M. The state of the mucous membrane of the oral cavity of persons used by removable prostheses. *Modern Problems of Science and Education.Surgery*. 2018;5:83 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.28116>
10. Scardina G.A., Guercio G., Valenti C.F., Tegolo D., Messina P. Videocapillaroscopy of the Oral Mucosa in Patients with Diabetic Foot: Possible Diagnostic Role of Microangiopathic Damage? *J Clin Med*. 2020; 9(11): 3641. <https://doi.org/10.3390/jcm9113641>
11. Дувев Р.М., Кунин В.А., Сидоров Я.Ю. Состояние гигиены полости рта и зубных протезов с использованием различных средств гигиены. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;22(2):77–82. <https://doi.org/10.12737/11840>  
Duev R.M., Kunin V.A., Sidorov Ya.Yu. The state of oral hygiene and denture using various hygiene products. *Journal of New Medical Technologies*. 2015;22(2):77–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/11840>
12. Эрtesян А.Р., Садыков М.И., Нестеров А.М., Аrestова А.А. Обзор фотополлимерных смол, применяемых в стоматологии. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки*. 2020;12:238–240. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2020.12.42>  
Ertesyan A.R., Sadykov M.I., Nesterov A.M., Arestova A.A. Overview of photopolymer resins used in dentistry. *Sovremennaya Nauka: Aktual'nye Problemy Teorii I Praktiki. Seriya: Estestvennye I Tekhnicheskie Nauki*. 2020;12:238–240 (In Russ.). <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2020.12.42>
13. Tobita H. Universal Relationships in Hyperbranched Polymer Architecture for Batch and Continuous Step Growth Polymerization of AB<sub>2</sub>-Type Monomers. *Processes*. 2019;7(4):220. <https://doi.org/10.3390/pr7040220>
14. Жулев Е.Н., Вокулова Ю.А. Изучение размерной точности моделей челюстей, полученных с помощью 3D-принтера по технологии стереолитографии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(1):40–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-40-48>  
Zhulev E.N., Vokulova Yu.A. Study of the dimensional accuracy of jaw models obtained by 3d printing using stereolithography. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(1):40–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-40-48>
15. Эрtesян А.Р., Садыков М.И., Нестеров А.М. Обзор технологий 3D-печати в стоматологии. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2020;22(10):15–18. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-15-18>  
Ertesyan A.R., Sadykov M.I., Nesterov A.M. Overview of 3D printing technologies in dentistry. *Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2020;22(10):15–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-15-18>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гуськов Александр Викторович** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0006-1495-6726>

**Машутин Сергей Александрович** — аспирант кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6261-5452>

**Олейников Александр Александрович** — ассистент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2245-1051>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Aleksandr V. Gus'kov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

<https://orcid.org/0009-0006-1495-6726>

**Sergei A. Mashutin** — Full-time Postgraduate Student, Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

<https://orcid.org/0000-0002-6261-5452>

**Aleksandr A. Oleinikov** — Research Assistant, Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

<https://orcid.org/0000-0002-2245-1051>

**Зайнутдинов Микаил Кадырагаевич** — студент стоматологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6999-0204>

**Клименко Евгения Александровна** — студентка стоматологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0007-4361-3973>

**Торопова Людмила Сергеевна** — студентка стоматологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4232-1745>

**Mikhail K. Zainutdinov** — Student, Faculty of Dentistry, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

<https://orcid.org/0000-0002-6999-0204>

**Evgeniya A. Klimenko** — Student, Faculty of Dentistry, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

<https://orcid.org/0009-0007-4361-3973>

**Lyudmila S. Toropova** — Student, Faculty of Dentistry, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

<https://orcid.org/0000-0003-4232-1745>



## Комплексная оценка состояния зубочелюстной системы у пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава с использованием авторского протокола исследования: клинические случаи

С.В. Текучева<sup>1</sup>, Э.А. Базикян<sup>1</sup>, Я.И. Афанасьева<sup>1</sup>, М.А. Постников<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, д. 20/1, г. Москва, 127473, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** В настоящее время вопросы диагностики и лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями в сочетании с расстройствами височно-нижнечелюстного сустава являются открытыми в связи с прогрессирующим ростом такого вида патологии среди населения. Наряду с наличием у врачей-стоматологов богатого арсенала современных методов диагностики зубочелюстных аномалий, отсутствуют стандартизированные алгоритмы, позволяющие проводить эффективное обследование и систематизировать получаемые в ходе диагностики данные таких групп пациентов, что необходимо для персонализированного планирования и проведения патогенетической терапии. В статье продемонстрирован авторский алгоритм комплексной диагностики зубочелюстной системы пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава. **Описание клинических случаев.** Представлены клинические случаи двух пациентов с аномалиями окклюзии, ассоциированными с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. Пациентам провели комплексное морфофункциональное исследование зубочелюстной системы в соответствии с запатентованным авторами алгоритмом диагностики, включающем клинические (опрос, осмотр), антропометрические (антропометрия зубных рядов), лучевые (конусно-лучевая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстного сустава), функциональные (поверхностная электромиография жевательных мышц, компьютерная кинезиография, электро-вибрография, ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстного сустава) методы, на основании которых был поставлен окончательный диагноз и определен порядок и объем лечебных мероприятий. **Заключение.** Предложенный авторами алгоритм морфофункциональной диагностики зубочелюстной системы пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава, объединяющий клинические, антропометрические, лучевые и функциональные методы обследования, позволяет учесть большинство особенностей зубочелюстной системы пациентов для постановки основного диагноза, составить персонализированный протокол лечения таких групп пациентов, что было продемонстрировано на представленных в статье клинических примерах.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, зубочелюстные аномалии, морфофункциональная диагностика, алгоритм диагностики

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Текучева С.В., Базикян Э.А., Афанасьева Я.И., Постников М.А. Комплексная оценка состояния зубочелюстной системы у пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава с использованием авторского протокола исследования: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2023;30(4):110–136. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-110-136>

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**Информированное согласие:** от пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания в клиническом случае № 1 — 05.05.2022; дата подписания в клиническом случае № 2 — 15.06.2022).

**ВКЛАД АВТОРОВ:** С.В. Текучева, Э.А. Базикян, Я.И. Афанасьева, М.А. Постников — разработка концепции и дизайна исследования; С.В. Текучева, Я.И. Афанасьева — сбор данных, ведение пациентов; С.В. Текучева, Я.И. Афанасьева, М.А. Постников — анализ и интерпретация результатов; С.В. Текучева, Э.А. Базикян — обзор литературы; С.В. Текучева, Я.И. Афанасьева — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Э.А. Базикян, М.А. Постников — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Текучева Светлана Владимировна; e-mail: tekuchevasv@yandex.ru; ул. Делегатская, д. 20/1, г. Москва, 127473, Россия

**Получена:** 15.01.2023 / **Получена после доработки:** 28.05.2023 / **Принята к публикации:** 10.07.2023

## Copyright Research Protocol for Comprehensive Assessment of the Dento-Alveolar Complex in Patients with Temporomandibular Joint Disorders: Clinical Cases

Svetlana V. Tekucheva<sup>1</sup>, Ernest A. Bazikyan<sup>1</sup>, Yana I. Afanasyeva<sup>1</sup>, Mikhail A. Postnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup>Samara State Medical University (SamSMU), Chapayevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Currently, the issues of diagnosis and treatment of patients with dentoalveolar injuries combined with temporomandibular joint disorders are highly relevant due to a progressive increase in the number of cases of this pathology among the population. Despite the availability of the comprehensive methodology in diagnostics of dentoalveolar injuries, dentists lack standardized algorithms for effective examination and systematization of the data obtained in the diagnostics of such groups of patients, which is necessary for personalized planning and pathogenetic therapy. The authors present the algorithm they developed for comprehensive assessment of dentoalveolar injuries in patients with temporomandibular joint disorders. **Case descriptions.** The paper presents clinical cases of two patients with abnormal occlusion associated with temporomandibular joint disorder. The patients underwent a comprehensive morphofunctional examination of the dentoalveolar complex in accordance with the diagnostic algorithm patented by the authors, including following methods: clinical (interview, examination), anthropometric (anthropometry of dentition), radiological (cone-beam computed tomography, magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint), functional (surface electromyography of the masticatory muscles, computer kinesiography, electro-vibrography, ultrasound examination of the temporomandibular joint), to make the final diagnosis and to determine the order and scope of treatment. **Conclusion.** The authors presented and proved clinically the algorithm of morphofunctional diagnostics for the dento-alveolar complex of patients with temporomandibular joint disorders, combining clinical, anthropometric, radiological and functional methods of examination, which allow the most dento-alveolar characteristics to be considered in order to make the main diagnosis and a personalized treatment protocol for such groups of patients.

**KEYWORDS:** temporomandibular joint disorder, dentoalveolar injuries, morphofunctional diagnostics, diagnostic algorithm

**FOR CITATION:** Tekucheva S.V., Bazikyan E.A., Afanasyeva Ya.I., Postnikov M.A. Copyright research protocol for comprehensive assessment of the dento-alveolar complex in patients with temporomandibular joint disorders: clinical cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(4):110–136. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-110-136>

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

**FUNDING.** The authors declare that no funding was received for this study.

**Informed consent:** written informed voluntary consent was obtained from the patient for publication of clinical case descriptions and photographs in the medical journal, including its online version (date of signing by the patient in clinical case No. 1 — May 5, 2022; in clinical case No. 2 — June 15, 2022).

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** S.V. Tekucheva, E.A. Bazikyan, Ya.I. Afanasyeva, M.A. Postnikov — concept statement and scientific layout; S.V. Tekucheva, Ya.I. Afanasyeva — data collection, patient management; S.V. Tekucheva, Ya.I. Afanasyeva, M.A. Postnikov — analysis and interpretation of the results; S.V. Tekucheva, E.A. Bazikyan — literature review; S.V. Tekucheva, Ya.I. Afanasyeva — drafting the manuscript and preparing its final version; E.A. Bazikyan, M.A. Postnikov — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Svetlana V. Tekucheva; e-mail: tekuchevasv@yandex.ru; Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russia

Received: 15.01.2023 / Revised: 28.05.2023 / Accepted: 10.07.2023

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время открытыми являются вопросы диагностики и лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями (ЗЧА) в сочетании с заболеваниями височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) в связи с высокой распространенностью поражения ВНЧС среди населения [1–4]. Зубочелюстные аномалии, осложненные заболеваниями ВНЧС, проявляются множеством симптомов, поэтому комплексный междисциплинарный подход для изучения стоматологического статуса пациента имеет критическое значение при проведении этапа дифференциальной диагностики, выбора плана лечения и непосредственно его реализации [5, 6]. Сегодня существует большое количество дополнительных методов обследования зу-

бочелюстной системы (ЗЧС), в том числе височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Для оценки морфологии лицевого отдела черепа, челюстей, зубов наиболее часто применяются лучевые методы исследования: ортопантомография (ОПТГ), телерентгенография (ТРГ), конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) черепа.

Для диагностики морфофункционального состояния ВНЧС наиболее часто применяют компьютерную томографию (КТ) ВНЧС, позволяющую оценить морфологическое состояние костных структур ВНЧС, уточнить анатомическое соотношение его костных элементов [7]; магнитно-резонансную томографию (МРТ) ВНЧС с целью визуализации суставного диска и связочного аппарата сустава для изучения морфологических особенностей

этих структур и перемещения элементов ВНЧС во время функции [8]; аксиографию для графической записи траектории движения суставной головки нижней челюсти [9]; кинезиографию для изучения движений нижней челюсти по имеющимся протоколам<sup>1</sup> [10]; электровибрографию для оценки частотных характеристик звуковых колебаний, возникающих при функционировании височно-нижнечелюстного сустава, что позволяет предположить наличие смещения внутрисуставного диска, дегенеративных изменений структур сочленения, травматических и воспалительных изменений [11]. Отдельного внимания заслуживает ультразвуковое исследование (УЗИ) — относительно новый метод в морфофункциональной диагностике ВНЧС, который можно рассматривать в качестве альтернативного способа визуализации его анатомических структур. Запатентованная авторами методика позволяет проанализировать траектории движения головок нижней челюсти в режиме реального времени [12, 13]. Для диагностики мышечного компонента ЗЧС наиболее часто применяется электромиография (ЭМГ), позволяющая изучить биоэлектрические потенциалы жевательных мышц при проведении функциональных проб [11].

Несмотря на многообразие диагностических методов, в настоящее время отсутствует стандартизированный протокол диагностики состояния ЗЧС у пациентов с дисфункцией ВНЧС (ДВНЧС), необходимый для составления алгоритма маршрутизации таких групп пациентов, выявления и устранения причин заболевания, восстановления функции жевательного аппарата. Предложенный авторами алгоритм комплексной морфофункциональной диагно-

стики [14] позволяет провести оценку каждого элемента зубочелюстной системы: ВНЧС, жевательной мускулатуры, окклюзии с систематизацией полученных данных, достаточных для постановки окончательного диагноза, составления персонализированного плана лечения и реализации протокола ведения таких групп пациентов с возможностью проведения мониторинга показателей морфофункционального состояния ЗЧС в процессе лечения, а также по его завершении.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

### Информация о пациенте

Пациентка Ю., 40 лет, обратилась 03.05.2021 г. в отделение ортодонтии клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России) с жалобами на наличие щелчка в области левого ВНЧС, боль в области жевательных мышц, головные боли, неудовлетворенность эстетикой улыбки.

### Анамнез заболевания

Впервые щелчки в области ВНЧС слева пациентка заметила в 2013 году, появление которых ни с чем конкретным не связывает. Интенсивную напряженность в мышцах отмечала на протяжении 5 лет как в течение дня, так и после пробуждения утром. Ортодонтическое лечение не проводилось. Зубы 1.5, 2.5 были удалены по терапевтическим показаниям в возрасте 26 лет.

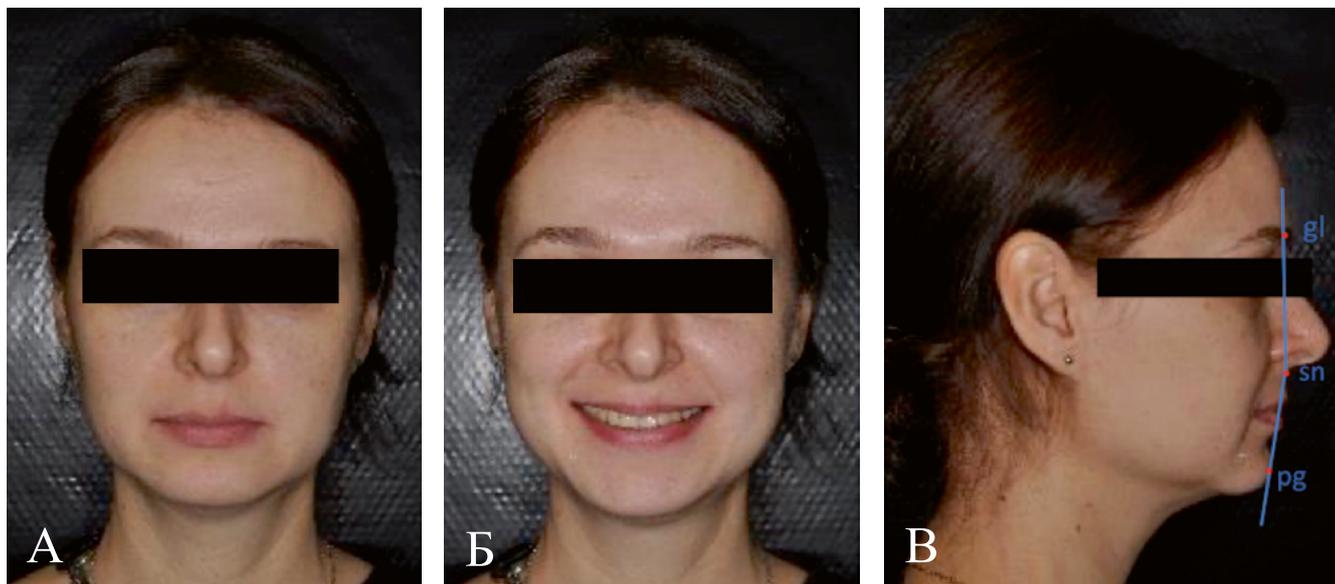


Рис. 1. Клинические фотографии пациентки Ю.: А — анфас; Б — с улыбкой; В — в профиль.

Примечание: фотографии выполнены авторами. Сокращения: антропометрические точки головы: gl — glabella; pg — pogonion; sn — subnasale (подносовая точка).

Fig. 1. Patient Y.: clinical photographs. A — full face; Б — with a smile; В — in profile

Note: photos taken by the authors. Abbreviations: anthropometric dimensions of the head: gl — glabella; pg — pogonion; sn — subnasale.

<sup>1</sup> Дубова Л., Мельник А., Ступников А., Савельев В. Сравнительная оценка показателей кинезиографии и электромиографии у пациентов без признаков патологии ВНЧС и с мышечно-суставной дисфункцией. *Эндодонтия Today*. 2016;14(2):11–15.

**Анамнез жизни**

Рождена в срок, наличие врожденных аномалий развития челюстно-лицевой области у родственников отрицает, вредные привычки отсутствуют.

**Аллергологический анамнез**

Со слов пациентки, неотягощен.

**Физикальная диагностика**

*Внешний осмотр:* конфигурация лица не изменена, лицо симметрично, выпуклый профиль (рис. 1). При проведении клинических проб установлено несовпадение центральной линии между резцами верхней и нижней челюстей при смыкании зубных рядов; определялось выравнивание линии косметического центра при опускании нижней челюсти, что могло свидетельствовать о вынужденном положении нижней челюсти. При опускании нижней челюсти также определялась девиация с ограничением открывания рта до 3,5 см, наличие двустороннего щелчка в области ВНЧС справа и слева; наличие повышенного тонуса жевательных мышц при пальпации.

*В полости рта:* Дистальная окклюзия. Трансверсальная резцовая окклюзия. Палатиноокклюзия в области зубов 2.3, 3.3, 4.3. Скученное положение фронтальной группы зубов на верхней и нижней челюстях. Мезиальный наклон зубов 1.6, 1.5, 2.6, 3.4, 4.4. Вестибулярный наклон зубов 1.2–2, 3.4, 4.4. Вестибулярное положение зуба 3.3. Язычное наклон зубов 3.5, 4.5. Тортоаномалии зубов 1.5, 1.3, 2.5, 3.5, 3.4, 3.3, 4.4, 4.5. Рецессии десны. Частичное отсутствие зубов (1.5, 2.5). Клиновидные дефекты (рис. 2).

**Предварительный диагноз**

Дистальная окклюзия. Трансверсальная резцовая окклюзия. Палатиноокклюзия в области зубов 2.3, 3.3, 4.3. Скученное положение фронтальной группы зубов на верхней и нижней челюстях. Адентия зубов 1.5, 2.5. «Дисфункция ВНЧС». Клиновидные дефекты.

**Временная шкала**

События развития заболевания, этапы диагностики и лечения пациентки Ю. представлены на рисунке 3.

**Диагностические процедуры** (выполнены в Клиническом центре челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

**Инструментальные исследования**

Для диагностики морфологического состояния зубочелюстной системы пациентке было выполнено инструментальное исследование в соответствии с разработанными авторами протоколом диагностики (рис. 4).

**Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) (от 11.05.2021 г.)**

На сагиттальных, коронарных и аксиальных срезах КЛКТ области ВНЧС выявили асимметричное положение головок нижней челюсти: смещение правого мышелкового отростка нижней челюсти дистально. Смещение левого мышелкового отростка нижней челюсти дистально и вниз, сужение заднего отдела суставной щели справа (1,8 мм



Рис. 2. Внутриротовые фотографии пациентки Ю: А — окклюзия во фронтальном отделе; Б — окклюзия в боковом отделе справа; В — окклюзия в боковом отделе слева; Г — окклюзионный вид верхнего зубного ряда; Д — окклюзионный вид нижнего зубного ряда.

*Примечание: фотографии выполнены авторами.*

Fig. 2. Patient Y.: intraoral photographs. A — frontal occlusion; Б — lateral occlusion on the right; В — lateral occlusion on the left; Г — occlusal view of the upper dentition; Д — occlusal view of the lower dentition

*Note: photos taken by the authors.*

и слева (1,4 мм) (рис. 5). Выявленные при анализе КЛКТ ВНЧС особенности топографии суставных головок подтвердили вынужденное положение нижней челюсти.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ) (от 11.05.2021 г.)**

МРТ ВНЧС уточнила и подтвердила результаты, полученные при проведении электровибрографии, о частичной дислокации суставных дисков с репозицией: медиальной — в правом ВНЧС, вентральной — в левом ВНЧС (рис. 6).

**Трассированная телерентгенография (ТРГ) головы (от 11.05.2021 г.)**

Цефалометрический анализ ТРГ головы в боковой проекции показал протрузию нижних резцов (угол L1/ML = 103,6°), верхнюю и нижнюю про-, микрогнатию (угол SNA = 87,6°, угол SNB = 87,9°, A'-Snp = 36,1 мм, Pg'-Go = 62,3 мм), горизонтальный тип роста лицевого черепа (угол N/Go/Me = 63,5°, sum.Bjork = 376°) (рис. 7).

**Электровибрография (от 12.05.2021 г.)**

Для интерпретации данных электровибрографии и постановки предварительного диагноза использовали таблицу-схему анализа результатов соответствующей американской классификации заболеваний ВНЧС<sup>2</sup>. В корреляции с данными таблицы-схемы установили предварительный диагноз: частичное вентральное смещение суставного диска с репозицией в левом ВНЧС (рис. 8–10).

<sup>2</sup> Wilkes CH. Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(4):469–477. DOI: 10.1001/archotol.1989.01860280067019. PMID: 2923691

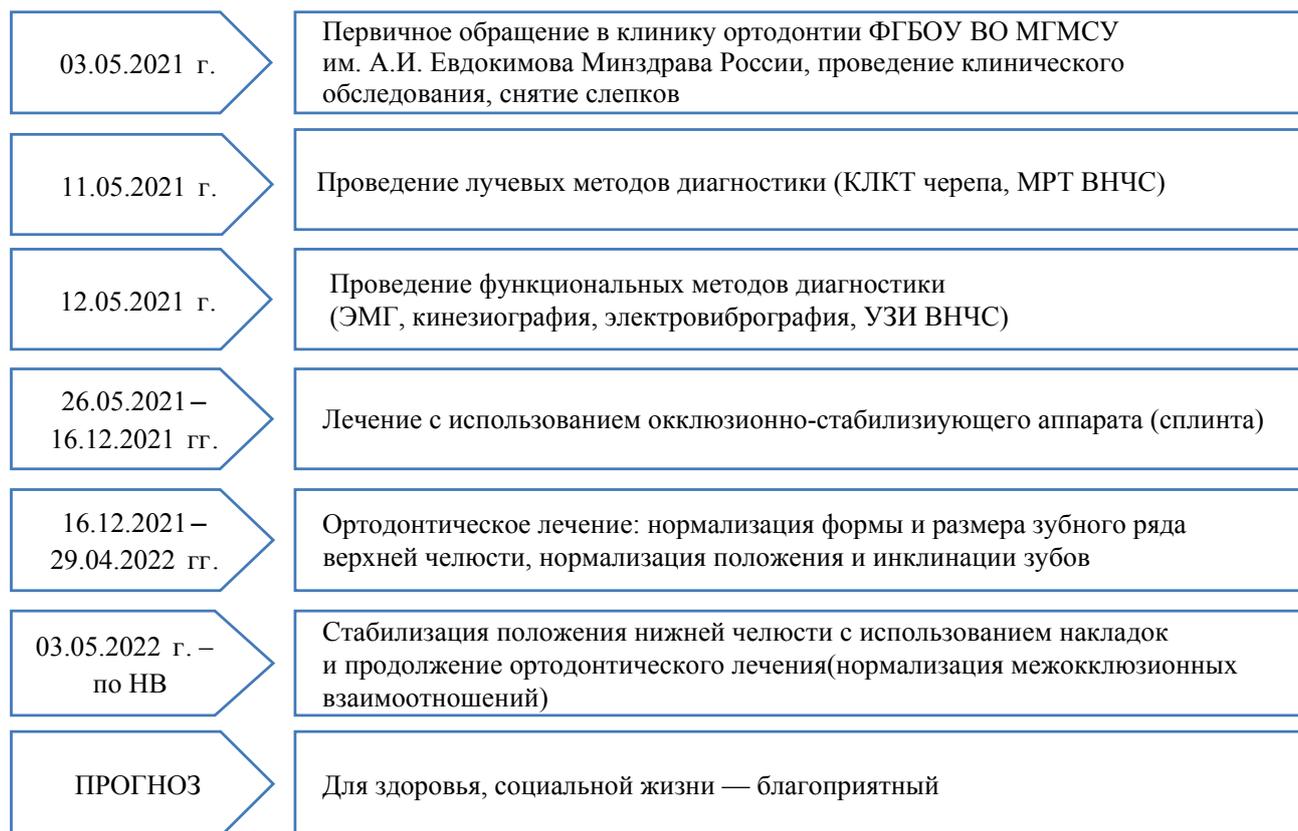


Рис. 3. Хронология диагностики, лечения и прогноз пациентки Ю

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям, разработанным международными организациями в области здравоохранения для клинических случаев). Сокращения: ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав; КЛКТ — конусно-лучевая компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; НВ — по настоящее время; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЭМГ — электромиография.

Fig. 3. Patient Y.: diagnosis, treatment and prognosis

Note: schematic diagram of the timeline was performed by the authors (according to the recommendations developed by international health organizations for clinical cases). Abbreviations: ВНЧС — temporomandibular joint; КЛКТ — cone-beam computed tomography; МРТ — magnetic resonance imaging; НВ — to date; УЗИ — ultrasound diagnostics; ЭМГ — electromyography.

Методы исследования		
Клинические	Лучевые	Функциональные
- пробы Ильиной-Маркосян; - «Гамбургский тест»	- Конусно-лучевая компьютерная томография черепа включая ВНЧС; - Телерентгенография головы в боковой проекции; - Магнитно-резонансная томография ВНЧС; - Ультразвуковое исследование ВНЧС	- Электромиография; - Электромиография; - Кинезиография; - Ультразвуковое исследование траектории движения головки ВНЧС
Антропометрические		
Антропометрия зубных рядов		

Рис. 4. Протокол инструментальной диагностики.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав.

Fig. 4. Instrumental diagnostics

Note: performed by the authors. Abbreviation: ВНЧС — temporomandibular joint.

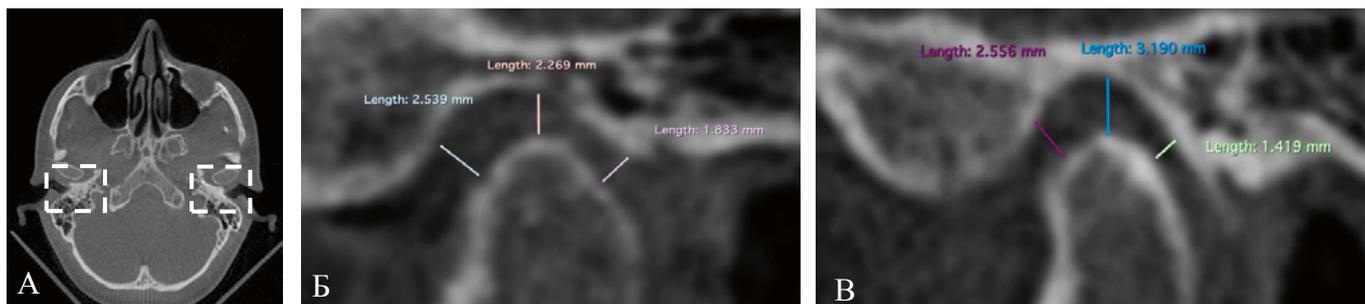


Рис. 5. Срезы КЛКТ ВНЧС пациентки Ю.: А — асимметричное положение головок нижней челюсти на аксиальном срезе (обозначено фигурами); Б — смещение правого мыщелкового отростка нижней челюсти дистально, сужение заднего отдела суставной щели ВНЧС справа (1,8 мм); В — смещение левого мыщелкового отростка нижней челюсти дистально и вниз, сужение заднего отдела суставной щели ВНЧС слева (1,4 мм)

Примечания: фотографии выполнены авторами; аппарат iCat (KaVo, Германия). Сокращения: КЛКТ — конусно-лучевая компьютерная томография; ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав.

Fig. 5. Patient Y.: CBCT images of TMJ. А — axial asymmetrical position of the mandibular heads (indicated by figures); Б — distal displacement of the right mandibular condyle, narrowing of the TMJ posterior articular cavity on the right (1.8 mm); В — distal-downward displacement of the left mandibular condyle, narrowing of the TMJ posterior articular cavity on the left (1.4 mm)  
Notes: photos taken by the authors; iCat machine (KaVo, Germany). Abbreviations: CBCT — cone-beam computed tomography; TMJ — temporomandibular joint.

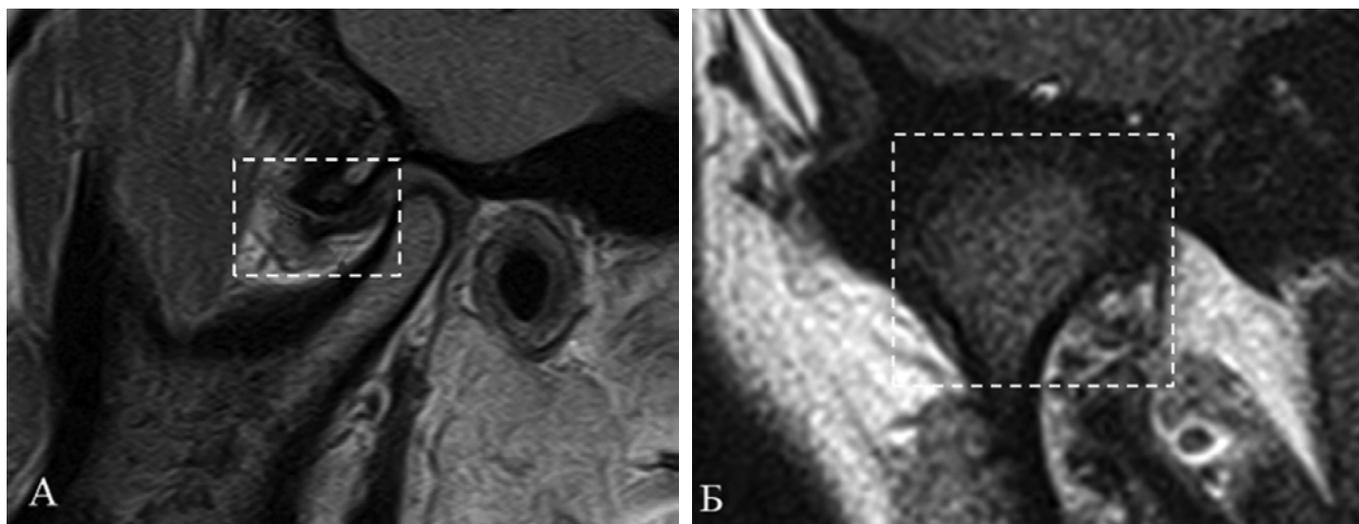


Рис. 6. Результаты МРТ ВНЧС пациентки Ю.: А — МРТ левого ВНЧС в сагиттальной плоскости при сомкнутых зубных рядах. Определяется частичная вентральная дислокация суставного диска (обозначено фигурой) с репозицией; Б — МРТ правого ВНЧС в корональной плоскости при сомкнутых зубных рядах. Определяется частичная медиальная дислокация суставного диска с репозицией (обозначено фигурой)

Примечания: фотографии выполнены авторами; аппарат Toshiba Excelart Vantage Atlas-Z 1.5T (Toshiba, Япония). Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография; ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав.

Fig. 6. Patient Y.: MRI of TMJ. А — MRI of the left TMJ (sagittal view) with closed dentition. Partial ventral dislocation of the articular disc (rectangle) with reposition; Б — MRI of the right TMJ (coronal view) with closed dentition. Partial medial dislocation of the articular disc with reposition (rectangle)

Notes: photos taken by the authors; Toshiba Excelart Vantage Atlas-Z 1.5T (Toshiba, Japan). Abbreviations: MRI — magnetic resonance imaging; TMJ — temporomandibular joint.

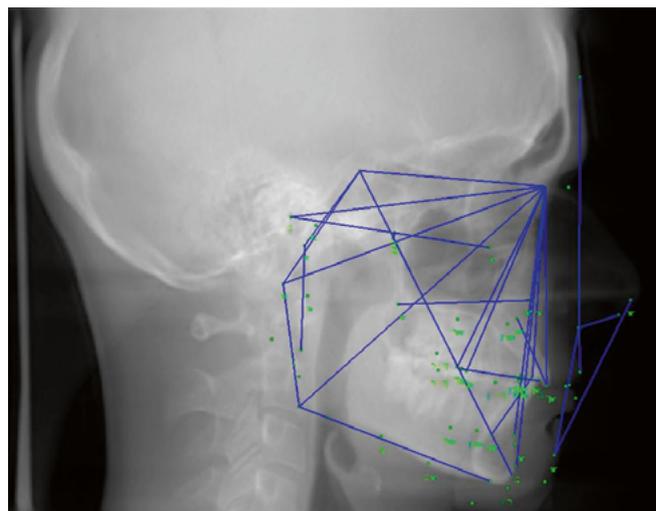
#### Ультразвуковое исследование (УЗИ) (от 12.05.2021 г.)

При изучении ультразвуковых траекторий движения головок нижней челюсти [13] определили отклонение графика слева на участке, соответствующем средней фазе опускания нижней челюсти, что свидетельствовало о наличии щелчка. Наблюдается несимметричный характер траекторий движения головок нижней челюсти справа и слева (рис. 11).

#### Поверхностная электромиография жевательных мышц (от 12.05.2021 г.)

По данным поверхностной электромиографии жевательных мышц определили высокоамплитудную и асимметричную биоэлектрическую активность височных и жевательных мышц, что свидетельствовало об их функциональной перегрузке и дискоординированной работе. При проведении функциональной пробы «Физиологиче-

No	Параметр	Значение	Норма	Отклонение	Допустимое отклонение	Степень отклонения
Положение и наклон резцов и моляров						
1	< U1/NL	68,3 deg	70,0	-1,7	5,0	
2	< L1/ML	103,6 deg	95,0	8,6	3,0	**
3	< U1/L1 "α"	121,3 deg	133,0	-11,7	5,0	**
4	U1-NA	7,4 mm	4,0	3,4	1,0	***
5	L1-NB	2,9 mm	3,5	-0,6	1,5	
6	U6-PEV	17,0 mm	20,0	-3,0	2,0	*
Продольные и вертикальные размеры челюстей						
7	N-S	51,8 mm	63,5	-11,7	3,0	***
8	< N/S/Ba	119,1 deg	130,5	-11,4	5,0	**
9	< N/S/Ar	121,4 deg	123,0	-1,6	5,0	
10	A'-Snp	36,1 mm	44,5	-8,3	1,5	**(*)
11	Pg'-Go	62,3 mm	66,5	-4,2	2,0	**
12	Co-Go	51,0 mm	47,6	3,4	1,2	**
13	Pg-NB	1,6 mm	3,7	-2,1	2,4	
14	U1-NL	24,0 mm	24,0	-0,0	2,5	
15	L1-ML	31,5 mm	40,8	-9,3	1,8	**(*)
16	U6-NL	18,0 mm	16,5	1,5	2,0	
17	L6-ML	26,3 mm	25,5	0,8	2,0	
Положение и наклон челюстей						
18	< S/N/A	87,6 deg	82,0	5,6	3,0	*
19	< S/N/B	87,9 deg	80,0	7,9	3,0	**
20	< S/N/Pg	89,0 deg	81,0	8,0	3,0	**
21	Ar/Go/Me "α"	109,5 deg	119,0	-9,5	6,5	*
22	< NL/NSL	6,7 deg	8,5	-1,8	3,0	
23	< ML/NSL	16,6 deg	32,0	-15,4	5,0	***
24	< ML/Ocl	12,6 deg	17,0	-4,4	5,0	
Соотношение челюстных костей по сагиттали и вертикали						
25	< A/N/B	-0,2 deg	2,8	-3,0	2,3	*
26	Wits appr.	1,3 mm	-0,4	1,7	2,5	
27	S-Go	68,2 mm	63,0	5,2	3,5	*
28	N-Gn	81,6 mm	99,0	-17,4	6,0	**
29	N-Sna	32,0 mm	44,5	-12,5	2,5	**(*)
30	Sna-Gn	49,5 mm	55,5	-6,0	3,5	*
31	Snp-NSL	36,4 mm	40,8	-4,4	1,0	**(*)
32	Ar-Go	45,2 mm	47,0	-1,8	2,5	
33	< NL/ML "α"	23,3 deg	22,7	0,6	4,3	



No	Параметр	Значение	Норма	Отклонение	Допустимое отклонение	Степень отклонения
Прогноз типа роста лицевого отдела черепа						
40	< S/Ar/Go	145,7 deg	143,0	2,7	6,0	
41	sum. Bjork	376,6	396,0	-19,4	4,0	**(*)
42	< N/Go/Me	63,5 deg	72,5	-9,0	2,5	***
43	< NBa/PTGn	84,1 deg	90,0	-5,9	3,0	*
44	SGo:NGn (%)	83,6 %	63,5	20,1	1,5	**(*)
45	< ML/FH	12,7 deg	22,0	-9,3	3,0	***
46	< S-Gn/FH "Y-axis"	54,8 deg	60,0	-5,2	2,0	**
"К"-анализ						
47	"К"-Po	34,7 mm	44,3	-9,6	1,3	**(*)
48	"К"-U6 dist	46,2 mm	67,4	-21,2	2,0	**(*)
49	"К"-L6 dist	47,2 mm	69,4	-22,2	2,0	**(*)
50	"К"-U3 tip	69,7 mm	91,6	-21,9	3,0	**(*)
51	"К"-L3 dist	63,5 mm	91,6	-28,1	3,0	**(*)
52	"К"-U1 tip	77,5 mm	103,8	-26,3	3,0	**(*)
53	"К"-L1 tip	73,2 mm	102,3	-29,1	3,0	**(*)

Рис. 7. Трассированная телерентгенограмма головы в боковой проекции и протокол цифровой цефалометрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России пациентки Ю. Установлено: протрузия нижних резцов ( $\angle L1/ML = 103,6^\circ$ ), верхняя и нижняя про-, микрогнатия ( $\angle SNA = 87,6^\circ$ ,  $\angle SNB = 87,9^\circ$ ,  $A^2-Snp = 36,1$  мм,  $Pg^2-Go = 62,3$  мм), ретроинклинация нижней челюсти ( $\angle ML/NSL = 16,6^\circ$ ), горизонтальный характер роста лицевого черепа ( $\angle N/Go/Me = 63,5^\circ$ ,  $sum.Bjork = 376^\circ$ )

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 7. Patient Y.: traced teleradiography of the head (lateral view) and The Digital Cephalometry Protocol (A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry). Protrusion of the lower incisors ( $\angle L1/ML = 103.6^\circ$ ), upper and lower pro-, micrognathia ( $\angle SNA = 87.6^\circ$ ,  $\angle SNB = 87.9^\circ$ ,  $A^2-Snp = 36.1$  mm,  $Pg^2-Go 62.3$  mm), retroinclination of the mandible ( $\angle ML / NSL = 16.6^\circ$ ), horizontal growth of the facial skull ( $\angle N/Go/Me = 63.5^\circ$ ,  $sum. Bjork = 376^\circ$ )

Note: performed by the authors.

ский покой» правые и левые *m. masseter* и *m. temporalis* находились в функциональной перегрузке, причем в большей степени левая *m. masseter* и *m. temporalis* (средний биопотенциал левой *m. temporalis* — 57 мкВ, левой *m. masseter* — 53 мкВ). При проведении проб «Максимальное волевое смыкание зубных рядов» и «Жевание» выявлена асимметричная работа мышц: левая *m. masseter* имела больший биопотенциал (783 и 253 мкВ соответственно), чем правая (325 и 183 мкВ соответственно), правая *m. temporalis* при пробе «Жевание» имела больший биопотенциал (203 мкВ), чем левая (120 мкВ) (рис. 12).

**Кинезиография (от 12.05.2021 г.)**

Кинезиография подтвердила ограничение открывания рта, ограниченные латеро- и протрузионные движения с графическим изображением траекторий движений нижней челюсти и числовыми показателями при про-

ведении каждой функциональной пробы. При проведении функциональной пробы «максимальное опускание и поднятие нижней челюсти» установлено ограничение открывания рта (36 мм при норме 40–45 мм), девиация нижней челюсти влево. При проведении функциональной пробы «максимальное выдвигание нижней челюсти» выявлены ограниченные протрузионные движения в сагиттальной плоскости до 4 мм, смещение траектории вправо на 2,3 мм при выдвигании нижней кпереди. При проведении функциональной пробы «максимальное перемещение нижней челюсти вправо и влево» выявлены латеротрузионные движения неправильной формы (рис. 13).

**Антропометрия зубов, зубных рядов (от 12.05.2021 г.)**

После проведения клинических методов исследования пациенту сняли оттиски с верхней и нижней челюстей с последующим изготовлением гипсовых моделей. Да-



Рис. 8. Результаты электровибрографии пациентки Ю.: скриншот записи электровибрографического исследования пациента в программном обеспечении BioPAK. Для постановки предварительного диагноза патологии ВНЧС используются данные параметров: «Total integral» (=80–300), Max. Opening (величина открывания рта), >300 Hz / <300 Hz Ratio» (соотношение частот характеризует общее количество энергии при вибрации в ВНЧС во время функции) *Примечания: фотографии выполнены авторами; аппарата «BioJVA» (BioResearch, США).*

Fig. 8. Patient Y.: electro-vibrography results. Screenshot of the electrovibrographic study using BioPAK software. To make a preliminary diagnosis of TMJ disorder, the following data are used: “Total integral” (= 80-300), “Max Opening (of the mouth), >300 Hz / <300 Hz Ratio” (frequency ratio — the total amount of energy during vibration in the TMJ during function) *Notes: photos taken by the authors; BioJVA machine (BioResearch, USA).*

лее выполнили сканирование гипсовых моделей с применением оптического сканера «Open technologies slr smart dental scanner» (Open Technologies, Италия) с получением их цифровых прототипов. Антропометрия зубов, зубных рядов, апикальных базисов челюстей показала сужение верхнего зубного ряда в области моляров на 3,3 мм, укорочение переднего отрезка нижнего зубного ряда на 4,1 мм, дефицит места в пределах 5 мм на нижней челюсти, сужение апикального базиса нижней челюсти на 3,4 мм (рис. 14).

### Клинический диагноз

На основании данных проведенной комплексной диагностики в соответствии с предложенным алгоритмом поставлен основной диагноз: Дистальная окклюзия. Трансверсальная резцовая окклюзия. Палатиноокклюзия в области зубов 2.3, 3.3, 4.3. Сужение верхнего зубного ряда в области моляров (на 3,3 мм). Скученное положение фронтальных зубов верхней и нижней челюстей. Мезиальный наклон зубов 1.6, 1.5, 2.6, 3.4, 4.4. Вестибулярный наклон зубов 1.2–2, 3.4, 4.4. Вестибулярное положение 3.3. Язычный наклон зуба 3.5, 4.5. Тортономалии зубов 1.5, 1.3, 2.5, 3.5, 3.4, 3.3, 4.4, 4.5. Адентия зубов 1.4, 1.5. Протрузия нижних резцов. Частичное отсутствие зубов (1.5, 2.5). Повышенная стираемость зубов. Клиновидные дефекты. Асимметричная работа жевательных мышц. Гипертонус жевательных и височных мышц. Вну-

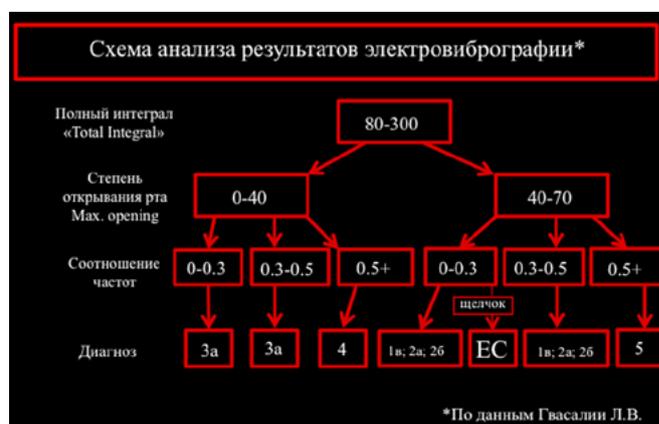


Рис. 9. Таблица-схема анализа электровибрографии пациентки Ю.

*Примечание: фотография выполнена авторами*

Fig. 9. Patient Y.: schematic diagram of the vibrography analysis

*Note: photo taken by the authors.*

тренные нарушения ВНЧС (частичная латеральная дислокация суставного диска правого ВНЧС с репозицией, частичная вентральная дислокация диска левого ВНЧС с репозицией). Остеоартроз ВНЧС I ст. Ограничение открывания рта, ограниченные протрузионные движения нижней челюсти.

Интерпретация результатов электровибрографии	
1. Частичная дислокация диска с репозицией	1а. Воспалительный процесс
	1б. Нестабильное положение диска (ротационное выскальзывание)
	1в. Вентральное смещение диска с репозицией
2. Полная дислокация диска с репозицией	2а. Переднее медиальное смещение диска с репозицией
	2б. Медиальное смещение диска с репозицией
3. Дислокация диска без репозиции	3а. Смещение диска без репозиции – начальная фаза
	3б. Медиальное смещение диска без репозиции
	3в. Смещение диска без репозиции – переходная фаза
4. Дислокация и деформация суставного диска с репозицией, дегенеративные изменения хрящевой ткани. Остеоартроз ВНЧС	
5. Дислокация и деформация суставного диска без репозиции, дегенеративное ремоделирование хрящевых и костных структур. Остеоартроз ВНЧС.	

Рис. 10. Схема интерпретации результатов электровибрографии.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав.

Fig. 10. Interpretation chart for of the electro-vibrography results  
Note: performed by the authors. Abbreviations: ВНЧС — temporomandibular joint.

### Дифференциальная диагностика

Проведена дифференциальная диагностика зубоальвеолярной и гнатической форм дистальной окклюзии: при гнатической форме дистальной окклюзии  $\angle ANB = >4^\circ$  (в описанном клиническом случае по результатам цефалометрического расчета ТРГ головы в боковой проекции  $\angle ANB = 0,2^\circ$ , что соответствует аномалии окклюзии (дистальной окклюзии) на уровне зубных рядов). Проведена дифференциальная диагностика патологической стираемости зубов с кариесом, эрозией твердых тканей зуба. Диагноз патологической стираемости зубов (K03.0) был поставлен на основании местных клинических симптомов: дефект режущего края и бугров в виде площадки, острые края зубов, дентин желтого цвета, изменение формы зубов; болезненное зондирование, зонд скользит по поверхности, не внедряясь в ткань зуба. Проведена дифференциальная диагностика клиновидного дефекта с эрозией твердых тканей зуба, кариесом. Диагноз клиновидного дефекта был поставлен на основании характерных местных клинических симптомов: при визуальном осмотре на вестибулярной поверхности в пришеечной области двух и более зубов определяются дефекты твердых тканей, образованные двумя плоскостями и имеющие форму клина, призмалеваая стенка дефектов располагается горизонтально, а придесневая плоскость расположена наклонно, стенки дефектов гладкие, полированные и твердые; при зондировании стенок клиновидного дефекта зонд скользит, перкуссия зубов безболезненна. Проведена дифференциальная диагностика остеоартроза ВНЧС с артритом ВНЧС. Диагноз остеоартроза ВНЧС был поставлен на основании отсутствия связи с очаговой инфекцией, аллергией, трав-

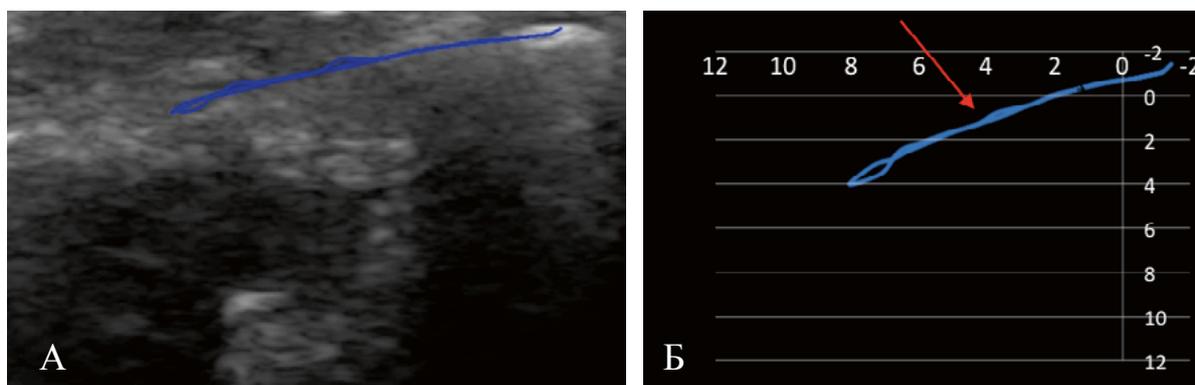


Рис. 11. Графики-траектории движения суставной головки на ультразвуковом изображении левого ВНЧС при опускании и поднятии нижней челюсти пациентки Ю.: А — на участке графика, соответствующем средней фазе опускания нижней челюсти (указано стрелкой), определяется расхождение кривых, что подтверждает наличие щелчка; Б — линейная диаграмма, отражающая траекторию движения суставной головки, построенная в системе координат  
Примечания: фотографии выполнены авторами; аппарат Logicscan 128 (LogicScan, Литва) с помощью линейного датчика HL 10.0/25/96z (LogicScan, Литва) с программным обеспечением Echo Wave II TELEMED Ultrasound Medical Systems. Сокращения: ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав.

Fig. 11. Patient Y.: graphic trajectories of the articular head motion on the ultrasound image of the left TMJ when dropping and raising the mandible. A — divergence of curves is determined in the section of the graph corresponding to the middle phase of dropping the mandible (arrow), which is an indicator of a click; Б — a line SC-plotted diagram of the trajectory of the articular head motion

Notes: photo taken by the authors; Logicscan 128 (LogicScan, Lithuania) using a linear sensor HL 10.0/25/96z (LogicScan, Lithuania) and Echo Wave II software (TELEMED), Ultrasound Medical Systems. Abbreviations: TMJ — temporomandibular joint.

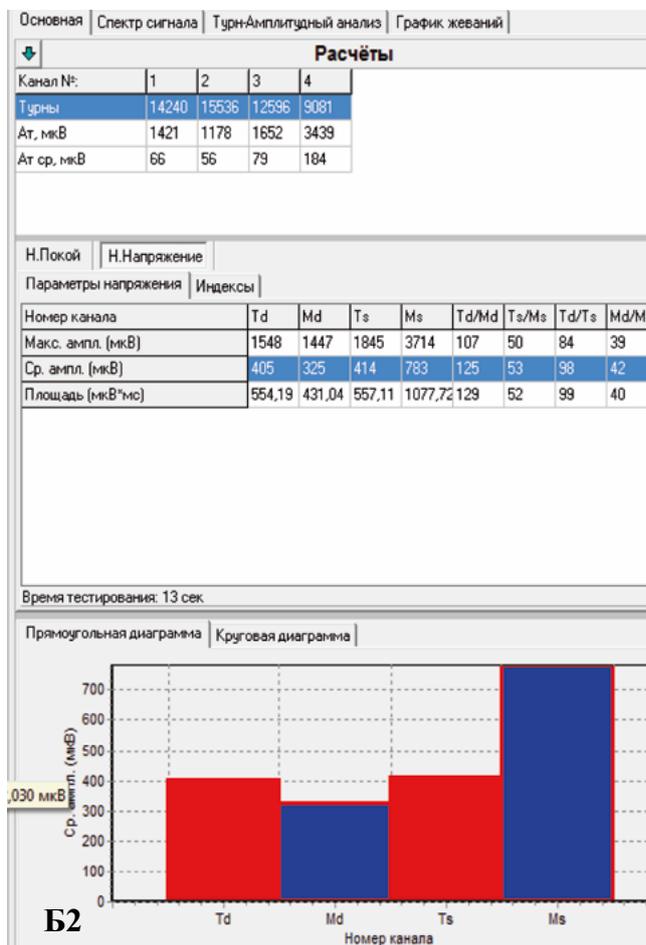
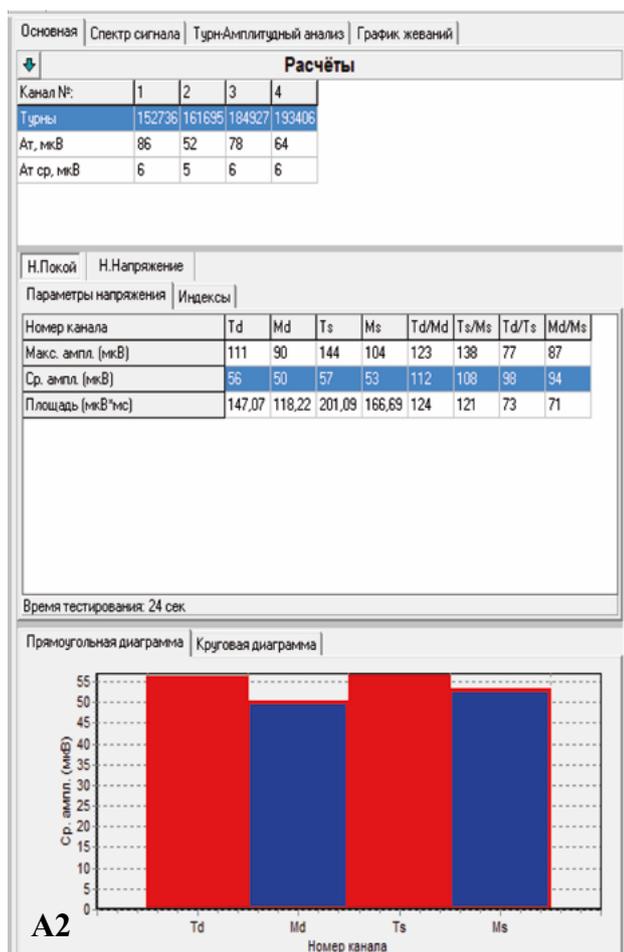
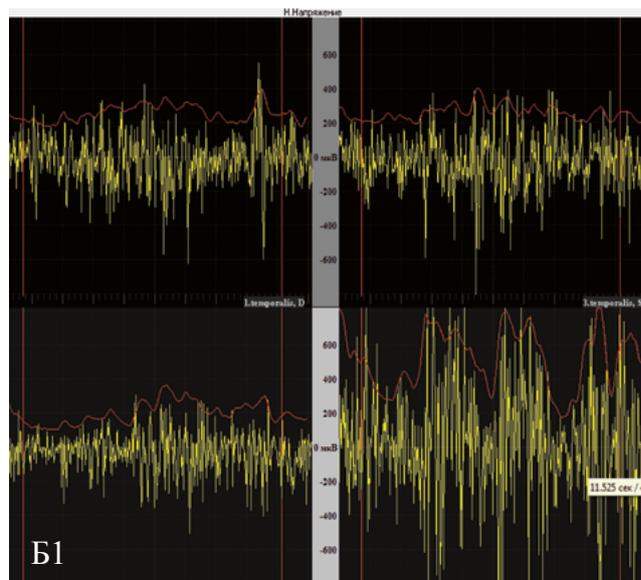
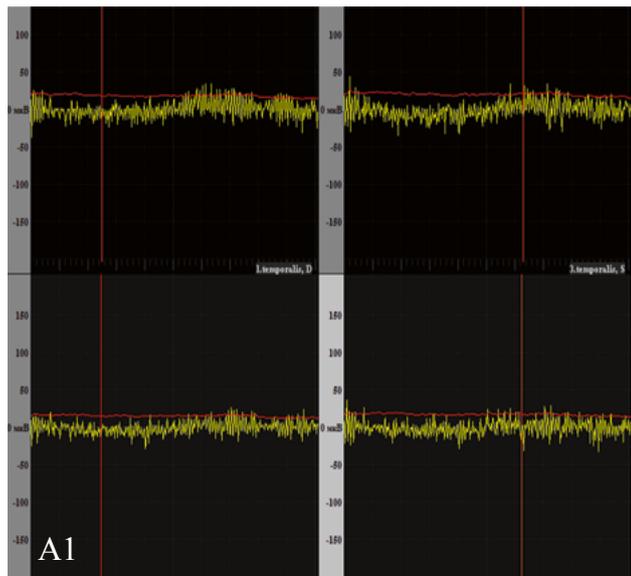


Рис. 12. Продолжение  
Fig. 12. Continuation

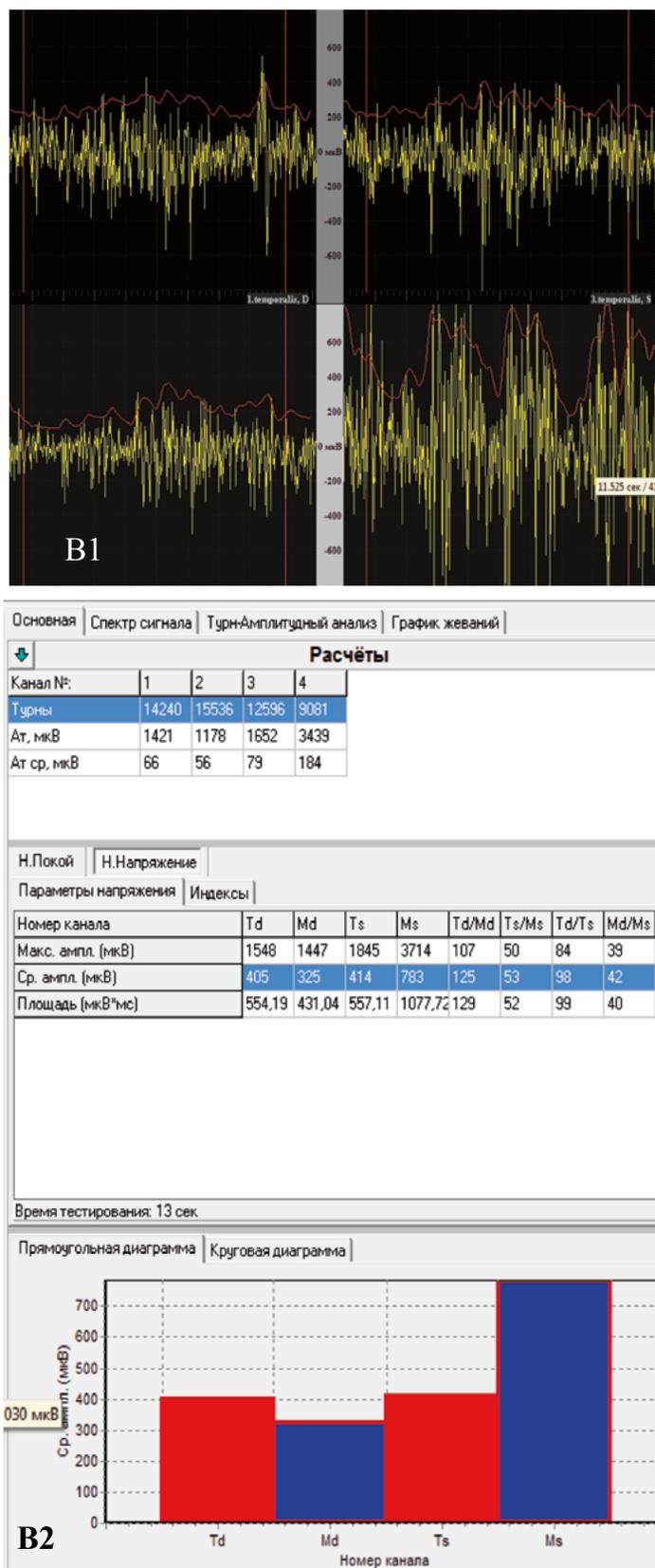


Рис. 12. Скриншот записи электромиографического исследования жевательных мышц пациентки Ю.: А — функциональная проба «физиологический покой», где Td (правая *m.temporalis*) имеет средний биопотенциал 56 мкВ, Md (правая *m.masseter*) — 50 мкВ, Ts (ле-вая *m.temporalis*) — 57 мкВ, Ms (левая *m.masseter*) — 53 мкВ. Правые и левые *m.masseter* и *m.temporalis* находились в функциональной перегрузке, причем, в большей степени, слева; Б — функциональная проба «максимальное волевое смыкание зубных рядов», где Td (правая *m.temporalis*) имеет средний биопотенциал 405 мкВ, Md (правая *m.masseter*) — 325 мкВ, Ts (левая *m.temporalis*) — 414 мкВ, Ms (левая *m.masseter*) — 783 мкВ. Выявлена ассиметричная работа мышц: левые *m.masseter* и *m.temporalis* имели больший биопотенциал, чем правые; В — функциональная проба «жевание», где Td (правая *m.temporalis*) имеет средний биопотенциал 203 мкВ, Md (правая *m.masseter*) — 180 мкВ, Ts (левая *m.temporalis*) — 120 мкВ, Ms (левая *m.masseter*) — 253 мкВ. Выявлена ассиметричная работа мышц: левая *m.masseter* имела больший биопотенциал, чем правая, правая *m.temporalis* имела больший биопотенциал, чем левая.

Примечание: фотографии выполнены авторами; аппарат «Синапсис» (Нейротех, Россия).

Fig. 12. Patient Y.: screenshot of the electromyographic examination of the masticatory muscles during the functional tests. А — functional test “rest position”, where Td (right *m.temporalis*) has an average biopotential of 56  $\mu$ V, Md (right *m.masseter*) — 50  $\mu$ V, Ts (left *m.temporalis*) — 57  $\mu$ V, Ms (left *m.masseter*) — 53  $\mu$ V. The right and left *m.masseter* and *m.temporalis* were in functional overload, and, to a greater extent, on the left. Б — functional test “maximum volitional closure of the dentition”, where Td (right *m.temporalis*) has an average biopotential of 405  $\mu$ V, Md (right *m.masseter*) — 325  $\mu$ V, Ts (left *m.temporalis*) — 414  $\mu$ V, Ms (left *m.masseter*) — 783  $\mu$ V. Asymmetric muscle function was revealed: the left *m.masseter* and *m.temporalis* had a greater biopotential than the right ones. В — functional test “chewing”, where Td (right *m.temporalis*) has an average biopotential of 203  $\mu$ V, Md (right *m.masseter*) — 180  $\mu$ V, Ts (left *m.temporalis*) — 120  $\mu$ V, Ms (left *m.masseter*) — 253  $\mu$ V. Asymmetric muscle function was revealed: the left *m.masseter* had a greater biopotential than the right one, the right *m.temporalis* had a greater biopotential than the left one.

Note: photo taken by the authors; Synapsis machine (Neurotech, Russia).

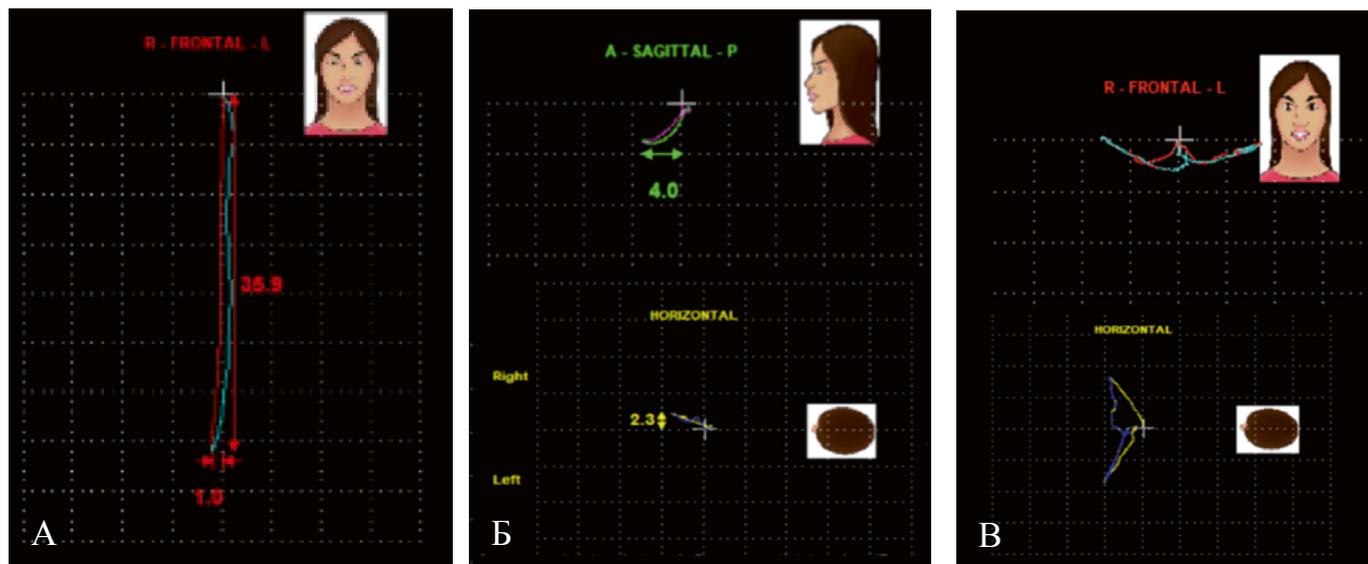


Рис. 13. Скриншот записи кинезиографического исследования при проведении функциональных проб в программном обеспечении «BioPAK» пациентки Ю.: А — при проведении функциональной пробы «максимальное опускание и поднятие нижней челюсти» установлено ограничение открывания рта до 36 мм (Frontal), девиация при опускании нижней челюсти; Б — при функциональной пробе «максимальное выдвигание нижней челюсти» в программном обеспечении «BioPAK» установлены ограниченные протрузионные движения в сагиттальной (4 мм) плоскости (Sagittal), смещение траектории движения вправо при выдвигании нижней челюсти вперед (на 2,3 мм) (Horizontal); В — при функциональной пробе «максимальное перемещение нижней челюсти вправо и влево» установлена неправильная форма латеротрузионных движений

Примечания: рисунок выполнен авторами; аппарата Jaw Tracker 3D (BioResearch, США).

Fig. 13. Patient Y.: screenshot of the kinesiographic examination during functional tests using the BioPAK software. A — functional test “maximum dropping and raising of the mandible” reveals an opening limit to 36 mm (Frontal), deviation when dropping the mandible; Б — functional test “maximum protrusion of the mandible” using BioPAK software, limited protrusion movements in the sagittal plane (4 mm) (Sagittal), displacement of the trajectory of right movement when the mandible is moved forward (by 2.3 mm) (Horizontal); В — functional test “maximum movement of the mandible to the right and left” reveals an irregular form of laterotrusion movements

Notes: performed by the authors; Jaw Tracker 3D (BioResearch, USA).

мой; отсутствием резких ограничений движений нижней челюсти; отсутствием местных воспалений околоуставных тканей; наличием характерного уплощения суставной головки нижней челюсти с неровными краями.

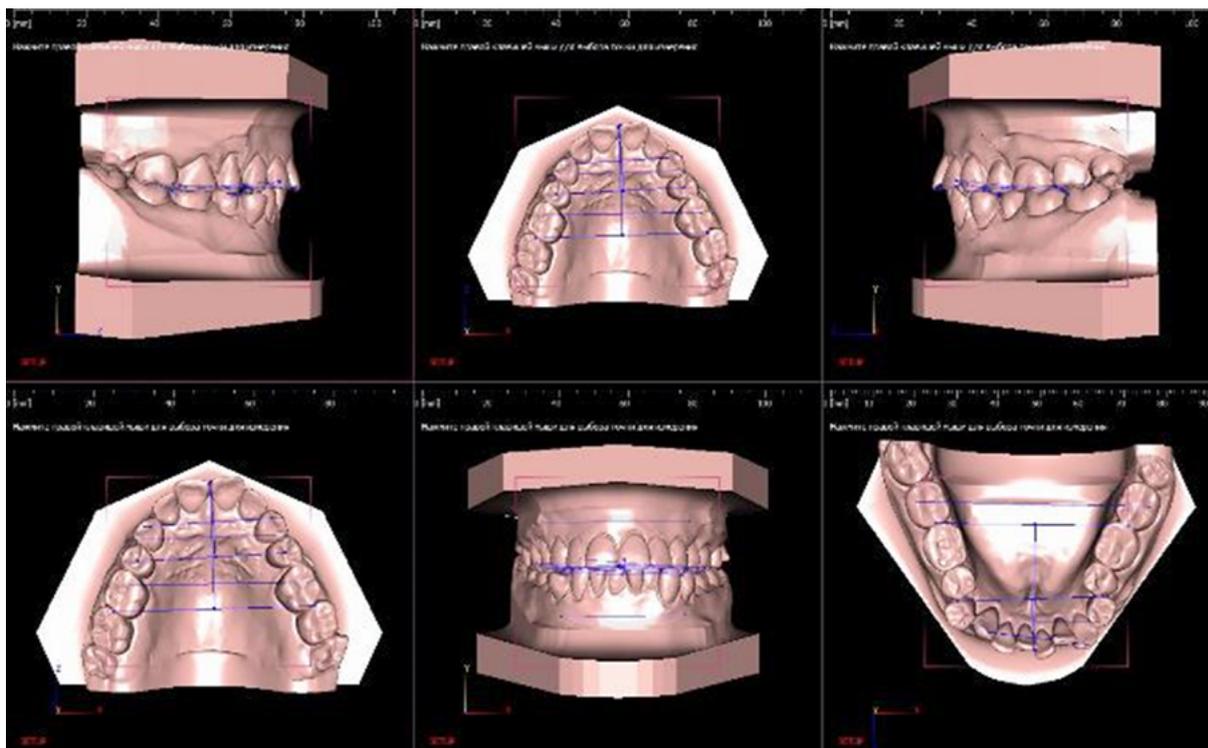
### Медицинские вмешательства

В соответствии с поставленным диагнозом была определена этапность и порядок лечебных мероприятий, осуществляемых в отделении ортодонтии: на первом этапе лечения пациентке в соответствии с ранее определенным конструктивным положением нижней челюсти был изготовлен передний репозиционирующий окклюзионно-стабилизирующий аппарат (сплинт) в артикуляторе на нижнюю челюсть из акриловой пластмассы Anaxdent (Германия). Проводилась его коррекция с периодичностью 1 раз в 2–3 недели. Через 6 месяцев пациентка была принята на ортодонтическое лечение с целью нормализации формы и размеров зубных рядов, нормализации положения и инклинации зубов, нормализации межокклюзионных взаимоотношений. Учитывая необходимость сохранения нижней челюсти в конструктивном положении с применением сплинта, ортодонтическое лечение начато с верхней челюсти путем установки брекет-сис-

темы на верхний зубной ряд (брекет-система Experience ceramic (GC Orthodontics, Япония) (Roth 020x028). Исходя из конструктивного положения нижней челюсти, было запланировано: дистализация моляров нижней челюсти справа и слева на 4 мм; смещение центральной линии нижней челюсти вправо на 1,5 мм. Активные перемещения зубов осуществлялись под контролем сплинта путем его адаптации и сегментации в процессе лечения во избежание смещения нижней челюсти. По достижении оптимальной формы и размеров верхнего зубного ряда произведена установка брекет-системы на зубной ряд нижней челюсти. Стабилизация нижней челюсти в конструктивном положении осуществлялась с применением окклюзионно-стабилизирующих аппаратов (накладок) на зубы 3.6, 4.6, изготовленных прямым методом из композитного пакуемого материала Filtek (3M Espe) (3M, США). Ортодонтическое лечение продолжается по настоящее время.

### Динамика и исходы

Спустя три месяца лечения с применением окклюзионно-стабилизирующего аппарата (сплинта) пациентка начала отмечать положительную динамику: исчезнове-



### Измерения зубных рядов

Параметр			Зубной ряд					
			Верхний			Нижний		
			закл.чение	отклонение	досто-верность	закл.чение	отклонение	досто-верность
2	$I_{12}$	Отношение $\frac{\sum 12}{\sum 12}$	Уменьшен	-0.13	***			
3	$L_{arch}$	Лонгитудинальная длина зубного ряда	Уменьшена	-83.0 mm	***	Уменьшена	-87.7 mm	***
5	$I_{321 123}$	Отношение $\frac{\sum 321 123}{\sum 321 123}$	В пределах нормы	0.04				
7	$I_{21 12}$	Отношение $\frac{\sum 21 12}{\sum 21 12}$	Увеличен	0.10	**			
8	$L_{3-3}$	Расстояние между клыками	Увеличено	2.4 mm	**	Увеличено	1.2 mm	*
9	$I_{3-3}$	Отношение $\frac{L_{3-3}}{L_{3-3}}$	В пределах нормы	0.03				
10	$I_c$	Отношение $\frac{L_{3-3}}{\sum 21 12}$	Увеличен	0.11	**	Увеличен	0.05	*
11	$L_{6-6}$	Расстояние между первыми молярами	Уменьшено	-3.3 mm	**	Увеличено	5.7 mm	***
12	$I_{6-6(LH)}$	Отношение $\frac{L_{6-6}}{\sum 21 12}$ (Linder-Hart)	Уменьшен	-0.10	**	Увеличен	0.18	***
13	$I_{6-6(S)}$	Отношение $\frac{L_{6-6}}{\sum 12}$ (Снагина)	Увеличен	0.05	***	Увеличен	0.13	***
14	$L_{fr}$	Длина переднего отрезка зубного ряда (Коркхауз)	Увеличена	0.7 mm	*	Уменьшена	-4.1 mm	***
15	$I_{fr}$	Отношение $\frac{L_{fr}}{\sum 21 12}$	Увеличен	0.02	*	Уменьшен	-0.13	***
16	$L_{pr}$	Проекционная длина зубного ряда	Уменьшена	-2.4 mm	**	В пределах нормы	-0.7 mm	
17	$I_{pr}$	Отношение $\frac{L_{pr}}{\sum 12}$	Уменьшен	-0.03	**	В пределах нормы	-0.01	
18	$B_{tr}$	Ширина апикального базиса (Хаус)	Увеличена	5.1 mm	***	Уменьшена	-3.4 mm	***
19	$I_b$	Отношение $\frac{B_{tr}}{\sum 12}$ (Снагина)	Увеличен	0.06	***	Уменьшен	-0.04	***

Рис. 14. Продолжение

Fig. 14. Continuation

**Измерения зубных рядов**

Параметр			Зубной ряд					
			Верхний			Нижний		
			Значение	Норма	Откл.	Значение	Норма	Откл.
1	$\Sigma_{12}$	Сумма мезио-дистальных размеров 12-ти зубов	83.0 mm			87.7 mm		
2	$I_{12}$	Отношение $\frac{\Sigma_{12}}{\Sigma_{12}}$	0.95	1.08	-0.13			
3	$L_{arch}$	Лонгитудинальная длина зубного ряда	0.0 mm	83.0mm	-83.0 mm	0.0 mm	87.7mm	-87.7 mm
4	$\Sigma_{321 123}$	Сумма мезио-дистальных размеров 6-ти зубов	47.8 mm			36.0 mm		
5	$I_{321 123}$	Отношение $\frac{\Sigma_{321 123}}{\Sigma_{321 123}}$	1.33	1.29	0.04			
6	$\Sigma_{21 12}$	Сумма мезио-дистальных размеров резцов	32.0 mm			22.4 mm		
7	$I_{21 12}$	Отношение $\frac{\Sigma_{21 12}}{\Sigma_{21 12}}$	1.43	1.33	0.10			

**Ширина зубного ряда**

8	$L_{3-3}$	Расстояние между клыками	34.7 mm	32.2 mm	2.4 mm	25.8 mm	24.6 mm	1.2 mm
9	$I_{3-3}$	Отношение $\frac{L_{3-3}}{L_{3-3}}$	1.34	1.31	0.03			
10	$I_c$	Отношение $\frac{L_{3-3}}{\Sigma_{21 12}}$	1.55	1.44	0.11	1.15	1.10	0.05
11	$L_{6-6}$	Расстояние между первыми молярами	46.1 mm	49.3 mm	-3.3 mm	55.0 mm	49.3 mm	5.7 mm
12	$I_{6-6(LH)}$	Отношение $\frac{L_{6-6}}{\Sigma_{21 12}}$ (Linder-Hart)	1.44	1.54	-0.10	1.72	1.54	0.18
13	$I_{6-6(S)}$	Отношение $\frac{L_{6-6}}{\Sigma_{12}}$ (Снагина)	0.55	0.50	0.05	0.63	0.50	0.13

**Длина зубного ряда**

14	$L_{fr}$	Длина переднего отрезка зубного ряда (Коркхауз)	19.2 mm	18.6 mm	0.7 mm	12.5 mm	16.7 mm	-4.1 mm
15	$I_{fr}$	Отношение $\frac{L_{fr}}{\Sigma_{21 12}}$	0.60	0.58	0.02	0.39	0.52	-0.13
16	$L_{pr}$	Проекционная длина зубного ряда	31.8 mm	34.2 mm	-2.4 mm	30.0 mm	30.7 mm	-0.7 mm
17	$I_{pr}$	Отношение $\frac{L_{pr}}{\Sigma_{12}}$	0.36	0.39	-0.03	0.34	0.35	-0.01
18	$B_{tr}$	Ширина апикального базиса (Хаус)	41.6 mm	36.5 mm	5.1 mm	34.3 mm	37.7 mm	-3.4 mm
19	$I_b$	Отношение $\frac{B_{tr}}{\Sigma_{12}}$ (Снагина)	0.50	0.44	0.06	0.39	0.43	-0.04

Рис. 14. Цифровые 3D-модели зубных рядов и протокол цифровой антропометрии зубных рядов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России пациентки Ю.: установлено сужение верхнего зубного ряда в области моляров на 3,3 мм, укорочение переднего отрезка нижнего зубного ряда на 4,1 мм, дефицит места в пределах 5 мм на нижней челюсти, сужение апикального базиса нижней челюсти на 3,4 мм

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 14. Patient Y.: digital 3D models of dentition and the Protocol of Digital Anthropometry of Dentition (A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry). Narrowing of the upper dentition in the area of molars by 3.3 mm, shortening of the anterior segment of the lower dentition by 4.1 mm, space deficit within 5 mm on the mandible, narrowing of the apical base of the mandible by 3.4 mm

Note: performed by the authors.

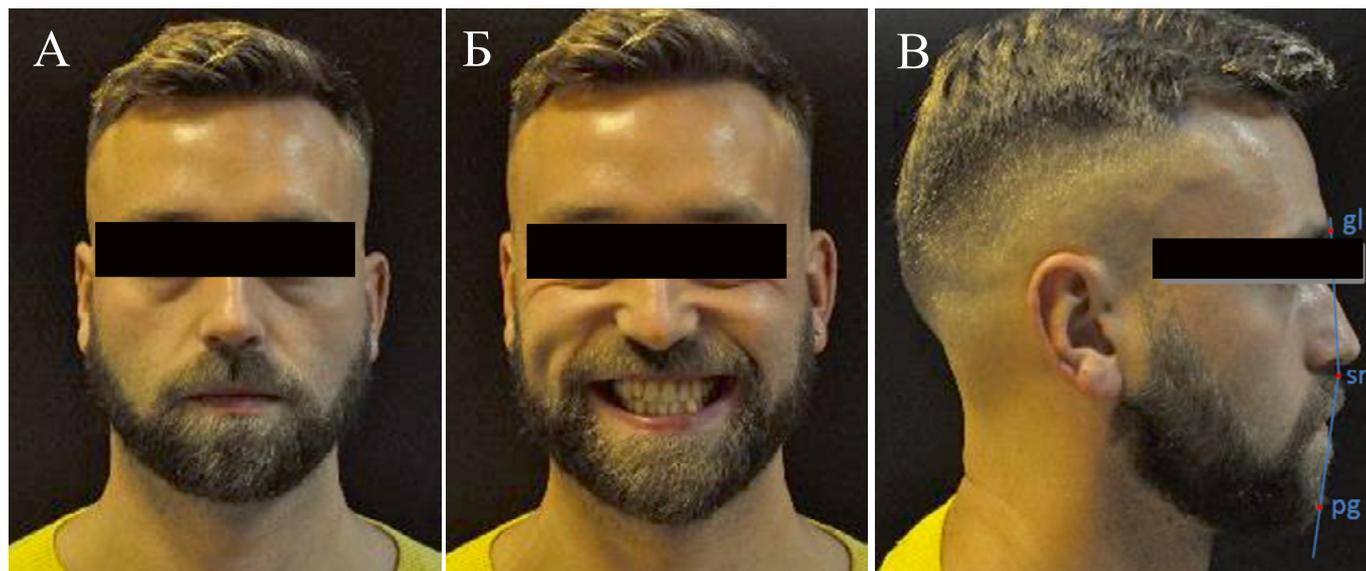


Рис. 15. Клинические фотографии пациента А.: А — анфас; Б — с улыбкой; В — в профиль  
Примечание: фотографии выполнены авторами. Сокращения: антропометрические точки головы: *gl* — *glabella*; *pg* — *pogonion*; *sn* — *subnasale* (подносовая точка).

Fig. 15. Patient A.: clinical photographs. А — full face; Б — with a smile; В — in profile

Notes: photos taken by the authors. Abbreviations: anthropometric dimensions of the head: *gl* — *glabella*; *pg* — *pogonion*; *sn* — *subnasale*.

ние болей и напряженности в мышцах, щелчков в области ВНЧС при опускании нижней челюсти.

Объективно спустя 6 месяцев: отсутствие щелчков и хрустов в области ВНЧС при опускании нижней челюсти, отсутствие болезненности и напряженности в жевательных мышцах при пальпации. К моменту начала ортодонтического лечения: отсутствие жалоб на ВНЧС, отсутствие головных болей и напряженности в мышцах; отсутствие щелчков и хрустов в области ВНЧС при опускании нижней челюсти, отсутствие болезненности и напряженности в жевательных мышцах при пальпации.

После изготовления окклюзионно-стабилизирующих аппаратов (накладок) наблюдалась положительная динамика, жалобы отсутствовали.

Объективно: стабилизация положения нижней челюсти, открывание рта свободное, в полном объеме, отсутствие щелчков, болей, хрустов в области ВНЧС, отсутствие напряженности и болезненности в мышцах при пальпации.

### Прогноз

Прогноз благоприятный при соблюдении рекомендаций: отсутствие в рационе питания грубой, жесткой пищи; широкого и продолжительного открывания рта.

### Мнение пациента

Пациент удовлетворен промежуточными результатами проводимого лечения. Отмечает улучшение качества жизни.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

### Информация о пациенте

Пациент А., 30 лет, обратился 12.02.2021 г. в отделение ортодонтии клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России с жалобами на неправильное положение зубов, неудовлетворенность внеш-

ним видом улыбки, смещение подбородка влево; боль, напряжение в жевательных мышцах.

### Анамнез заболевания

Впервые напряжение и боль в жевательных мышцах (как в течение дня, так и после пробуждения утром) пациент заметил в 2016 году, появление которых ни с чем конкретным не связывает. Ортодонтическое лечение не проводилось.

### Анамнез жизни

Рожден в срок, наличие врожденных аномалий развития челюстно-лицевой области у родственников отрицает, вредные привычки отсутствуют.

### Аллергологический анамнез

Со слов пациента, неотягощен.

### Физикальная диагностика

**Внешний осмотр:** конфигурация лица не изменена, лицо симметрично, выпуклый профиль (рис. 15). При проведении клинических проб выявлено несоответствие центральной линии между резцами верхней и нижней челюстей при смыкании зубных рядов; определялось выравнивание линии косметического центра при опускании нижней челюсти, что свидетельствовало о вынужденном положении нижней челюсти. Смещение траектории движения нижней челюсти при ее опускании с наличием девиации; открывание рта свободное, в полном объеме; наличие двустороннего щелчка в ВНЧС справа и слева при открывании рта; наличие повышенного тонуса и болезненности жевательных мышц при пальпации.

**В полости рта:** Соотношение боковых зубов по мезиальному типу справа, нейтральному типу — слева. Трансверсальная резцовая окклюзия. Прямая резцовая окклюзия в области 1.1, 2.1, 4.1, 3.1. Скуренное положение фронтальной группы зубов на верхней и нижней челюстях. Мезиальный наклон зубов 1.2, 3.3. Дистальный наклон зуба 1.1. Язычное

положение зуба 3.2. Тортоаномалии зубов 1.5, 1.4, 2.1, 2.2, 2.3, 2.6, 3.1, 4.2 (рис. 16).

### Предварительный диагноз

Соотношение боковых зубов по мезиальному типу справа, нейтральному типу — слева. Трансверсальная резцовая окклюзия. Прямая резцовая окклюзия в области зубов 1.1, 2.1, 4.1, 3.1. Скученное положение фронтальной группы зубов верхней и нижней челюстей. Мезиальный наклон зубов 1.2, 3.3. Дистальный наклон 1.1. Язычное положение зуба 3.2.

### Временная шкала

События развития заболевания, этапы диагностики и лечения пациентки Ю. представлены на рисунке 17.

**Диагностические процедуры** (выполнены в Клиническом центре челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

Для оценки морфологического состояния зубочелюстной системы пациенту были проведены дополнительные методы исследования в объеме аналогичном пациенту, представленному в клиническом случае № 1.

### Инструментальные исследования

**Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ)** (от 15.02.2021 г.)

На сагиттальных, коронарных и аксиальных срезах КЛКТ области ВНЧС выявили асимметричное положение головок нижней челюсти: смещение левого мыщелкового отростка нижней челюсти дистально. (рис. 18). Выявленные при анализе КЛКТ ВНЧС особенности топографии суставных головок подтвердили вынужденное положение нижней челюсти.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** (от 15.02.2021 г.)

МРТ ВНЧС уточнила и подтвердила результаты, полученные при проведении электровибрографии, о частичной дислокации суставных дисков с репозицией: латеральной — в правом ВНЧС, вентральной — в левом ВНЧС (рис. 19).

**Трассированная телерентгенография (ТРГ) головы** (от 15.02.2021 г.)

Цефалометрический анализ ТРГ головы в боковой проекции показал протрузию нижних резцов (угол L1/ML = 101°), верхнюю ретро-, микрогнатию (угол SNA = 74,5°, A'-Snpr = 43,4 мм), нижнюю макрогнатию (Pg'-Go = 79,3 мм), горизонтальный тип роста лицевого черепа (sum. Bjork = 389°) (рис. 20).

**Электровибрография** (от 19.02.2021 г.)

Для интерпретации данных электровибрографии использовали прилагаемую к прибору «BioJVA» таблицу анализа и интерпретации результатов. Таблица содержит 21 пункт с вариантами результатов диагностики в соответствии с американской классификацией заболеваний ВНЧС<sup>2</sup>. В корреляции с данными таблицы установили предварительный диагноз: частичная вентральная дислокация суставного диска с репозицией в левом ВНЧС (рис. 21, 22, 10).



Рис. 16. Внутриротовые фотографии пациента А.: А — окклюзия во фронтальном отделе; Б — окклюзия в боковом отделе справа; В — окклюзия в боковом отделе слева; Г — окклюзионный вид верхнего зубного ряда; Д — окклюзионный вид нижнего зубного ряда

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 16. Patient A.: intraoral photographs. A — frontal occlusion; Б — lateral occlusion on the right; В — lateral occlusion on the left; Г — occlusal view of the upper dentition; Д — occlusal view of the lower dentition

Note: photos taken by the authors.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ)** (от 19.02.2021 г.)

При исследовании ультразвуковых траекторий движения головок нижней челюсти определялось отклонение кривой графика слева на участке, соответствующем средней фазе опускания нижней челюсти, что свидетельствовало о наличии щелчка. Установлен несимметричный характер траекторий движения головок нижней челюсти с обеих сторон (рис. 23).

**Поверхностная электромиография жевательных мышц** (от 19.02.2021 г.)

По данным поверхностной электромиографии жевательных мышц определили высокоамплитудную и асимметричную биоэлектрическую активность височных и жевательных мышц, что свидетельствовало об их функциональной перегрузке и дискоординированной работе. При проведении функциональной пробы «Физиологический покой» правые и левые *m. masseter* и *m. temporalis* находились в функциональной перегрузке, причем в большей степени левая *m. masseter* и *m. temporalis* (средний биопотенциал левой *m. temporalis* — 57 мкВ, левой *m. masseter* — 53 мкВ). При проведении проб «Максимальное волевое смыкание зубных рядов» и «Жевание» выявлена асимметричная работа мышц: левые *m. masseter* и *m. temporalis* имели больший биопотенциал, чем правые (рис. 24)

**Кинезиография** (от 19.02.2021 г.)

Кинезиографическое исследование подтвердило ограниченные открывания рта, ограниченные латеро- и протрузионные движения с графическим изображением траекторий движе-

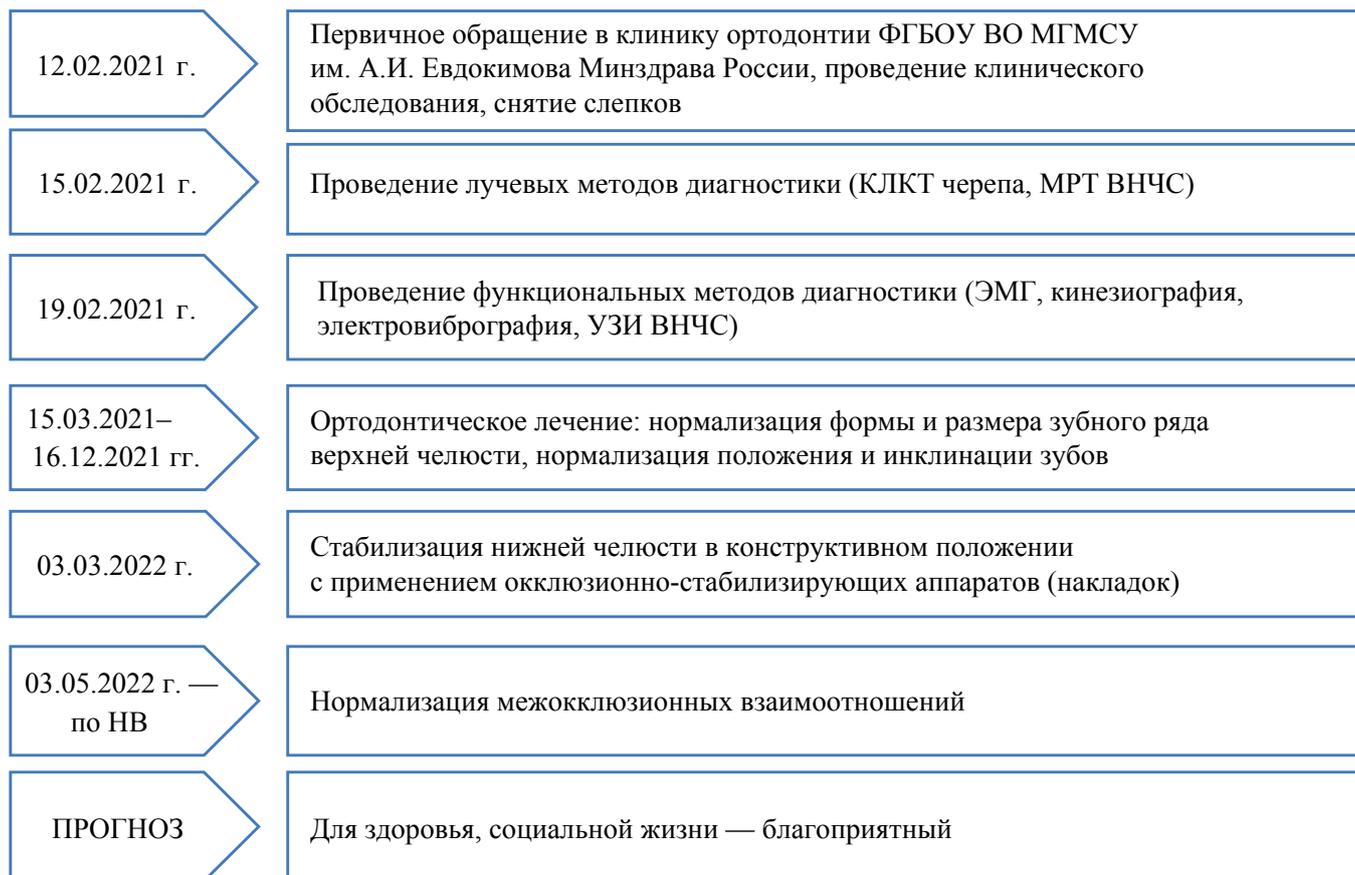


Рис. 17. Хронология диагностики, лечения и прогноз пациента А

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям, разработанным международными организациями в области здравоохранения для клинических случаев). Сокращения: ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав; КЛКТ — конусно-лучевая компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; НВ — по настоящее время; УЗИ — ультразвуковая диагностика; ЭМГ — электромиография.

Figure 17. Patient A.: diagnosis, treatment and prognosis

Notes: schematic diagram of the timeline was performed by the authors (according to the recommendations developed by international health organizations for clinical cases). Abbreviations: ВНЧС — temporomandibular joint; КЛКТ — cone-beam computed tomography; МРТ — magnetic resonance imaging; НВ — to date; УЗИ — ultrasound diagnostics; ЭМГ — electromyography.

ний нижней челюсти и числовыми показателями при проведении функциональных проб. При проведении функциональной пробы «максимальное опускание и поднятие нижней челюсти» выявлена девиация нижней челюсти. При проведении функциональной пробы «максимальное выдвигание нижней челюсти» выявлены ограниченные протрузионные движения в сагиттальной плоскости до 6,7 мм. При проведении функциональной пробы «максимальное перемещение нижней челюсти вправо и влево» выявлены латеротрузионные движения неправильной формы (рис. 25).

Антропометрия зубов, зубных рядов (от 19.02.2021 г.)

Антропометрия зубов, зубных рядов, апикальных базисов челюстей показала сужение верхнего зубного ряда в области моляров на 2,5 мм, нижнего — на 4 мм, укорочение длины переднего отрезка верхнего и нижнего зубных рядов на 5 мм, дефицит места в пределах 5 мм на нижней челюсти (рис. 26).

### Клинический диагноз

Мезиальная окклюзия (гнатическая форма), обусловленная верхней ретро-, микрогнатией, нижней макрогнатией. Трансверсальная резцовая окклюзия. Прямая резцовая ок-

клюзия. Скученное положение фронтальных зубов верхней и нижней челюстей. Мезиальный наклон зубов 1.2, 3.3. Язычное положение зуба 3.2. Тортоаномалии зубов 1.5, 1.4, 1.3–2.3, 2.4, 2.5, 3.4, 3.3–4.3, 4.4, 4.5. Асимметричная работа жевательных мышц. Гипертонус жевательных и височных мышц. Внутренние нарушения ВНЧС (частичная латеральная дислокация суставного диска правого ВНЧС с репозицией, частичная вентральная дислокация диска левого ВНЧС с частичной репозицией). Ограничение открывания рта, латеро- и протрузионных движений нижней челюсти.

### Дифференциальная диагностика

Проведена дифференциальная диагностика зубоальвеолярной и гнатической форм мезиальной окклюзии: при зубоальвеолярной форме мезиальной окклюзии  $\angle ANB = <0^\circ$  (в описанном клиническом случае по результатам цефалометрического расчета ТРГ головы в боковой проекции  $\angle ANB = -0,8^\circ$ , что соответствует аномалии окклюзии (мезиальной окклюзии) на уровне челюстей). Проведена дифференциальная диагностика болевого синдрома дисфункции ВНЧС с остеоартрозом ВНЧС. Диагноз болевого синдрома

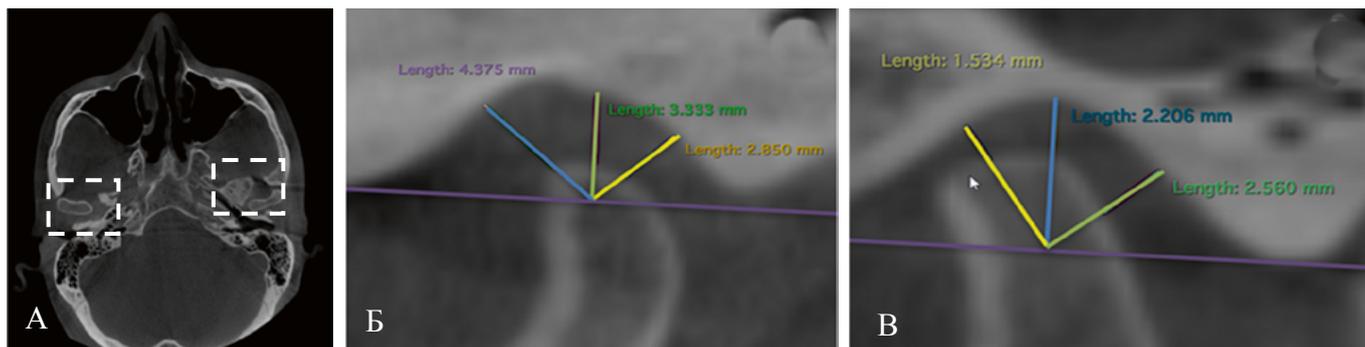


Рис. 18. Срезы КЛКТ ВНЧС пациента А.: А — асимметричное положение головок нижней челюсти на аксиальном срезе; Б — переднее положение правого мыщелкового отростка нижней челюсти; В — заднее положение левого мыщелкового отростка нижней челюсти

Примечания: фотографии выполнены авторами; аппарат iCat (KaVo, Германия). Сокращения: КЛКТ — конусно-лучевая компьютерная томография; ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав.

Fig. 18. Patient A.: CBCT images of TMJ. А — axial asymmetrical position of the mandibular heads; Б — anterior position of the right mandibular condyle; В — posterior position of the left mandibular condyle

Notes: photos taken by the authors; iCat machine (KaVo, Germany). Abbreviations: CBCT — cone-beam computed tomography; TMJ — temporomandibular joint.

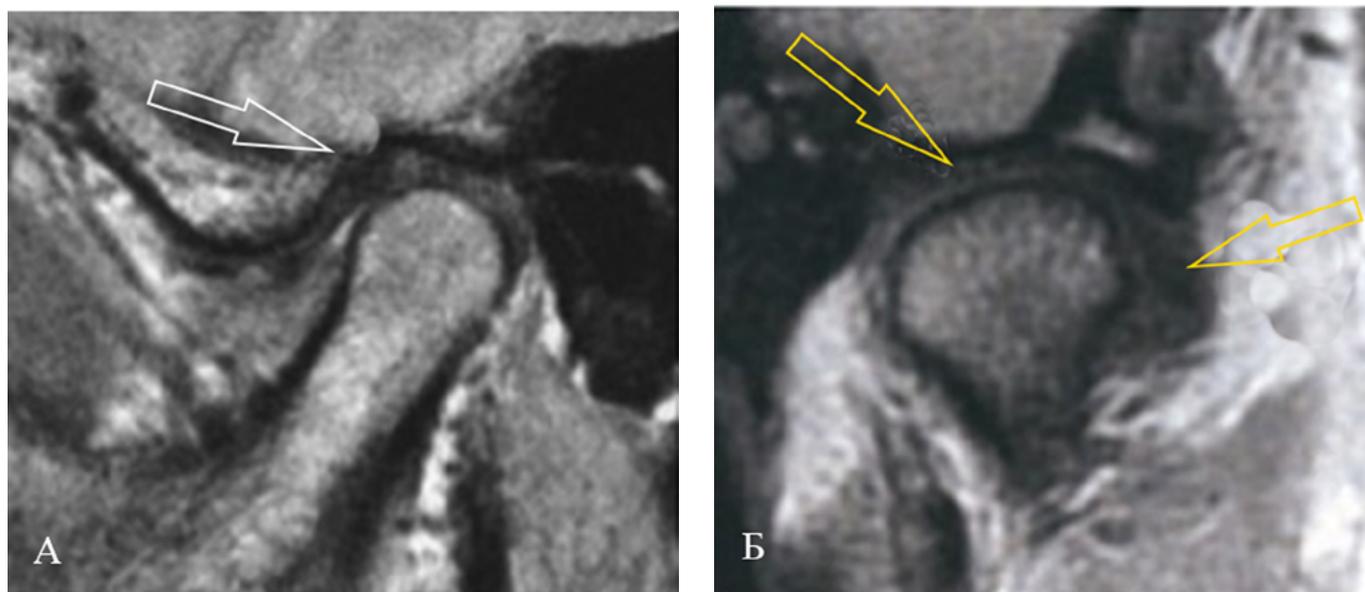


Рис. 19. Результаты МРТ ВНЧС пациента А.: А — МРТ левого ВНЧС в сагиттальной плоскости при сомкнутых зубных рядах: определяется частичная вентральная (указано стрелками) дислокация суставного диска с репозицией; Б — МРТ правого ВНЧС в корональной плоскости при сомкнутых зубных рядах: определяется частичная латеральная дислокация суставного диска с репозицией (указано стрелками)

Примечание: фотографии выполнены авторами; аппарат Toshiba Excelart Vantage Atlas-Z 1.5T (Toshiba, Япония). Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография; ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав.

Fig. 19. Patient A.: MRI of TMJ. А — MRI of the left TMJ (sagittal view) with closed dentition: partial ventral dislocation of the articular discs with reposition (arrows); Б — MRI of the right TMJ (coronal view) with closed dentition: partial lateral dislocation of the articular disc with reposition (arrows)

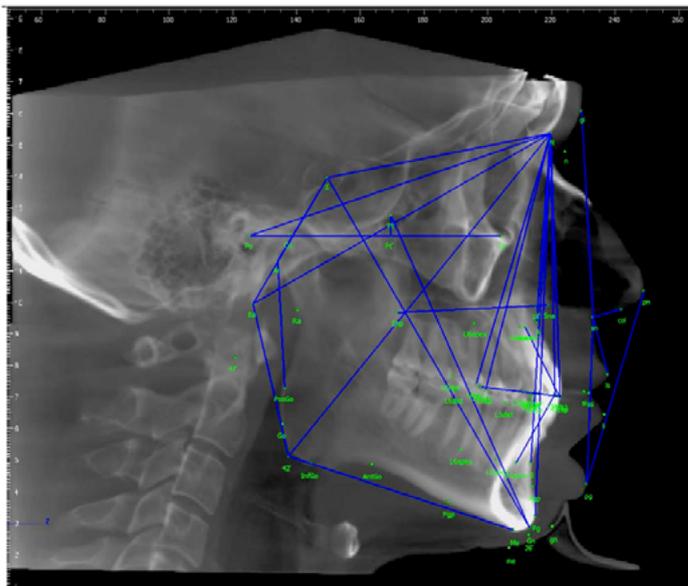
Notes: photos taken by the authors; Toshiba Excelart Vantage Atlas-Z 1.5T (Toshiba, Japan). Abbreviations: MRI — magnetic resonance imaging; TMJ — temporomandibular joint.

дисфункции ВНЧС был поставлен на основании отсутствия характерного уплощения суставной головки нижней челюсти с неровными краями; наличия четкого и непрерывного слоя кортикальной пластинки в области суставных поверхностей, наличия щелчка в области ВНЧС с болями в жевательных мышцах, носящих проходящий характер.

### Медицинские вмешательства

В соответствии с поставленным диагнозом была определена этапность и порядок лечебных мероприятий: на первом этапе лечения пациенту, учитывая гипертонус жевательных мышц, в отделении ортодонтии была изготовлена релаксационная каппа (сплинт) на нижнюю

No	Параметр	Значение	Норма	Отклонение	Допустимое отклонение	Степень отклонения
<b>Положение и наклон резцов и моляров</b>						
1	< U1/NL	66,7 deg	70,0	-3,3	5,0	
2	< L1/ML	101,0 deg	95,0	6,0	3,0	*
3	< U1/L1 "calffa"	124,6 deg	133,0	-8,4	5,0	*
4	U1-NA	9,1 mm	4,0	5,1	1,0	**(*)
5	L1-NB	6,3 mm	3,5	2,8	1,5	*
6	U6-PTV	19,1 mm	20,0	-0,9	2,0	
<b>Продольные и вертикальные размеры челюстей</b>						
7	N-S	71,3 mm	65,0	6,3	3,0	**
8	< N/S/Ba	131,6 deg	130,5	1,1	5,0	
9	< N/S/Ar	132,0 deg	123,0	9,0	5,0	*
10	A'-SnP	43,4 mm	45,5	-2,1	1,5	*
11	Pg'-Go	79,3 mm	68,0	11,3	2,0	**(*)
12	Co-Go	69,8 mm	48,8	21,0	1,2	**(*)
13	Pg'-NB	2,4 mm	3,9	-1,5	2,1	
14	U1-NL	29,4 mm	24,5	4,9	2,5	*
15	L1-ML	44,8 mm	45,0	-0,2	2,1	
16	U6-NL	23,7 mm	17,0	6,7	2,0	***
17	L6-ML	39,3 mm	26,0	13,3	2,5	**(*)
<b>Положение и наклон челюстей</b>						
18	< S/N/A	74,5 deg	82,0	-7,5	3,0	**
19	< S/N/B	75,3 deg	80,0	-4,7	3,0	*
20	< S/N/Pg	76,5 deg	81,0	-4,5	3,0	*
21	Ar/Go/Me "cGo"	111,4 deg	122,0	-10,6	7,0	*
22	< NL/NSL	8,4 deg	8,5	-0,1	3,0	
23	< ML/NSL	29,6 deg	32,0	-2,4	5,0	
24	< ML/Ocl	11,4 deg	17,0	-5,6	5,0	*
<b>Соотношение челюстных костей по сагиттали и вертикали</b>						
25	< A/N/B	-0,8 deg	2,8	-3,6	2,3	*
26	Wits appr.	-3,5 mm	-1,1	-2,4	2,0	*
27	S-Go	88,7 mm	64,3	24,4	3,5	**(*)
28	N-Gn	124,6 mm	101,0	23,6	6,0	***
29	N-Sna	54,2 mm	45,5	8,7	2,5	***
30	Sna-Gn	70,5 mm	56,5	14,0	3,5	**(*)
31	SnP-NSL	46,1 mm	40,8	5,3	1,0	**(*)
32	Ar-Go	61,9 mm	52,0	9,9	4,2	**
33	< NL/ML "cB"	21,2 deg	21,3	-0,1	3,9	
<b>Прогноз типа роста лицевого отдела черепа</b>						
40	< S/Ar/Go	146,1 deg	143,0	3,1	6,0	
41	sum. Björk	389,6	396,0	-6,4	4,0	*
42	< N/Go/Me	69,4 deg	72,5	-3,1	2,5	*
43	< NBa/PTGn	96,2 deg	90,0	6,2	3,0	**
44	SGo:NGn (%)	71,2 %	63,5	7,7	1,5	**(*)
45	< ML/FH	18,3 deg	22,0	-3,7	3,0	*
46	< S-Gn/FH "Y-axis"	60,2 deg	60,0	0,2	2,0	



No	Параметр	Значение	Норма	Отклонение	Допустимое отклонение	Степень отклонения
<b>"К"-анализ</b>						
47	"К"-Po	38,7 mm	44,3	-5,6	1,3	**(*)
48	"К"-U6 dist	68,2 mm	67,4	0,8	2,0	
49	"К"-L6 dist	69,9 mm	69,4	0,5	2,0	
50	"К"-U3 tip	94,7 mm	91,6	3,1	3,0	*
51	"К"-L3 dist	85,9 mm	91,6	-5,7	3,0	*
52	"К"-U1 tip	102,6 mm	103,8	-1,2	3,0	
53	"К"-L1 tip	100,9 mm	102,3	-1,4	3,0	
<b>Оценка гармоничности окклюзии</b>						
54	PoNIis	73,1 deg	0,0	73,1	0,0	**(*)
55	PoNIii	72,1 deg	0,0	72,1	0,0	**(*)
56	PoNMs	54,7 deg	0,0	54,7	0,0	**(*)
57	PoNMIi	57,0 deg	0,0	57,0	0,0	**(*)
58	MNIis	18,5 deg	0,0	18,5	0,0	**(*)
59	MNIii	15,1 deg	0,0	15,1	0,0	**(*)

Рис. 20. Трассированная телерентгенограмма головы в боковой проекции и протокол цифровой цефалометрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России пациента А.: установлена протрузия нижних резцов ( $\angle L1/ML = 101^\circ$ ), верхняя ретро-, микрогнатия (угол SNA =  $74,5^\circ$ , A'-SnP = 43,4 мм), нижняя макрогнатия (Pg'-Go = 79,3 мм), горизонтальный тип роста лицевого черепа (sum.Bjork =  $389^\circ$ )

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 20. Patient A.: traced telerocephalography of the head (lateral view) and The Digital Cephalometry Protocol (A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry): protrusion of the lower incisors ( $L1/ML = 101^\circ$ ), upper retro-, micrognathia (SNA angle =  $74.5^\circ$ , A'-SnP = 43.4 mm), lower macrognathia (Pg'-Go 79.3 mm), horizontal type of facial skull growth (sum.Bjork =  $389^\circ$ )

Note: performed by the authors.



Рис. 21. Таблица-схема интерпретации результатов пациента А.

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 21. Patient A.: interpretation chart for of the electrovibrography results

Note: photo taken by the authors.

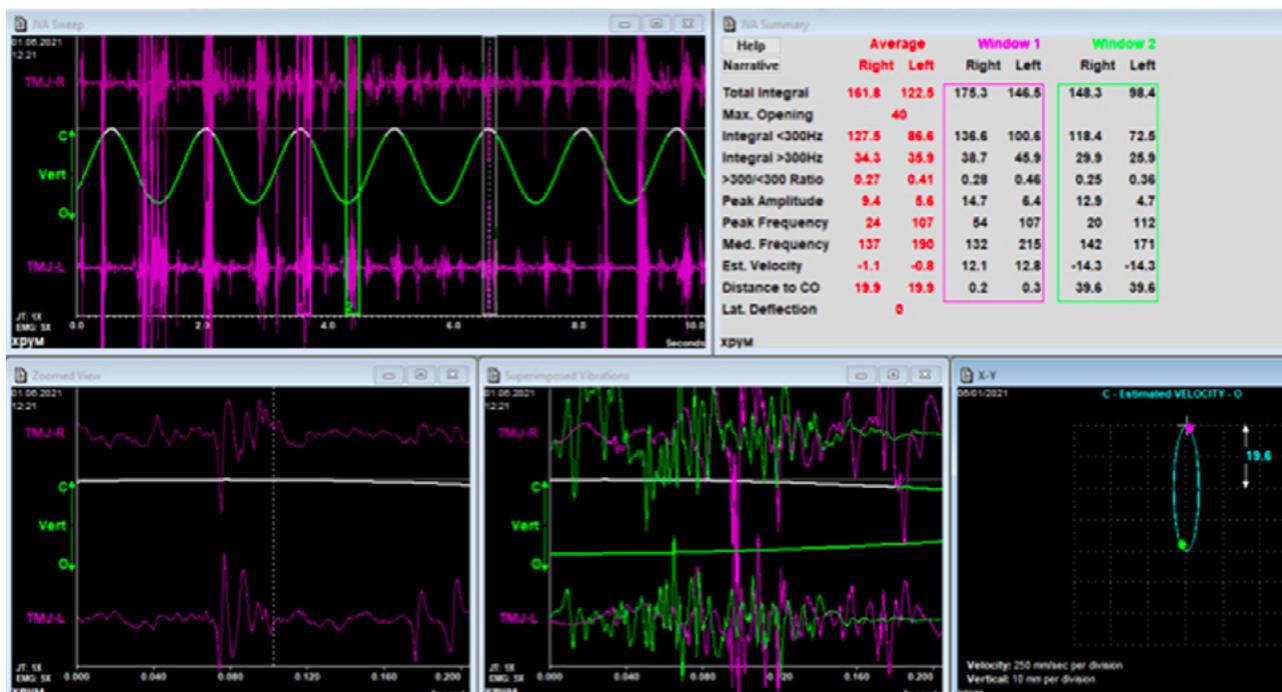


Рис. 22. Результаты электровибрографии: скриншот записи электровибрографического исследования в программном обеспечении BioPAK пациента А.; для постановки диагноза патологии ВНЧС используются данные параметров: «Total integral» (=20–80), Max. Opening (величина открывания рта), Integral >300 Hz; >300 Hz / <300 Hz Ratio» (соотношение частот характеризует общее количество энергии при вибрации в ВНЧС во время функции)

Примечание: фотографии выполнены авторами; аппарата «BioJVA» (BioResearch, США).

Fig. 22. Patient A.: electro-vibrography results. Screenshot of the electrovibrographic study using BioPAK software. To make a preliminary diagnosis of TMJ disorder, the following data are used: “Total integral” (= 20–80), “Max Opening (of the mouth), Integral >300 Hz, >300 Hz/<300 Hz Ratio” (frequency ratio — the total amount of energy during vibration in TMJ during function).

Notes: photos taken by the authors; BioJVA machine (BioResearch, USA).

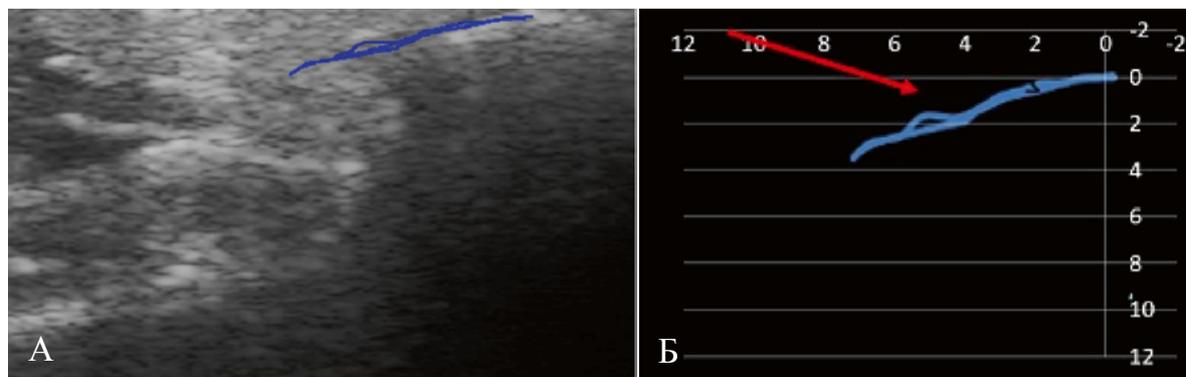
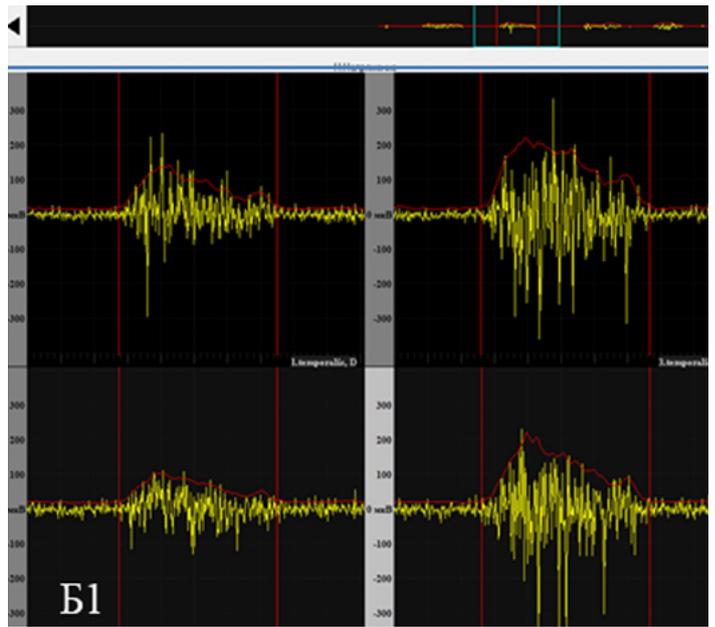
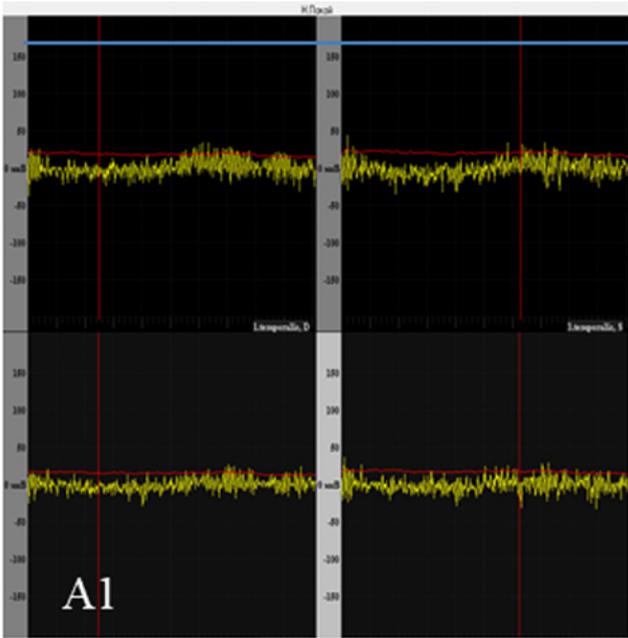


Рис. 23. Графики траекторий движения суставной головки на ультразвуковом изображении левого ВНЧС при опускании и поднятии нижней челюсти пациента А.: А — на участке траектории, соответствующем средней фазе опускания нижней челюсти (указано стрелкой), визуализируется расхождение кривых, что свидетельствует о наличии щелчка; Б — линейная диаграмма-график траектории движения суставной головки нижней челюсти, построенная в системе координат.

Примечание: фотографии выполнены авторами; аппарат Logicscan 128 (LogicScan, Литва) с помощью линейного датчика HL 10.0/25/96z (LogicScan, Литва) с программным обеспечением Echo Wave II TELEMED Ultrasound Medical Systems. Сокращения: ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав.

Fig. 23. Patient A.: graphic trajectories of the articular head motion on the ultrasound image of the left TMJ when dropping and raising the mandible. A — divergence of curves is determined in the section of the graph corresponding to the middle phase of dropping the mandible (arrow), which is an indicator of a click; Б — a line SC-plotted diagram of the trajectory of the mandible articular head motion

Notes: photo taken by the authors; Logicscan 128 (LogicScan, Lithuania) using a linear sensor HL 10.0/25/96z (LogicScan, Lithuania) and Echo Wave II software (TELEMED), Ultrasound Medical Systems. Abbreviations: TMJ — temporomandibular joint.



Основная | Спектр сигнала | Турн-Амплитудный анализ | График жеваний

**Расчёты**

Канал №:	1	2	3	4
Турны	152736	161895	184327	193408
Ампл, мкВ	86	52	78	64
Ампл ср, мкВ	6	5	6	6

Н.Покой | Н.Напряжение

Параметры напряжения | Индексы

Номер канала	Td	Md	Ts	Ms	Td/Md	Ts/Ms	Td/Ts	Md/Ms
Макс. ампл. (мкВ)	111	90	144	104	123	138	77	87
Ср. ампл. (мкВ)	66	50	57	53	112	108	98	94
Площадь (мкВ*мс)	147,07	118,22	201,09	166,69	124	121	73	71

Чувствительность: 500 мкВ/дел | Развертка: 500 мс/дел

Основная | Спектр сигнала | Турн-Амплитудный анализ | График жеваний

**Расчёты**

Канал №:	1	2	3	4
Турны	14377	15767	11783	12919
Ампл, мкВ	561	323	761	888
Ампл ср, мкВ	17	13	29	24

Н.Покой | Н.Напряжение

Параметры напряжения | Индексы

Номер канала	Td	Md	Ts	Ms	Td/Md	Ts/Ms	Td/Ts	Md/Ms
Макс. ампл. (мкВ)	548	424	1039	1187	129	88	53	36
Ср. ампл. (мкВ)	127	110	209	176	115	119	51	62
Площадь (мкВ*мс)	98,12	95,59	158,35	168,44	103	94	62	57

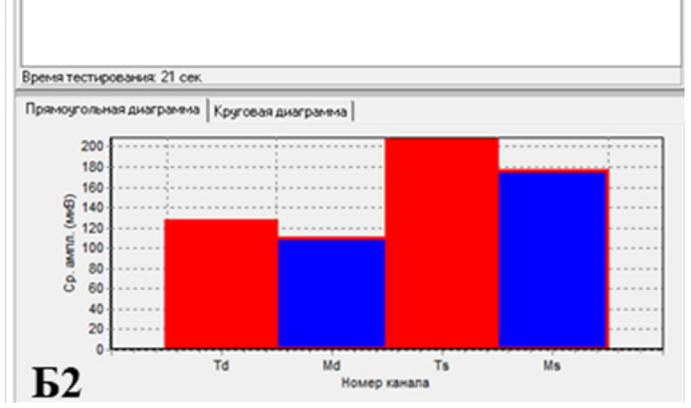
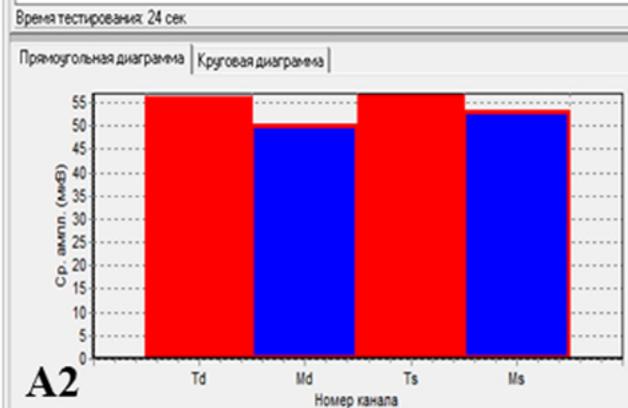


Рис. 24. Продолжение  
Fig. 24. Continuation

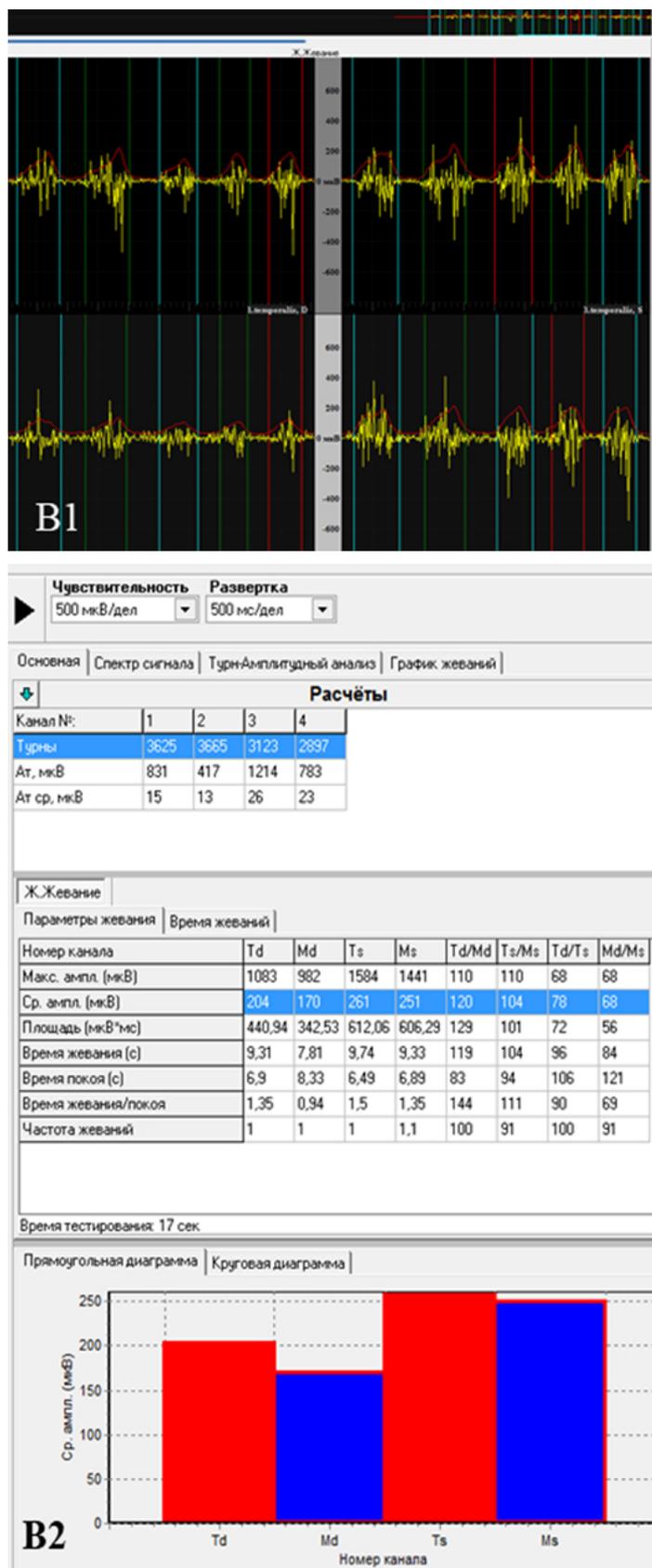


Рис. 24. Скриншот записи электромиографии жевательных мышц пациента при проведении функциональных проб пациента А.: А — функциональная проба «физиологический покой», где Тd (правая *m.temporalis*) имеет средний биопотенциал 92 мкВ, Мd (правая *m.masseter*) — 90 мкВ, Ts (левая *m.temporalis*) — 93 мкВ, Ms (левая *m.masseter*) — 98 мкВ. Правые и левые *m.masseter* и *m.temporalis* находились в функциональной перегрузке, причем, в большей степени, слева; Б — функциональная проба «максимальное волевое смыкание зубных рядов», где Тd (правая *m.temporalis*) имеет средний биопотенциал 127 мкВ, Мd (правая *m.masseter*) — 110 мкВ, Ts (левая *m.temporalis*) — 209 мкВ, Ms (левая *m.masseter*) — 176 мкВ. Выявлена ассиметричная работа мышц: левые *m.masseter* и *m.temporalis* имели больший биопотенциал, чем правые; В — функциональная проба «жевание», где Тd (правая *m.temporalis*) имеет средний биопотенциал 204 мкВ, Мd (правая *m.masseter*) — 170 мкВ, Ts (левая *m.temporalis*) — 261 мкВ, Ms (левая *m.masseter*) — 251 мкВ. Выявлена ассиметричная работа мышц: левые *m.masseter* и *m.temporalis* имели больший биопотенциал, чем правые

Примечание: фотографии выполнены авторами; аппарат «Синапсис» (Нейротех, Россия).

Fig. 24. Patient A.: screenshot of the electromyographic examination of the masticatory muscles during the functional tests. А — functional test “rest position”, where Td (right *m.temporalis*) has an average biopotential of 92  $\mu$ V, Md (right *m.masseter*) — 90  $\mu$ V, Ts (left *m.temporalis*) — 93  $\mu$ V, Ms (left *m.masseter*) — 98  $\mu$ V. The right and left *m.masseter* and *m.temporalis* were in functional overload, and, to a greater extent, on the left. Б — functional test “maximum volitional closure of the dentition”, where Td (right *m.temporalis*) has an average biopotential of 127  $\mu$ V, Md (right *m.masseter*) — 110  $\mu$ V, Ts (left *m.temporalis*) — 209  $\mu$ V, Ms (left *m.masseter*) — 176  $\mu$ V. Asymmetric muscle function was revealed: the left *m.masseter* and *m.temporalis* had a greater biopotential than the right ones. В — functional test “chewing”, where Td (right *m.temporalis*) has an average biopotential of 204  $\mu$ V, Md (right *m.masseter*) — 170  $\mu$ V, Ts (left *m.temporalis*) — 261  $\mu$ V, Ms (left *m.masseter*) — 251  $\mu$ V. Asymmetric muscle function was revealed: the left *m.masseter* and *m.temporalis* had greater biopotential than the right ones.

Note: photo taken by the authors; Synapsis machine (Neurotech, Russia).

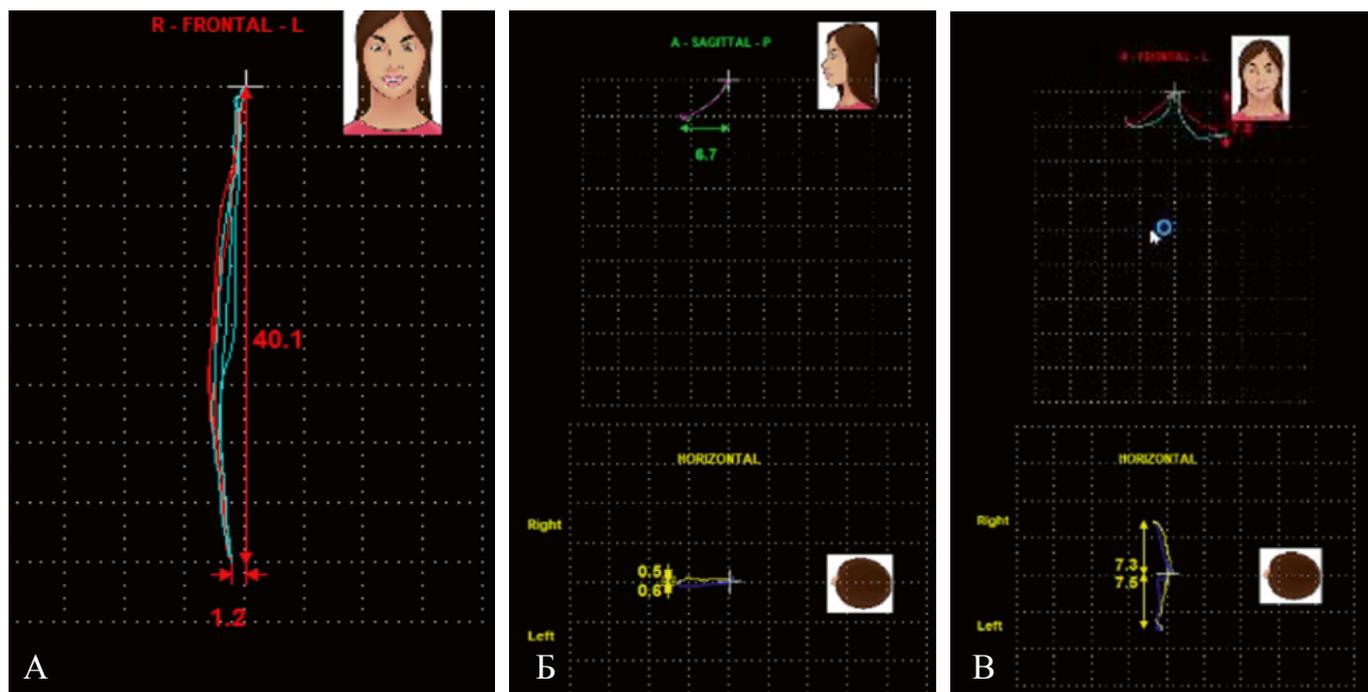


Рис. 25. Скриншот записи кинезиографии при проведении функциональных проб пациента А.: А — при функциональной пробе «максимальное опускание и поднятие нижней челюсти» определяется девиация нижней челюсти; Б — при функциональной пробе «максимальное выдвижение нижней челюсти» определяются ограниченные протрузионные движения в сагиттальной (6,7 мм) плоскости (Sagittal), смещение траектории движения вправо при выдвижении нижней челюсти; В — при проведении функциональной пробы «максимальное перемещение нижней челюсти вправо и влево» установлены латеротрузионные движения неправильной формы  
 Примечание: фотографии выполнены авторами; аппарат Jaw Tracker 3D (BioResearch, США).

Fig. 25. Patient A.: screenshot of the kinesiographic examination during functional tests. A — functional test “maximum dropping and raising of the mandible” reveals a deviation of the mandible; Б — functional test “maximum protrusion of the mandible” reveals limited protrusion movements in the sagittal plane (6.7 mm) (Sagittal), displacement of the trajectory of right movement when the mandible is moved forward; В — functional test “maximum movement of the mandible to the right and left” reveals an irregular form of laterotrusion movements

Notes: performed by the authors; Jaw Tracker 3D (BioResearch, USA).

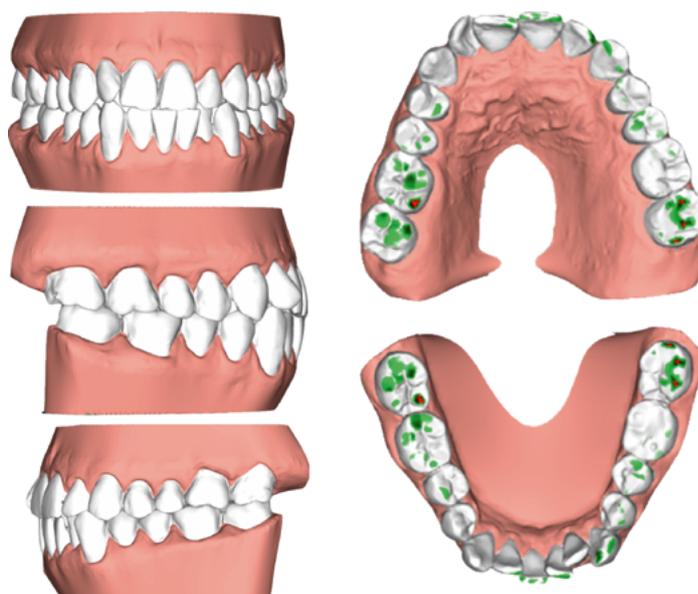


Рис. 26. Продолжение  
Fig. 26. Continuation

## Мезиодистальные размеры зубов

В/Ч	10.5	7	7	8.5	7.5	9	9	7.5	8.5	7	7	10.5
	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6
Н/Ч	11	8	8	6.1	7	7.5	7.5	7	6	8	8	11

## Измерения зубных рядов

Параметр			Зубной ряд					
			Верхний			Нижний		
			Значение	Норма	Отклонение	Значение	Норма	Отклонение
1	$\Sigma_{12}$	Сумма мезиодистальных размеров 12-ти зубов	99mm			95mm		
2	$I_{12}$	Отношение $\frac{\Sigma_{12}}{\Sigma_{12}}$	1.04	1,08	-0.04			
3	$L_{arch}$	Лонгитудинальная длина зубного ряда (Nance)	104 mm	108 mm	4 мм	95 mm	100 mm	5 mm
4	$\Sigma_{321 123}$	Сумма мезиодистальных размеров 6-ти зубов	50 mm			35.1 mm		
5	$I_{321 123}$	Отношение $\frac{\Sigma_{321 123}}{\Sigma_{321 123}}$	1.16	1,29	-0.13			
6	$\Sigma_{21 12}$	Сумма мезиодистальных размеров резцов	33 mm			29 mm		
7	$I_{21 12}$	Отношение $\frac{\Sigma_{21 12}}{\Sigma_{21 12}}$	1.33	1,33	0			
<b>Ширина зубного ряда</b>								
8	$L_{3-3}$	Расстояние между клыками	36 mm	31.4 mm	4.6 mm	26 mm	24 mm	2 mm
9	$I_{3-3}$	Отношение $\frac{L_{3-3}}{L_{3-3}}$	1.38	1,31	0.07			
10	$I_c$	Отношение $\frac{L_{3-3}}{\Sigma_{21 12}}$	1.38	1,44	-0.06	1.11	1,10	0.01
11	$L_{6-6}$	Расстояние между первыми молярами	47 mm	49,5mm	-2.5 mm	47mm	51 mm	4 mm
12	$I_{6-6(LH)}$	Отношение $\frac{L_{6-6}}{\Sigma_{21 12}}$ (Linder-Hart)	1.5	1,54	-0.04	1.75	1,54	0.21
13	$I_{6-6(S)}$	Отношение $\frac{L_{6-6}}{\Sigma_{12}}$ (Снагина)	0.5	0,50	0	0.53	0,50	0.03
<b>Длина зубного ряда</b>								
14	$L_{fr}$	Длина переднего отрезка зубного ряда (Коркхауз)	14 mm	19 mm	-5 mm	12 mm	17 mm	-5 mm
15	$I_{fr}$	Отношение $\frac{L_{fr}}{\Sigma_{21 12}}$	0.64	0,58	0.06	0.55	0,52	0.03
16	$L_{pr}$	Проекционная длина зубного ряда	30 mm	32.3 mm	-2.3 mm	31 mm	29 mm	2 mm
17	$I_{pr}$	Отношение $\frac{L_{pr}}{\Sigma_{12}}$	0.47	0,39	0.08	0.41	0,35	0.06
18	$B_{tr}$	Ширина апикального базиса (Хаус)	44.5 mm	40 mm	4.5 mm	34 mm	35.6 mm	-1.6 mm
19	$I_b$	Отношение $\frac{B_{tr}}{\Sigma_{12}}$ (Снагина)	0.45	0,44	0.01	0.4	0,40	0

Рис. 26. Продолжение  
Fig. 26. Continuation

Параметр			Зубной ряд					
			Верхний			Нижний		
			заключение	откло- нение		заключение	откло- нение	
2	$I_{12}$	Отношение $\frac{\sum_{12}^{12}}{\sum_{12}}$	В пределах нормы	-0.04				
3	$L_{arch}$	Лонгитудинальная длина зубного ряда	Уменьш	4 mm		Уменьш	5 mm	
5	$I_{321 123}$	Отношение $\frac{\sum_{321 123}}{\sum_{321 123}}$	Уменьш.	-0.13				
7	$I_{21 12}$	Отношение $\frac{\sum_{21 12}}{\sum_{21 12}}$	Уменьш.	-0.2				
8	$L_{3-3}$	Расстояние между клыками	Увелич.	4.6 mm		Увелич.	2 mm	
9	$I_{3-3}$	Отношение $\frac{L_{3-3}}{L_{3-3}}$	Увелич.	0.07				
10	$I_c$	Отношение $\frac{L_{3-3}}{\sum_{21 12}}$	Уменьш.	-0.06		Уменьш.	-0.01	
11	$L_{6-6}$	Расстояние между первыми молярами	Уменьш.	-2.5 mm		Уменьш.	-4 mm	
12	$I_{6-6(LH)}$	Отношение $\frac{L_{6-6}}{\sum_{21 12}}$ (Linder-Hart)	Уменьш.	-0.04		Увелич.	0.03	
13	$I_{6-6(S)}$	Отношение $\frac{L_{6-6}}{\sum_{12}}$ (Снагина)	Норма	0		Увелич.	0.03	
14	$L_{fr}$	Длина переднего отрезка зубного ряда (Коркхауз)	Уменьш.	-5 mm		Уменьш.	-5 mm	
15	$I_{fr}$	Отношение $\frac{L_{fr}}{\sum_{21 12}}$	Увелич.	0.06		Увелич.	0.03	
16	$L_{pr}$	Проекционная длина зубного ряда	Уменьш.	-2.3 mm		Уменьш.	-2 mm	
17	$I_{pr}$	Отношение $\frac{L_{pr}}{\sum_{12}}$	Увелич.	0.08		Увелич.	0.06	
18	$B_{tr}$	Ширина апикального базиса (Хаус)	Увелич.	4.5 mm		Уменьш.	-1.6 mm	
19	$I_b$	Отношение $\frac{B_{tr}}{\sum_{12}}$ (Снагина)	Увелич.	0.01		Уменьш.	-0.03	

Рис. 26. Цифровые 3D-модели зубных рядов и протокол цифровой антропометрии зубных рядов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России пациента А

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 26. Digital 3D models of dentition and the Protocol of Digital Anthropometry of Dentition (A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry)

Note: photos taken by the authors.

челюсть из светоотверждаемого композитного материала Primosplint (Германия). Проводилась его коррекция с периодичностью 1 раз в месяц. Через 6 месяцев после проведения контрольной комплексной диагностики ЗЧС в соответствии с разработанным алгоритмом пациент был принят на ортодонтическое лечение с применением съемных капповых аппаратов — элайнеров (3D Smile, Россия). Исходя из конструктивного положения нижней челюсти было запланировано: дистализация моляров верхней и нижней челюстей справа; дистализация моляров нижней челюсти слева на 3 мм; смещение центральной линии нижней челюсти вправо на 2 мм; нормализация ангуляции резцов верхней челюсти. Активные перемещения зубов осуществлялись под контролем окклюзионно-стабилизирующих накладок на зубы 3.6, 4.6, изготовленных из пакуемого композитного материала Filtek (3M Espe). Ортодонтическое лечение продолжается по настоящее время.

### Динамика и исходы

Спустя 6 месяцев лечения с применением съемных капповых аппаратов (элайнеров) пациент начал отмечать положительную динамику. Объективно: нормализация формы и размеров зубных рядов, положения и инклинации зубов. Спустя 3 месяца после изготовления и фиксации окклюзионно-стабилизирующих аппаратов (накладок): отсутствие жалоб на ВНЧС, отсутствие напряженности в мышцах. Объективно: отсутствие щелчков и хрустов в области ВНЧС при опускании нижней челюсти, отсутствие болезненности и напряженности в жевательных мышцах при пальпации, стабилизация положения нижней челюсти.

### Прогноз

Прогноз благоприятный при соблюдении рекомендаций: отсутствие в рационе питания грубой, жесткой пищи; широкого и продолжительного открывания рта.

### Мнение пациента

Пациент удовлетворен промежуточными результатами лечения. Отмечает улучшение качества жизни.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Lee GH, Park JH, Moon DN, Lee SM. Protocols for orthodontic treatment of patients with temporomandibular joint disorders. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2021;159(3):373–388. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2020.09.023>
- Найданова И.С., Писаревский Ю.Л., Шаповалов А.Г., Писаревский И.Ю. Возможности современных технологий в диагностике функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава. *Проблемы стоматологии.* 2018;14(4):6–13. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2018-14-4-6-13>  
Naidanova IS, Pisarevskii YuL, Shapovalov AG, Pisarevskii IYu. The potential of current technologies in diagnostics of temporomandibular joint dysfunction (literature review). *Actual Problems in Dentistry.* 2018;14(4):6–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2018-14-4-6-13>
- Фадеев Р.А., Овсянников К.А. Этиология и патогенез заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц. *Вестник Новгородского государственного университета.* 2020;4(120):50–59. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4\(120\).50-59](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4(120).50-59)  
Fadeev RA, Ovsiannikov KA. Etiology and pathogenesis of diseases of temporomandibular joint and masticatory muscles. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta.* 2020;4(120):50–59 (In Russ.). [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4\(120\).50-59](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4(120).50-59)
- Чхиквадзе Т.В., Бекреев В.В. Окклюзионная терапия нарушений функции височно-нижнечелюстного сустава. *Вестник Российской*

## ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика и лечение пациентов с расстройствами ВНЧС требует междисциплинарного подхода, включая стоматологов-ортопедов, врачей-ортодонтот. На сегодняшний день отсутствуют утвержденные клинические рекомендации по диагностике и планированию лечения таких групп пациентов [14, 15]. Нами разработан алгоритм комплексной морфофункциональной диагностики ЗЧС, включающий самые современные и информативные методы. На представленных клинических примерах показана его эффективность. Данный алгоритм может служить основой для дальнейшей разработки лечебно-диагностических схем ведения таких групп пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами предложен и апробирован алгоритм комплексной диагностики зубочелюстной системы на примере пациентов с аномалиями окклюзии в сочетании с заболеваниями ВНЧС с использованием самых современных и безопасных методов. Такой подход позволил систематизировать полученные в ходе обследования данные, поставить диагноз, составить обоснованный персонифицированный план лечения, а также обеспечил возможность объективной оценки динамики показателей морфофункционального состояния зубочелюстной системы пациента в процессе лечения, что, в свою очередь, будет способствовать повышению качества и эффективности лечения таких групп пациентов. В обоих случаях пациентам было проведено комплексное стоматологическое лечение, основанное на междисциплинарном подходе. Оба пациента находились на лечении с применением окклюзионно-стабилизирующих аппаратов, после чего проводилось ортодонтическое лечение с применением брекет-системы в первом случае и элайнеров во втором. Несмотря на разную аппаратуру, стратегия и вектор комплексного стоматологического лечения строились на основе проведенной комплексной морфофункциональной диагностики с применением авторского алгоритма.

- университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2018;22(4):387–401. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-4-387-401>
- Chkhikvadze TV, Bekreev VV. Occlusive Therapy of Temporomandibular Disorders. *RUDN Journal of Medicine.* 2018;22(4):387–401 (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-4-387-401>
- Петрикас И.В., Курочкин А.П., Трапезников Д.В., Ишханова А.В., Файзулова Э.Б. Комплексный подход к лечению нейромышечного дисфункционального синдрома вчс: клиническое наблюдение. *Проблемы стоматологии.* 2018;14(1):66–70. <https://doi.org/10.24411/2077-7566-2018-100013>  
Petrikas IV, Kurochkin AP, Trapeznikov DV, Ischanova AV, Fayzulova EB. A comprehensive approach to treatment of neuromuscular dysfunction syndrome of the temporal mandibular joint (TMJ). clinical observation *Actual problems in dentistry.* 2018;14(1):66–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2077-7566-2018-100013>
  - Бейнарочич С.В., Филимонова О.И. Современный взгляд на этиологию и патогенез дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018;25(6):164–170. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-164-170>  
Beinarovich SV, Filimonova OI. Modern view on the etiology and pathogenesis of the temporomandibular joint dysfunction. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(6):164–170 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-164-170>

7. Егорова Д.О., Арсенина О.И., Надточий А.Г., Ряховский А.Н., Попова Н.В. Рентгенологическая оценка положения головок нижней челюсти при различных типах лица. *Стоматология*. 2020;99(1):55–60. <https://doi.org/10.17116/stomat20209901155>  
Egorova DO, Arsenina OI, Nadtochiy AG, Riakhovskii AN, Popova NV. X-ray assessment of the position of the lower jaw heads in different types of face. *Stomatologiya*. 2020;99(1):55–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat20209901155>
8. Xiong X, Ye Z, Tang H, Wei Y, Nie L, Wei X, Liu Y, Song B. MRI of Temporomandibular Joint Disorders: Recent Advances and Future Directions. *J Magn Reson Imaging*. 2021;54(4):1039–1052. <https://doi.org/10.1002/jmri.27338>
9. Buduru S, Balhuc S, Ciumasu A, Kui A, Ciobanu C, Almasan O, Manziuc M, Negucioiu M. Temporomandibular dysfunction diagnosis by means of computerized axiography. *Med Pharm Rep*. 2020;93(4):416–421. <https://doi.org/10.15386/mpr-1754>
10. Дубова Л.В., Ожигов Е.М., Тагильцев Д.И., Ступников А.А. Анализ показаний электромиографии у пациентов со съёмными покрывными протезами с опорой на имплантаты при длительном пользовании. *Проблемы стоматологии*. 2019;15(3):139–145. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-3-139-145>  
Dubova LV, Ozhigov EM, Nagiltsev DI, Stupnikov AA. The analysis of emg values in patients using removable implant-retained overdentures for a long period of time. *Actual problems in dentistry*. 2019;15(3):139–145 (In Russ.). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-3-139-145>
11. Дубова Л.В., Ступников А.А., Крихели Н.И., Цаликова Н.А., Мельник А.С. Критерии перехода от окклюзионной шины к временным несъемным ортопедическим конструкциям при лечении пациентов с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава с дисковыми нарушениями. *Стоматология*. 2019;98(3):65–70. <https://doi.org/10.17116/stomat20199803165>
- Dubova LV, Stupnikov AA, Krikheli NI, Tsalikova NA, Melnik AS. Diagnostic criteria for the transition from occlusal splints to non-removable orthopedic appliances in patients with TMJ dysfunction with disc disorders. *Stomatologiya*. 2019;98(3):65–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat20199803165>
12. Siva Kalyan U, Moturi K, Padma Rayalu K. The Role of Ultrasound in Diagnosis of Temporomandibular Joint Disc Displacement: A Case-Control Study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2018;17(3):383–388. <https://doi.org/10.1007/s12663-017-1061-4>
13. Текучева С.В., Персин Л.С., Афанасьева Я.И., Постников М.А., Попова И.В., Постникова Е.М. Алгоритм морфофункциональной диагностики зубочелюстной системы пациентов с аномалиями окклюзии в сочетании с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава. *Стоматолог*. Минск. 2021;4(43):47–55. [https://doi.org/10.32993/dentist.2021.4\(43\).12](https://doi.org/10.32993/dentist.2021.4(43).12)  
Tekucheva SV, Persin LS, Afanasyeva YuI, Postnikov MA, Popova IV, Postnikova EM. Algorithm of the morphofunctional diagnostics of the dentoalveolar system of patients with malocclusions associated with the temporomandibular joints diseases. *Stomatologist Minsk*. 2021;4(43):47–55 (In Russ.). [https://doi.org/10.32993/dentist.2021.4\(43\).12](https://doi.org/10.32993/dentist.2021.4(43).12)
14. Nithin I, Ahmed J, Sujir N, Shenoy N, Binnal A, Ongole R. Morphological Assessment of TMJ Spaces, Mandibular Condyle, and Glenoid Fossa Using Cone Beam Computed Tomography (CBCT): A Retrospective Analysis. *Indian J Radiol Imaging*. 2021;31(1):78–85. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729488>
15. Bianchi J, Roberto Gonçalves J, Carlos de Oliveira Ruellas A, Vieira Pastana Bianchi J, Ashman LM, Yatabe M, Benavides E, Soki FN, Cevidanes LHS. Radiographic interpretation using high-resolution Cbct to diagnose degenerative temporomandibular joint disease. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255937>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Текучева Светлана Владимировна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4628-7372>

**Базикян Эрнест Арамович** — доктор медицинских наук, профессор; заслуженный врач Российской Федерации; заведующий кафедрой хирургии полости рта федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9184-3737>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Svetlana V. Tekucheva** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Orthodontics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0002-4628-7372>

**Ernest A. Bazikyan** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of the Russian Federation; Head of the Department of Oral Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0002-9184-3737>

**Афанасьева Яна Игоревна** — старший лаборант кафедры ортодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6021-9352>

**Постников Михаил Александрович** — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой детской терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

**Yana I. Afanasyeva** — Senior Laboratory Assistant, Department of Orthodontics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

<https://orcid.org/0000-0001-6021-9352>

**Mikhail A. Postnikov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatric Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>



