

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Тімохіна Тетяна Олександрівна

УДК 616.311+616.314.17]-08-084:618.179:616

**КЛІНІКА, ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ ПАРОДОНТА
ТА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА
У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ
ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2013

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця (м. Київ)

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Борисенко Анатолій Васильович,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Полігун Антоніна Михайлівна,

ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ» (м. Київ), кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

доктор медичних наук, старший науковий співробітник

Чумакова Юлія Геннадіївна,

ДУ «Інститут стоматології» НАМН України (м. Одеса), відділення захворювань тканин пародонта, завідувач

Захист відбудеться «26» червня 2013 р. о 13:30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.05 при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця за адресою: 03057, м.Київ-57, вул.Зоологічна, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (03057, м.Київ-57, вул .Зоологічна, 1, стоматологічна клініка НМУ).

Автореферат розісланий «21» травня 2013 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доцент

О. І. Остапко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальність теми даного дослідження зумовлена широкою розповсюдженістю залізодефіцитної анемії (ЗДА) серед жінок репродуктивного віку – серед усіх ускладнень гестаційного процесу ця загальносоматична патологія посідає перше місце (Виговська Я.І. і співавт., 2002; Видиборець С.В., 2004; Доценко Н.О. і співавт., 2003; Серов В.Н., 2006; Семенко Т.М., 2004; Шехтман М.М., 2004). Частота ЗДА в Україні значно зросла і коливається в межах від 30 до 83,1 %. В регіонах з високим рівнем материнської смертності анемія діагностується в кожній третій жінки. На жаль, ці показники не мають тенденції до зниження (Венцковський Б.М. і співавт., 2004; Меллина І.М., 2003; Пилипець І.В., 2001; Халецький Ю.М., 2003). На сьогодні ЗДА розглядають як патологічний процес, що призводить до функціональних і морфологічних змін у всіх органах і тканинах. ЗДА чинить негативний вплив на перебіг вагітності та пологів, стан плоду та новонародженого, сприяє суттєвому збільшенню частоти ускладнень. Це захворювання може бути першопричиною чи вагомим чинником патогенезу різних патологічних процесів та посилення тяжкості перебігу хронічних захворювань (Белоус О.Б., 2003; Бондаренко Н.П., 2005; Путинцев А.Б., 2005). Деякі науковці вважають, що під час вагітності виникає вторинний фізіологічний імунодефіцит не тільки загальний, а й місцевий. Імунодефіцит може сприяти розвитку патологічних процесів у порожнині рота, в тому числі у тканинах пародонта (Романова Ю.Г., 2000). Встановлено залежність між змінами в імунній системі і вираженістю дефіцита заліза в організмі (Тофан Н.І., 2005).

Відомо, що розвиток запалення в тканинах пародонта під впливом пародонтопатогенних мікроорганізмів пов'язаний зі станом імунологічної реактивності організму (Грудянов А.И. и соавт., 2001; Майборода Т.О., 2000; Політун А.М. і співавт. 2005; Чумакова Ю.Г. и соавт., 2007). Одним з аспектів проблеми патології вагітності є порушення бар'єрної функції слизових оболонок різних органів жінки, в тому числі – слизової оболонки порожнини рота (СОПР) (Островська Л.Й., 2010; Шекера О.О., 2008). Порушення співвідношення між показниками обсіменіння СОПР вагітних представниками нормальної та умовно-патогенної мікрофлори підвищує ризик виникнення ускладнень вагітності та пологів, а також ризик інфікування плода та новонародженого (Венцковський Б.М. і співавт., 2004).

У зв'язку з цим існує потреба у розробці нових методів профілактики та лікування хвороб пародонта та СОПР у жінок репродуктивного віку із ЗДА, а саме вагітних жінок та тих, що планують вагітність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Розробка сучасних стратегій діагностики та лікування захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб працездатного віку» (номер державної реєстрації 0111V005409) та виконана згідно з планом МОЗ України.

Мета і завдання дослідження.

Мета підвищення ефективності профілактики та лікування хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією на підставі вивчення особливостей їх розвитку, перебігу та розробки на цій основі патогенетично обґрунтованих методів лікування.

Завдання дослідження:

1. Вивчити розповсюдженість захворювань пародонта і слизової оболонки порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією.

2. Визначити клінічні особливості перебігу хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією.

3. Дослідити особливості деяких біохімічних і імунологічних процесів у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією та їх значення у формуванні патологічних процесів в тканинах пародонта та слизової оболонки порожнини рота.

4. Розробити та впровадити лікувально-профілактичний комплекс заходів при захворюваннях пародонта та слизової оболонки порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією.

5. На основі клініко-лабораторних досліджень визначити ефективність запропонованих методів профілактики та лікування захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією в найближчі та віддалені терміни спостережень.

Об'єкт дослідження зміни тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота, склад мікрофлори порожнини рота, біохімічних показників сироватки крові та стан імунної системи у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією.

Предмет дослідження тканини пародонта, слизова оболонка порожнини рота, сироватка крові і ротова рідина жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією, які мають ураження тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота.

Методи дослідження. *Клінічні* – обстеження хворих для оцінки стану тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота в процесі лікування та контролю його ефективності. *Лабораторні:* імунологічні – для визначення загального аналізу крові з підрахунком кількості лейкоцитів, лімфоцитів та їх субпопуляцій; визначення кількості імуноглобулінів G, A, M, рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК), про- та протизапальних цитокінів ФНО- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6; мікробіологічні — для дослідження окремих ділянок порожнини рота; біохімічні — для визначення біохімічних маркерів кісткового ремоделювання; цитологічні — для цитологічного дослідження окремих ділянок порожнини рота. *Статистичні:* варіаційний та кореляційний аналіз для визначення статистичної достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів.

У вагітних із ЗДА виявлено високу (87,2 \pm 4,9 %) розповсюдженість захворювань пародонта, що достовірно перевищує аналогічні показники у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. В структурі захворювань пародонта переважає генералізований пародонтит (ГП). У більшості обстежених виявлено поєднання уражень пародонта і захворювань СОПР (хейліт, глосит).

Встановлено, що у вагітних та невагітних жінок із ЗДА та супутніми стоматологічними захворюваннями формуються порушення мікроекології різних біотопів порожнини рота. Зростає кількість мікрофлори з гемолітичними та плазмокоагулюючими властивостями, умовно-патогенної анаеробної мікрофлори та грибів роду *Candida*. Виявлено значну кількість асоціацій аеробної та анаеробної мікрофлори на тлі зниження рівня захисної мікрофлори.

Доведено, що у вагітних із ЗДА за наявності супутніх стоматологічних захворювань спостерігається зниження кількості популяцій CD3+ лімфоцитів на фоні В-лімфоцитозу, підвищеного вмісту субпопуляцій лімфоцитів із ранніми (CD25+) та пізніми (HLA-DR+) маркерами активації та тих, що експресують FAS-рецептор, а також дисбаланс ЦК в бік переважання їх патогенних фракцій. Спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 при недостовірній зміні рівня протизапального ІЛ-4.

Цитологічне дослідження засвідчило, що у вагітних із ЗДА спостерігається втрата тісноти кореляційних зв'язків між деякими клінічними і цитологічними показниками, виявленої у вагітних без ЗДА.

Показано, що включення до комплексного лікування захворювань пародонта у вагітних із ЗДА розробленого медикаментозного комплексу забезпечує достатню ефективність лікування захворювань пародонта у жінок репродуктивного віку із ЗДА.

Практичне значення отриманих результатів.

Доведено необхідність формування груп ризику розвитку стоматологічних захворювань у жінок репродуктивного віку із ЗДА. Встановлено кратність оглядів і санації порожнини рота пацієнток. Розроблено комплекс лікувально-профілактичних заходів для лікування захворювань пародонта та СОПР у жінок репродуктивного віку із ЗДА.

Для місцевого лікування гінгівіту і ГП у жінок репродуктивного віку із ЗДА запропоновано медикаментозний склад (Деклараційний патент України UA № 61836 А від 25.07.2011 р.), застосування якого дозволяє значно підвищити ефективність лікування.

Для оцінки загального стану організму вагітних із ЗДА запропоновано спосіб оцінки ступеня тяжкості ЗДА у жінок репродуктивного віку із захворюваннями тканин пародонта (Патент України UA № 61288 А від 11.07.2011 р).

Оцінку ефективності проведеного лікування ГП у вагітних із ЗДА доцільно проводити за допомогою запропонованого «Способу оцінки ефективності лікування генералізованого пародонтиту у вагітних із залізодефіцитною анемією» (Деклараційний патент України UA № 66355 А від 26.12.2011 р.).

Особистий внесок здобувача.

Автором спільно з науковим керівником розроблено план досліджень, визначено мету і завдання, сформульовано основні висновки та практичні рекомендації роботи. Самостійно здобувачем проведено аналіз даних літератури, відбір та опрацювання методик дослідження, клінічне обстеження і лікування хворих, статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, написання і оформлення дисертаційної роботи.

Клінічні спостереження проведені на базі Стоматологічного медичного центру

та кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Комплексне клінічне обстеження жінок проводили спільно з акушерами-гінекологами та гематологами на базі НДСЛ «ОХМАТДИТ» (г.л., к.мед.н. Гладуш Ю.І., зам. г.л. Бондаренко Л.В.). Мікробіологічні дослідження проводились на базі бактеріологічної лабораторії ДУ «ПАГ НАМН України» (зав. лаб. – д.мед.н. Лісяная Т.І.). Імунологічні дослідження проводились в лабораторії імунології Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (зав. лаб., д.б.н., г.н.с. Бичкова Н.Г.). Біохімічні дослідження у відділі клінічної біохімії ДУ «Інституту травматології та ортопедії НАМН України» (зав. від. – проф., д.мед.н. Магомедов О.М.). Цитологічні дослідження проводились у відділі патоморфології з експериментально-біологічним відділенням (віварієм) ДУ «Інституту травматології та ортопедії НАМН України» (зав. відділом – проф. Бруско А.Т.; головний н.с., д.мед.н. Григоровський В.В.). Гематологічні дослідження проводились в ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (л. Маркова І.А.)¹.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практичну діяльність Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця та в навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Центру стоматології Університетської клініки ІФНМУ, кафедри стоматології ФПО Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського, Рівненської міської стоматологічної поліклініки, Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, кафедри стоматології дитячого віку, ортодонції та імплантології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Матеріали дисертації доповідались та обговорювались на: 64 Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини», (м. Київ, 2010 р.); XII Українській науково-практичній конференції з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації; Міжнародній науково-практичній конференції до всесвітнього дня здоров'я (м. Київ, 2011 р.); 4th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors/IV Міжнародній науковій міждисциплінарній конференції молодих вчених та студентів медиків (м. Харків, 2011 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, в тому числі: 8 статей – у фахових виданнях, 7 публікацій – у збірниках тез науково-практичних конференцій, отримано 3 патенти України на корисну модель.

¹ Автор щиро вдячна за допомогу в проведенні лабораторних досліджень та підбору контингенту хворих співробітникам НДСЛ «ОХМАТДИТ» (г.л., к.мед.н. Гладуш Ю.І., зам.г.л. Бондаренко Л.В.), бактеріологічної лабораторії ДУ «ПАГ НАМН України» (зав. лаб. – д.мед.н. Лісяная Т.І.), лабораторії імунології Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (зав. лаб., д.б.н., г.н.с. Бичкова Н.Г.), відділу клінічної біохімії ДУ «Інституту травматології та ортопедії НАМН України» (зав. від. – проф., д.мед.н. Магомедов О.М.), відділу патоморфології з експериментально-біологічним відділенням (віварієм) ДУ «Інституту травматології та ортопедії НАМН України» (зав.відділом – проф. Бруско А.Т.; головний н.с., д.мед.н. Григоровський В.В.), ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (л. Маркова І.А.).

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Дисертацію викладено на 227 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 42 таблицями та 25 малюнками. Список використаних джерел літератури містить 230 робіт, з них – 184 вітчизняних і 46 зарубіжних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали і методи дослідження.

Для досягнення поставленої мети і вирішення задач дослідження було проведено комплексне обстеження 327 жінок репродуктивного віку (18–39 років). З них основну групу дослідження склали 125 вагітних жінок, хворих на ЗДА легкого та середнього ступеня тяжкості. Групу порівняння склали 98 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Контрольну групу склали невагітні жінки: половина з них була хвора на ЗДА – 68, у частини з них не діагностувалась ЗДА – 36.

Під час стоматологічного обстеження порожнини рота досліджували стан зубів (індекс КПВ), тканин пародонта і СОПР. Гігієнічний стан порожнини рота визначали за допомогою індексу Грін – Вермільйона (Green J. et al., 1964).

Наявність і ступінь тяжкості запалення в тканинах ясен визначали за допомогою проби Шиллера–Писарева (Свраков Д. та співав., 1982) та папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) за Parma (1960). Кровоточивість ясен визначали за Мюллеманом (Mühlemann, 1971), ступінь патологічної рухомості зубів за Ентінім Д.А. (1957). Стан тканин пародонта оцінювали за допомогою пародонтальних індексів – ІІ (Russel, 1956) та СРІ (ВООЗ, 1997). Для встановлення діагнозу захворювання тканин пародонта використовували класифікацію Данилевського М.Ф. (1994).

Мікробіологічні дослідження. Визначали якісні та кількісні показники мікроекології язика, щоки та кута рота. Для бактеріологічного дослідження використовували кров'яний агар, жовточно-сольовий агар, середовища Ендо, Сабуро, тіогліколеве середовище, шоколадний агар. Для ідентифікації культур *Candida* по ферментативним властивостям використовували середовище Гіса з індикатором Андреде. Ідентифікацію одержаних культур грибів здійснювали з врахуванням морфологічних ознак грибкових клітин, вигляду колоній, що виростили на середовищах, а також за допомогою *Candida-Test*. Ідентифікацію виду *S.albicans* проводили за допомогою експрес-теста на утворення ростових трубок в сироватці крові (СК).

Цитологічні дослідження проводили за методикою Покровської П.М. та Макарової М.С. в модифікації Бенюмової І.А. (1962).

Імунологічні дослідження. Для вивчення стану імунної системи було проведено визначення фенотипу лімфоїдних клітин; підрахунок абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів (Е-РОК); підрахунок відносної та абсолютної кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів; відносний та абсолютний вміст В-лімфоцитів

(ЕАС-РОК); реакція бласттрансформації лімфоцитів з ФГА (Копелян І.І. та співав., 1972); визначення кількості імуноглобулінів G, A, M (за Mancini et al., 1965); визначення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК); визначення рівня ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-4 (в СК та ротовій рідині). Всі ці дослідження були проведені загальноприйнятими в імунології методами (Шабалин В.Н., Серова Л.Д., 1988; Столяров І.Д., 1999). Дослідження стану гуморального імунітету проводили шляхом визначення концентрації імуноглобулінів G, A, M методом імуноелектрофорезу за методикою запропонованою Будажбон Г.Б. (1988).

Біохімічні дослідження. Активність лужної фосфатази визначали за допомогою набору реактивів фірми Lachema. Активність колагенази визначали за методом Lindy, Halme, (1973). Визначення фракцій гідроксипроліну проводили за методом Frey S., (1965), гідроксипролін визначали за методом Stegemann H., (1952). Глікозаміноглікани визначали в СК орциновим методом (Кляцкин С.А., Лифшиц Р.И., 1989). Концентрацію кальцію визначали колориметричним методом (хромоген Арсеназо III), неорганічного фосфору – уніфікованим методом по відновленню фосфорно-молібденової гетерополікислоти (Камьшников В.С., 2004). Вміст електролітів в СК визначали на автоматичному аналізаторі марки EasyLyte (США).

Статистичну обробку отриманих даних проведено на ЕВМ за допомогою спеціальних програм статистичного аналізу (Рунион Р., 1982; Минцер О.П. і співавт. 1991).

Результати досліджень. Встановлено, що у вагітних із ЗДА розповсюдженість захворювань тканин пародонта становить у 109 з 125 основної групи ($87,2 \pm 4,9$ %), що перевищує аналогічний показник вагітних без ЗДА ($71,42 \pm 3,57$ %), невагітних із ЗДА ($75,0 \pm 3,6$ %) та здорових жінок репродуктивного віку ($19,4 \pm 0,99$ %).

У структурі захворювань пародонта у 57 вагітних із ЗДА ($52,3 \pm 2,62$ %) виявлений хронічний гінгівіт, а у 52 вагітних ($47,7 \pm 2,39$ %) ГП. Серед гінгівітів переважав (47 осіб, $82,5 \pm 3,71$ % випадків) хронічний катаральний гінгівіт; у 10 осіб ($17,5 \pm 0,89$ %) – гіпертрофічний гінгівіт. У 48 з 52 ($92,3 \pm 3,72$ %) вагітних із ГП основної групи виявлений ГП початкового-I ступеня, хронічного перебігу; у 4 жінок ($7,7 \pm 0,39$ %) – ГП I ступеня, хронічного перебігу.

У 108 хворих на ЗДА ($86,4 \pm 4,32$ %), незалежно від наявності, чи відсутності в них вагітності було стоншення, тобто атрофія покривного епітелію. Це виражалось у легкій травматизації СОПР. У більшості обстежених виявлено поєднання уражень пародонта і захворювань СОПР: у вагітних із ЗДА у 16 осіб ($12,8 \pm 0,64$ %) виявлений ексфолюативний хейліт, у 22 осіб ($33,6 \pm 1,69$ %) – ангулярний хейліт; у 9 осіб ($7,2 \pm 0,36$ %) – десквамативний глосит. У жінок групи порівняння ці захворювання виявлені в поодиноких випадках.

Мікробіологічні дослідження. Результати бактеріологічного дослідження вагітних із ЗДА в поєднанні із захворюваннями тканин пародонту та СОПР свідчать про суттєві зміни показників мікробіоценозу кута рота, язика та щоки порівняно з даними групи порівняння та контрольної групи. Зареєстровано підвищення обсіменіння язика та щоки стафілококом золотистим – на 20,0 %, стафілококом епідермальним – на 24,4 %; ентеробактеріями та ешеріхіями – на 17,7 %, клібсієлами – на 13,3 %. Відмічене підвищення кількості умовно-патогенної кокової

мікрофлори. Біоценоз порожнини рота у вагітних із ЗДА характеризувався підвищенням рівня обсіменіння язика та щоки грибами роду *Candida albicans*. В мікрофлорі кута рота у вагітних основної групи відмічено зменшення частоти висівання ентеробактерій, деяких видів грибів *Candida*, лактобацил, коринебактерій та нейсерій. Виявлено високі показники висівання грибів *Candida albicans*, стафілокока епідермального з гемолізом, стрептокока піогенного.

Виявлено три основні варіанти мікробних асоціацій в порожнині рота вагітних із ЗДА. Перший варіант (52 вагітних, 42 %) – до складу асоціацій входили карієсогенні стрептококи, стафілококи та гриби роду *Candida*. Другий варіант (28 вагітних, 22 %) – в асоціаціях підвищені якісні та кількісні показники висівання ентеробактерій та ентерокока. Третій варіант дисбіозу порожнини рота (44 вагітних, 35 %) характеризувався зростанням в спектрі оральної мікрофлори вмісту грибів роду *Candida*.

У всіх вагітних із ЗДА висівали різних представників анаеробної мікрофлори. Співвідношення мікроорганізмів, висіяних в асоціаціях з порожнини рота у вагітних основної групи, змінювалась в бік підвищення рівня анаеробів (бактероїди, пептострептококи, фузобактерії, актіноміцети). Зростала частота асоціацій актіноміцетів та лактобацил з карієсогенними стрептококами (відповідно 25 % та 21 %).

У вагітних жінок без ЗДА виявлено менш суттєві порушення мікробіоценозу порожнини рота. З меншою частотою висівали потенційно умовно-патогенні стрептококи (*Str.mutans*, *Str.mitis*), але показники висівання стафілококів перевищували норму. Частота обсіменіння порожнини рота грибами р. *Candida* була майже в 2 рази нижчою.

Кількісні показники висівання з язика та щоки невагітних із ЗДА групи різних представників анаеробів були нижчими ніж у вагітних із ЗДА. У невагітних жінок із ЗДА спостерігали нижній рівень обсіменіння СОПР карієсогенними видами стрептококів та ентеробактеріями порівняно з вагітними основної групи.

У жінок із ЗДА спостерігалось підвищення кількості асоціацій двох чи трьох видів бактерій. Відмічено підвищення рівня висівання нормальної мікрофлори (лактобацили, сапрофітні стрептококи).

Імунологічні дослідження. В групу досліджень входили жінки, що мали супутні захворювання тканин пародонта та СОПР.

У вагітних із ЗДА та супутніми захворюваннями тканин пародонта та СОПР відмічено зниження кількості лімфоцитів на 27,3 % ($p < 0,01$) та відносної кількості CD3+-лімфоцитів на 45,28 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. У вагітних із ЗДА було виявлено достовірне ($p < 0,05$) зменшення абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів на 27,5 % відносно аналогічного показника контрольної групи та абсолютної кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів-супресорів на 30,77 % ($p < 0,001$) до значення $0,36 \pm 0,04 \times 10^3/\text{л}$. Також було визначено збільшення абсолютної кількості CD22+-клітин, відносна їх кількість перевищувала значення у здорових осіб на 22,64 % ($p < 0,05$) та групи порівняння – на 36,50 % ($p < 0,01$). Встановлено зниження абсолютного числа CD16+-клітин на 21,74 % порівняно із показниками контрольної групи та на 34,55 % – порівняно із хворими групи порівняння ($p < 0,05$).

Відносна кількість даної популяції клітин збережена – $18,67 \pm 0,94$ %. Кількість В-лімфоцитів в основній групі перевищувала значення у здорових осіб на $22,64$ % ($p < 0,05$) та аналогічний показник групи порівняння – на $36,50$ % ($p < 0,001$).

Відносна кількість HLA-DR+лімфоцитів не мала вірогідних відмінностей ні між групами вагітних ($p > 0,05$), ні від показника контрольної групи ($p > 0,1$), і становила відповідно – $16,85 \pm 0,83$ %, $11,31 \pm 0,57$ % та $13,80 \pm 1,12$ %.

Виявлені зміни кількісного складу активованих лімфоцитів як із раннім маркером активації, так із пізнім, а також тих, що готові вступити в апоптоз, свідчать про активацію клітинної ланки імунної системи у вагітних із ЗДА. Підвищення спонтанної проліферативної активності лімфоцитів в $2,13$ є свідченням циркуляції аутоантигенів та постійної активації ними лімфоцитів ($p < 0,001$).

Концентрація IgA у СК у вагітних із ЗДА та захворюваннями тканин пародонта та СОПР була знижена на $43,07$ % ($p < 0,001$) порівняно із контрольною групою та на $47,96$ % ($p < 0,001$) із групою порівняння. Концентрація IgG у СК в усіх групах не мала вірогідних відмінностей між собою ($p > 0,05$) і становила відповідно $11,37 \pm 0,58$ та $10,27 \pm 0,51$ г/л. Не виявлено достовірних ($p > 0,05$) відмінностей і від значень контрольної групи — $13,80 \pm 1,45$ г/л. Рівень IgM не мав достовірних відмінностей від даних контрольної групи ($p > 0,05$).

Виявлені зміни рівня основних класів імуноглобулінів у СК є відображенням патологічних змін в організмі вагітних при ЗДА та супутніх стоматологічних захворюваннях. Зниження вмісту IgA і як наслідок sIgA є приводить до проявів імунодефіциту на слизових оболонках. Це проявляється їх недостатнім захистом від мікробних та вірусних агентів, схильністю до примноження. Високий рівень IgM є класичним проявом запального процесу, при якому синтез Ig відбувається шляхом гіперпродукції IgM на ранніх етапах із наступним переключенням на синтез IgG.

У вагітних із ЗДА виявлено значний дисбаланс ЦК: вміст фізіологічних ЦК великого розміру був нижче контрольних значень в $2,94$ рази ($p < 0,001$), та нижче значень групи порівняння на $49,26$ % ($p < 0,05$).

В ротовій рідині вагітних із ЗДА та супутніми захворюваннями тканин пародонта було визначено підвищений вміст прозапальних цитокінів – ФНП- α ($5,14 \pm 0,29$ пг/мл) ($p < 0,05$); ІЛ-1 β ($18,91 \pm 0,85$ пг/мл) ($p < 0,05$) та ІЛ-6 ($4,52 \pm 0,25$ пг/мл) ($p < 0,05$) при зниженні рівня протизапального ІЛ-4 ($1,68 \pm 0,09$ пг/мл) ($p < 0,05$). У жінок групи порівняння в ротовій рідині рівень прозапальних цитокінів ФНП- α ($2,45 \pm 0,19$ пг/мл) ($p < 0,05$), ІЛ-1 β ($7,23 \pm 0,34$ пг/мл) ($p < 0,05$) та ІЛ-6 ($3,27 \pm 0,29$ пг/мл) знаходився в межах значень здорових жінок ($p < 0,01$). Вміст протизапального ІЛ-4 складав $68,61$ % ($1,96 \pm 0,20$ пг/мл) ($p < 0,05$) від даних у здорових осіб. У невагітних пацієнток із ЗДА та супутніми захворюваннями тканин пародонта рівень прозапальних цитокінів ФНП- α ($5,82 \pm 0,37$ пг/мл) ($p < 0,05$); ІЛ-1 β ($8,57 \pm 0,36$ пг/мл) ($p < 0,05$) та ІЛ-6 ($4,91 \pm 0,32$ пг/мл) ($p < 0,05$) перевищував дані здорових жінок осіб відповідно у $3,44$; $1,85$ та $1,50$ разу при концентрації протизапального ІЛ-4 в межах $74,18$ % ($2,93 \pm 0,21$ пг/мл) від норми ($p < 0,01$).

Таким чином, наявність ураження тканин пародонта та СОПР у вагітних із ЗДА викликає зниження кількості популяції CD3+лімфоцитів, CD4+лімфоцитів CD8+лімфоцитів, наявність В-лімфоцитозу із гіперфункцією IgM та зниженням синтезу IgA, підвищення кількості активованих субпопуляцій Т-лімфоцитів із

ранніми (CD25+) та пізніми (HLA-DR+) маркерами активації та тих, що експресують α -ланцюг ІЛ-2 та FAS-рецептор, розвиток аутоімунних проявів за рахунок зростання спонтанної проліферації лімфоцитів та зростання концентрації патогенних ЦК.

У вагітних із ЗДА, захворюваннями тканин пародонта та СОПР спостерігали підвищення рівня прозапальних цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 при недостовірній зміні рівня протизапального ІЛ-4 в СК. Подібні результати визначались у даного контингенту хворих в ротовій рідині.

У жінок із фізіологічним перебігом і супутніми захворюваннями тканин пародонта та СОПР було виявлене збереження кількісного складу Т-, В- та НК – клітин, дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій із зростанням показника імунорегуляторного індексу, підвищення процентного вмісту CD95-активованих лімфоцитів, підвищення спонтанної проліферативної активності лімфоцитів, дисбаланс ЦК із переважанням вмісту патогенних ЦК середнього та малого розміру, зниження концентрації сироваткового Ig A, підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів, а саме фагоцитарного числа.

У невагітних жінок із ЗДА та супутніми захворюваннями тканин пародонта та СОПР виявлено: зниження як загальної кількості лейкоцитів, так і абсолютного числа лімфоцитів, зниження абсолютного числа Т-лімфоцитів, Т-хелперів і Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів при збереженні їх відсоткового вмісту та показнику імунорегуляторного індексу; значне підвищення вмісту В-лімфоцитів; посилення активації процесів в Т та В-лімфоцитів, підвищений вміст активованих CD95-лімфоцитів, підвищення спонтанної проліферативної активності лімфоцитів; дисбаланс вмісту ЦК із значним переважанням вмісту патогенних ЦК середнього та малого розміру, значно підвищені рівні активаторів запальних процесів ФНП- α та ІЛ-1 β при одночасному високому вмісті ІЛ-6.

Цитологічні дослідження. Цитологічна картина мазків-відбитків з язика, щоки, кута рота була переважно однотипною і відрізнялась в окремих випадках лише відносним вмістом деяких видів клітин. Загальна кількість клітин у відбитках і співвідношення форм клітин в різних випадках і окремих ділянках були різними.

Спектр форм клітин, виявлений в мазках, включав у себе: епітеліальні клітини плоского епітелію – епітеліоцити (найбільш часто і регулярно виявляли в мазках), нейтрофільні лейкоцити – нейтрофіли (мало змінені і дегенеративні), мононуклеари (лімфоцити і моноцити), макрофаги. У більшості мазків (найчастіше в мазках зі слизової язика та тканин пародонта) була присутня більша чи менша кількість базофільних бактерій різного виду, деяка кількість кристалів і некротичних мас. Інколи серед описаних клітинних скупчень в мазках зустрічались крупні поліморфні кристали, гранули пігменту, нитки фібрину. Останні були особливо характерні для вмісту пародонтальних кишень.

Достовірні відмінності між групами виявлені за частотою високого ступеня «загальної кількості клітин мазків» слизової кута рота: в групі вагітних із ЗДА високий ступінь кількості клітин зустрічається приблизно в чотири рази частіше, ніж у групі вагітних без ЗДА ($p < 0,1$).

Виявлено достовірну позитивну кореляцію для ділянок слизової оболонки

кутів рота і пародонтальної кишені в групі порівняння і пародонтальної кишені в основній групі. Для ділянки «пародонтальна кишеня» параметри коефіцієнта асоціації знаходились в діапазоні значень кореляцій середньої сили.

Більш ніж в половині випадків високі значення загальної кількості клітин мазків закономірно поєднані з переважанням лейкоцитів в мазках вмісту пародонтальних кишень в обох групах порівняння. Така ж залежність майже в половині випадків існує для слизової кутів рота в контрольній групі недостовірною при наявному числі спостережень. Навпаки – в основній групі жінок залежність між цими показниками дуже слабка.

Статистично достовірні відмінності частоти виявлення деяких градацій цитологічних показників в мазках вагітних групи порівняння встановлені для слизової язика, слизової щоки і кута рота. Спостерігається втрата тісноти кореляційних зв'язків між деякими клінічними і цитологічними показниками. Це, ймовірно, свідчить про розбалансування впливу клінічних факторів на цитологічні властивості тканин порожнини рота.

Біохімічні дослідження. Аналіз біохімічних показників, що відображають стан метаболізму сполучної тканини, показав, що у вагітних із ЗДА та захворюваннями тканин пародонту активність лужної фосфатази мала тенденцію до зростання і складала 108 % по відношенню до норми; активність колагенази зростала до $4,53 \pm 0,3$ мкмоль/л·год в порівнянні із контрольною групою ($3,14 \pm 0,1$ мкмоль/л·год). Концентрація вільної фракції гідроксипроліну у цієї групи хворих складала 130 % або $7,50 \pm 0,3$ мкмоль/л при $5,75 \pm 0,2$ мкмоль/л в контрольній групі. Вміст білковозв'язаної фракції гідроксипроліну знижена до $9,87 \pm 0,2$ мкмоль/л при $11,73 \pm 1,1$ мкмоль/л в контрольній групі. Зростав вміст глікозаміногліканів в СК на 131 % по відношенню до норми, а в абсолютних показниках – до $0,042 \pm 0,004$ г/л при нормі $0,032 \pm 0,003$ г/л. Показники мінерального обміну в основній групі залишаються в межах нормальних величин, за виключенням загального кальцію, де його вміст дещо знижений, а концентрація іонізованого кальцію знижена до 67 % відносно норми, а в абсолютних показниках $0,82 \pm 0,01$ ммоль/л при нормі $1,22 \pm 0,1$ ммоль/л.

Активність лужної фосфатази в ротовій рідині вагітних із ЗДА становила ($0,50 \pm 0,08$ мккат/л), що свідчить про високу остеобластичну активність. В інших групах ці показники становили ($0,36 \pm 0,03$ мккат/л) та ($0,42 \pm 0,03$ мккат/л) відповідно.

Визначення біохімічних маркерів кісткового ремоделювання дозволяє уже при первинному обстеженні ідентифікувати пацієнток з відхиленнями в кістковому метаболізмі, який асоціюється з високою швидкістю втрати кісткової тканини, що посилюється під негативним впливом ЗДА.

Клінічні дослідження. Для профілактики та лікування захворювань пародонта у жінок репродуктивного віку із ЗДА нами був розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів. Він передбачав корекцію режиму харчування, спрямовану на профілактику стоматологічних захворювань; навчання раціональній гігієні порожнини рота; призначення найбільш ефективних засобів та методів гігієни; професійну гігієну порожнини рота; медикаментозне лікування хронічного катарального гінгівіту (симптоматичного та самостійного) та ГП початкового-І

ступеня, хронічного перебігу з аплікацією на ясна запропонованої медикаментозної композиції; фізіотерапевтичне лікування (гідромасаж та аутомасаж ясен).

При лікуванні ГП жінкам проводили виявлення та усунення травматичної оклюзії. При наявності патологічної рухомості зубів I ступеня проводили тимчасову іммобілізацію рухомих зубів тимчасовими шинами на термін лікування.

Безпосередньо після видалення зубних відкладень та усунення місцевих подразників проводили аплікації на ясна та введення у пародонтальні кишені розробленої нами медикаментозної композиції для лікування ГП у жінок репродуктивного віку із ЗДА (патент України UA № 61836 А від 25.07.2011 р. «Паста для лікування генералізованого пародонтиту у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією»).

При її розробці були враховані відмінності спектру мікрофлори порожнини рота і тканин пародонта у жінок репродуктивного віку із ЗДА, порушення обмінних процесів та тканинного дихання у тканинах пародонта. До медикаментозної композиції були введені антибактеріальні засоби (метронідазол, клотримазол), засоби, що нормалізують процеси обміну: ліпін, цитохром С. Даний медикаментозний комплекс, замішували на 30 % розчині токоферолу ацетату до консистенції лініменту і використовували для місцевого лікування захворювань пародонта та супутнього ангулярного хейліту у жінок репродуктивного віку із ЗДА. Також вагітним застосовували «Сангвіртрин» у вигляді полоскань та для інстиляції в пародонтальну кишеню у співвідношенні 1:5 з персиковою олією. Для нормалізації біоценозу порожнини рота усім вагітним призначали пробіотик «Симбітер ацидофільний».

Для більш раціонального призначення місцевого медикаментозного лікування необхідно точно оцінити зміни загального стану організму жінок, хворих на ЗДА. З цією метою запропоновано спосіб оцінки ступеня тяжкості ЗДА у жінок репродуктивного віку із захворюваннями тканин пародонта (Патент України UA № 61288 А від 11.07.2011 р., «Спосіб оцінки ступеня тяжкості залізодефіцитної анемії у жінок репродуктивного віку із захворюваннями тканин пародонта»).

Для оцінки ефективності лікування ГП запропоновано «Спосіб оцінки ефективності лікування генералізованого пародонтиту у вагітних із залізодефіцитною анемією» (Патент України UA № 66355 А від 26.12.2011 р.).

Загальне лікування жінкам, хворим на ЗДА призначали гематологи та акушери-гінекологи відповідно до ступеню тяжкості анемії. Застосовували препарат «Хеферол» по 1 капсулі за 30 хвилин до приймання їжі два рази на добу.

Запропонований комплекс лікувально-профілактичних методів при лікуванні хронічного катарального гінгівіту та ГП початкового-I ступеня, хронічного перебігу з індивідуальним підбором зазначених засобів було проведено 47 вагітним, хворим на ЗДА, які склали основну групу даного дослідження та 25 невагітним жінкам із ЗДА. До групи порівняння увійшло 25 вагітних із ЗДА, хронічним катаральним гінгівітом та ГП початкового-I ступеня, хронічного перебігу, яким було проведено аналогічний комплекс лікувальних заходів без застосування запропонованої медикаментозної композиції. Контрольну групу склали 20 жінок з хронічним катаральним гінгівітом та ГП початкового-I ступеня, хронічного перебігу без наявних загальних уражень. Лікування хронічного катарального гінгівіту та ГП

початкового-I ступеня, хронічного перебігу у пацієток цієї групи було проведено за такою ж методикою, як у групі порівняння.

Клінічний контроль ефективності лікування у даних групи вагітних був проведений через 6 та 12 місяців на основі оцінки динаміки клінічних критеріїв. Позитивний клінічний ефект лікування хронічного катарального гінгівіту відмічений у 44 (93,6±4,6 %) вагітних та 23 (92,0±4,6 %) невагітних жінок основної групи, 20 (80,0±4,0 %) групи порівняння та у 19 (95,0±4,7 %) жінок контрольної групи. Позитивний клінічний ефект лікування ГП початкового-I ступеня, хронічного перебігу відмічений у 45 (95,7±4,7 %) вагітних та 24 (96,0±4,8 %) невагітних жінок основної групи, 21 (84,0±4,2 %) вагітних групи порівняння та у 19 (95,0±4,7 %) жінок контрольної групи.

Аналіз безпосередніх результатів комплексного лікування хронічного катарального гінгівіту та ГП початкового-I ступеня, хронічного перебігу із застосуванням запропонованих та традиційних методик лікування жінок основної, групи порівняння та контрольної групи свідчить про поліпшення стану тканин ясен. Однак за клінічними показниками позитивні зміни у жінок основної групи були більш вираженими, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Отримані клініко-лабораторні результати після проведеного курсу лікування свідчать про поліпшення стану гігієни порожнини рота у вагітних та невагітних основної групи: індекс гігієни з $2,0 \pm 0,21$ ($t=2,31$; $p_2 < 0,05$) зменшувався у середньому до $1,21 \pm 0,12$ ($p_1 < 0,05$). Зміни показника РМА свідчили про зменшення ступеня тяжкості запалення ясен – він зменшувався з $52,8 \pm 1,52$ % до лікування і становив після лікування у середньому $13,5 \pm 1,28$ % ($p_2 > 0,05$). Отримані дані достовірно не відрізняються від даних контрольної групи.

Після лікування з використанням запропонованої методики лікування задовільний стан пародонта через 6 місяців відмічений у 43 (95,5±4,7 %) вагітних та 21 (95,4±4,7 %) невагітних жінок, через 12 місяців – у 40 (93,0±4,6 %) вагітних та 18 (90,0±4,5 %) невагітних жінок. В групі порівняння задовільні результати через 6 місяців лікування відмічені у 19 (82,6±4,1 %) вагітних і через 12 місяців у 18 (81,8±4,1 %) вагітних. Відповідно у контрольній групі задовільні результати лікування виявлені через 6 місяців у 18 (94,7±4,6 %) жінок і через 12 місяців – у 17 (94,4±4,6 %) пацієнтів.

Запропонована методика лікування дозволяє ліквідувати прояви запалення та досягти стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті у більш короткі (порівняно з групою порівняння) терміни лікування. У них у найближчі строки спостережень відмічається більш рання та виражена нормалізація клінічних та лабораторних показників, які характеризують запальні та дистрофічно-запальні прояви у пародонті. Отримані клініко-лабораторні дані свідчать про виражений сприятливий вплив застосування запропонованої медикаментозної композиції у лікуванні ГП у жінок репродуктивного віку, хворих на ЗДА.

На основі отриманих найближчих та віддалених результатів лікування використання запропонованої медикаментозної композиції та методики лікування хвороб пародонта у жінок репродуктивного віку із ЗДА слід вважати патогенетично виправданим, враховуючи його сприятливий вплив на різні види метаболізму тканин пародонта. Після проведеного лікування подовжується (за умови

диспансерного нагляду та підтримувальної терапії) тривалість стадії стабілізації дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта, зменшується кількість побічних ефектів лікування та несприятливих наслідків. Курсове призначення загального лікування, яке призначали лікарі-гематологи сприятливо впливало на загальний стан організму жінок. Сприятливі результати лікування захворювань пародонта у віддалені терміни спостережень, зокрема через 12 місяців можна пояснити закінченням терміну вагітності і, відповідно, значним покращанням загального стану жінок. Порівняно з групою порівняння запропонований лікувальний комплекс дає змогу отримати більш ефективний (цілком на рівні контрольної групи жінок без ЗДА) результат лікування захворювань тканин пародонта та зникнення проявів супутнього ангулярного хейліту. Отримані результати показують значну клінічну ефективність застосування запропонованого комплексу лікування захворювань пародонта у жінок репродуктивного віку із ЗДА.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено нове вирішення науково-практичної задачі сучасної стоматології – підвищення ефективності профілактики та лікування хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією на підставі вивчення особливостей їх розвитку, перебігу та розробки на цій основі патогенетично обґрунтованих методів лікування.

1. У вагітних із залізодефіцитною анемією виявлено значну ($87,2 \pm 4,9$ %) розповсюдженість захворювань пародонта, що достовірно перевищує аналогічні показники у вагітних без залізодефіцитної анемії ($71,42 \pm 3,57$ %), невагітних із залізодефіцитною анемією ($75,0 \pm 3,6$ %) та здорових жінок репродуктивного віку ($19,4 \pm 0,99$ %). В структурі захворювань пародонта серед гінгівітів переважав ($82,5 \pm 3,71$ % випадків) хронічний катаральний гінгівіт. У $92,3 \pm 3,7$ % вагітних із генералізованим пародонтитом основної групи діагностований початковий-І ступінь, хронічного перебігу. У більшості обстежених виявлено поєднання уражень пародонта і захворювань слизової оболонки порожнини рота (ангулярний хейліт – $33,6 \pm 1,69$ %, десквамативний глосит – $7,2 \pm 0,36$ %).

2. У вагітних та невагітних жінок із залізодефіцитною анемією за наявності захворювань тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота формуються порушення мікроекології різних біотопів порожнини рота. Виявлені три основні варіанти мікробних асоціацій. Перший варіант (20 вагітних, 40,0 %) – до складу асоціацій входили карієсогенні стрептококи, стафілококи та гриби роду *Candida*. Другий варіант (12 вагітних, 24,0 %) – асоціаціях ентеробактерій та ентерокока. Третій варіант (18 вагітних, 36 %) – переважання грибів роду *Candida* на тлі зниження рівня захисної мікрофлори.

3. У вагітних із залізодефіцитною анемією за наявності захворювань тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота спостерігалось зниження кількості популяцій CD3+ лімфоцитів $45,28$ % ($p < 0,001$) на фоні В-лімфоцитозу, підвищеного вмісту субпопуляцій лімфоцитів із ранніми (CD25+) ($58,56$ % ($p < 0,001$) проти $40,46$ % ($p < 0,001$) в контрольній групі та пізніми (HLA-DR+) $16,85 \pm 0,83$ % ($p > 0,05$) маркерами активації та тих, що експресують FAS-рецептор, а також дисбаланс ЦІК в бік переважання їх патогенних фракцій. Спостерігалось достовірне підвищення

рівня прозапальних цитокінів в сироватці крові вагітних із залізодефіцитною анемією – ФНП- α ($89,53 \pm 4,65$ пг/мл) ($P < 0,05$); ІЛ-1 β - $39,45 \pm 2,07$ пг/мл ($P < 0,05$) та ІЛ-6- $18,92 \pm 0,96$ пг/мл ($P < 0,05$); при недостовірній зміні рівня протизапального ІЛ-4- $16,94 \pm 0,87$ пг/мл ($P < 0,05$). В ротовій рідині вагітних із залізодефіцитною анемією було визначено підвищений вміст прозапальних цитокінів – ФНП- α ($5,14 \pm 0,29$ пг/мл) ($P < 0,05$); ІЛ-1 β ($18,91 \pm 0,85$ пг/мл) ($P < 0,05$) та ІЛ-6 ($4,52 \pm 0,25$ пг/мл) ($P < 0,05$) при зниженні рівня протизапального ІЛ-4 ($1,68 \pm 0,09$ пг/мл) ($P < 0,05$).

4. Встановлено, що у вагітних із залізодефіцитною анемією за наявності захворювань тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота спостерігаються зміни метаболічних процесів в основних органічних компонентах сполучної тканини: активність колагенази в сироватці крові зростає до $4,53 \pm 0,3$ мкмоль/л·год ($p < 0,01$), вміст глікозаміногліканів до $0,042 \pm 0,004$ г/л ($p < 0,01$), зростає концентрація вільної фракції гідроксипроліну – до $6,21 \pm 0,1$ мкмоль/л ($p < 0,01$), що свідчить про посилення негативних метаболічних змін кісткової тканини, її резорбції. В ротовій рідині активність лужної фосфатази у вагітних із залізодефіцитною анемією становила ($0,50 \pm 0,08$ мккат/л), що свідчить про високу остеобластичну активність. Цитологічне дослідження показало, що у вагітних із залізодефіцитною анемією та супутніми захворюваннями тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота спостерігається втрата тісноти кореляційних зв'язків між клінічними і цитологічними показниками.

5. Патогенетично обґрунтовані та розроблені лікувально-профілактичні схеми лікування захворювань пародонта і ангулярного хейліту у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією. Запропоновано медикаментозний комплекс, до складу якого входять антибактеріальні засоби та препарати для нормалізації обмінних процесів в тканинах пародонта і слизовій оболонці порожнини рота. Їх застосування сприяє швидкій ліквідації проявів запального та дистрофічно-запального процесу.

6. Оцінка ефективності лікування захворювань пародонта у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією із застосуванням розробленого лікувально-профілактичного комплексу свідчить про нормалізацію основних клініко-лабораторних показників стану пародонта, мікробіоценозу порожнини рота та імунологічних показників. У віддалені терміни спостережень відмічено сприятливий клінічний ефект лікування генералізованого пародонтиту через 6 місяців у $95,5 \pm 4,7$ % вагітних, через 12 – у $93,0 \pm 4,6$ % вагітних із залізодефіцитною анемією. Ці дані достовірно не відрізняються до даних контрольної групи ($94,7 \pm 4,6$ % та $94,4 \pm 4,6$ % жінок відповідно).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Висока поширеність захворювань пародонта і слизової оболонки порожнини рота у вагітних із залізодефіцитною анемією є підґрунтям до ретельного обстеження стоматологом даної категорії хворих.

2. Для оцінки загального стану організму жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією доцільно використовувати спосіб оцінки ступеня тяжкості залізодефіцитної анемії (Патент України UA № 61288 А від 11.07.2011р., «Спосіб оцінки ступеня тяжкості залізодефіцитної анемії у жінок репродуктивного віку із захворюваннями тканин пародонта»).

3. Для місцевого медикаментозного лікування гінгівіту і генералізованого пародонтиту у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією доцільно використовувати медикаментозний склад (патент України UA № 61836 А від 25.07.2011 р. «Паста для лікування генералізованого пародонтиту у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією»), для оцінки ефективності лікування – «Спосіб оцінки ефективності лікування генералізованого пародонтиту у вагітних із залізодефіцитною анемією» (Патент України UA№ 66355 А від 26.12.2011 р.).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Борисенко А. В. Кандидоз порожнини рота у вагітних жінок із залізодефіцитною анемією / А. В. Борисенко, Т. О. Тімохіна // Современная стоматология. – 2011. – № 2 (56). – С. 57–60. *Участь дисертанта полягає в стоматологічному обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

2. Борисенко А. В. Показники метаболізму сполучної тканини та мінерального обміну в пацієток з генералізованим пародонтитом на тлі залізодефіцитної анемії / А. В. Борисенко, О. М. Магомедов, Т. О. Тімохіна // Современная стоматология. – 2011. – № 3 (57). – С. 63–66. *Участь дисертанта полягає в стоматологічному обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

3. Борисенко А. В. Характеристика мікрофлори порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією / А. В. Борисенко, Т. О. Тімохіна // Новини стоматології. – 2011. – № 3 (68). – С. 48–51. *Участь дисертанта полягає в стоматологічному обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

4. Рівень цитокінів у вагітних жінок із залізодефіцитною анемією та генералізованим пародонтитом / А. В. Борисенко, Н. Г. Бичкова, Т. О. Тімохіна, М. І. Лісяний, В. О. Тимохіна // Современная стоматология. – 2011. – № 4 (58). – С. 28–32. *Участь дисертанта полягає в стоматологічному обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

5. Борисенко А. В. Кореляційна залежність між цитологічними показниками слизової оболонки порожнини рота та вмісту пародонтальних кишень у вагітних із залізодефіцитною анемією / А. В. Борисенко, В. В. Григоровський, Т. О. Тімохіна // Современная стоматология. – 2012. – № 2. – С. 64–70. *Участь дисертанта полягає в стоматологічному обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

6. Тімохіна Т. О. Стан системного імунітету та цитокінового статусу у невагітних жінок із залізодефіцитною анемією та супутнім генералізованим пародонтитом / Т. О. Тімохіна, А. В. Борисенко, Н. Г. Бичкова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 3. – С. 89–93. *Участь дисертанта полягає в стоматологічному обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

7. Борисенко А. В. Взаимосвязь цитологических и клинических показателей

состояния слизистых оболочек рта и пародонта у беременных с железодефицитной анемией / А. В. Борисенко, В. В. Григоровский, Т. А. Тимохина // Российский стоматологический журнал. – Москва, 2012. – № 4. – С. 7–12. *Участь дисертанта полягає в стоматологічному обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

8. Тимохина Т. О. Вагітність, як фактор ризику виникнення стоматологічних захворювань / Т. О. Тимохина // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2010. – С. 326–332. *Участь дисертанта полягає в стоматологічному обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

9. Тимохина Т. О. Клініка захворювань слизової оболонки порожнини рота у вагітних із залізодефіцитною анемією : матеріали 64 Міжнар. наук. — практ. конф. студ. і молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини», (Київ, 3–4 листоп. 2010 р.) / Тимохина Т. О. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – Спец. вип. № 4, 2010. – С. 415–416.

10. Тимохина Т. О. Показники фракцій гідроксипроліну як біохімічний маркер захворювань тканин пародонту у жінок із залізодефіцитною анемією / Тимохина Т. О. // Український медичний альманах. – Луганськ, 2011. – Т. 14, № 2. – С. 117.

11. Рівень циркулюючих імунних комплексів у вагітних жінок із залізодефіцитною анемією та супутніми захворюваннями тканин пародонту / Бичкова Н. Г., Тимохина Т. О., Тимохина В. О., Карпенко Н. О. // Імунологія та алергологія: наука і практика : тези XII Укр. наук. — практ. конф. з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації. – Київ, 2011. – С. 97

12. Тимохина Т. О. Кореляційні залежності між окремими цитологічними показниками у жінок з ускладненням вагітності на залізодефіцитну анемію / Т. О. Тимохина, А. В. Борисенко, В. В. Григоровський // Вісник стоматології. – Одеса, 2012. – № 6. – С. 128

13. Timokhina Tetiana. Impact of caries prevalence in pregnant woman with different are group, suffer from iron deficiency anemia / Timokhina Tetiana // 4th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors : матеріали IV Міжнар. наук. міждисциплінарної конф. молодих вчених та студ. медиків. – Харків, 2011. – С. 143–144

14. Тимохина Т. О. Показники рівня цитокінів при генералізованому пародонтиті у вагітних із залізодефіцитною анемією / Т. О. Тимохина, А. В. Борисенко, Н. Г. Бичкова, В. О. Тимохина // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – № 1. – С. 429–430.

15. Тимохина Т. О. Поінформованість вагітних жінок про стоматологічне здоров'я та методи гігієни порожнини рота в місті Києві // Український науково-медичний молодіжний журнал. – К., 2011. – Спец. вип. № 2. – С. 83.

Патенти:

1. Патент 66355, Україна, МПК G01N 33/68 (2006.01). Спосіб оцінки ефективності лікування генералізованого пародонтиту у вагітних із

залізодефіцитною анемією / Бичкова Н. Г., Тімохіна Т. О., Борисенко А. В., Тімохіна В. О., Карпенко Н. О. ; заявник та патентовласник НМУ імені О. О. Богомольця. – № у 2011 09519 ; заявл. 29.07.11 ; опубл. 26.12.11, Бюл. № 24.

2. Патент 61288, Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01). Спосіб оцінки ступеня тяжкості залізодефіцитної анемії у жінок репродуктивного віку із захворюваннями тканин пародонту / Бичкова Н. Г., Тімохіна Т. О., Тімохіна В. О., Борисенко А. В., Заверная А. М., Лисовець О. В. ; заявник та патентовласник НМУ імені О. О. Богомольця. – № у 2011 00878 ; заявл. 26.01.11 ; опубл. 11.07.2011, Бюл. № 13.

3. Патент 61836, Україна, МПК А61К 6/00 (2011.01). Паста для лікування генералізованого пародонтиту у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією / Тімохіна Т. О., Борисенко А. В. ; заявник та патентовласник НМУ імені О. О. Богомольця. – № у 2011 02290 ; заявл. 28.02.11 ; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14.

АНОТАЦІЯ

Тімохіна Т. О. Клініка, профілактика і лікування хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – Стоматологія. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – Київ, 2013.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності профілактики та лікування хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією. Виявлена значна (до 87,2±4,9 %) їх розповсюдженість зі зростанням кількості поєднаних уражень зі слизовою оболонкою (хейліт, глосит).

У вагітних із залізодефіцитною анемією формуються порушення мікроекології різних біотопів порожнини рота. У них виявлено підвищений вмісту субпопуляцій лімфоцитів із ранніми (CD25+) та пізніми (HLA-DR+) маркерами активації, дисбаланс ЦК в бік переважання їх патогенних фракцій, підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНО- α , ІЛ- β та ІЛ-6.

Цитологічне дослідження показало наявність розбалансування впливу клінічних факторів на цитологічні властивості тканин порожнини рота

Включення до комплексного лікування захворювань пародонта у вагітних із залізодефіцитною анемією запропонованого медикаментозного комплексу забезпечує достатню ефективність лікування захворювань пародонта у даної категорії жінок.

Ключові слова: пародонт, слизова оболонка порожнини рота, вагітні, залізодефіцитна анемія, лікування.

АННОТАЦИЯ

Тимохина Т. А. Клиника, профилактика и лечение заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта у женщин репродуктивного возраста с железодефицитной анемией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Стоматология. – Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца. – Киев, 2013.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности профилактики и лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта у женщин репродуктивного возраста с железодефицитной анемией на основе изучения особенностей их развития, течения и разработки на этом основании патогенетически обоснованных методов лечения.

В диссертации представлены результаты клинических и лабораторных исследований 327 женщин репродуктивного возраста. У беременных с железодефицитной анемией выявлена значительная (до $87,2 \pm 4,9$ %) распространенность заболеваний пародонта, которая достоверно превышала аналогичные показатели у беременных с физиологическим течением беременности ($71,42 \pm 3,57$ %), небеременных с железодефицитной анемией ($75,0 \pm 3,6$ %) и здоровых женщин репродуктивного возраста ($19,4 \pm 0,99$ %). В структуре заболеваний пародонта среди гингивитов преобладал ($82,5 \pm 3,71$ % случаев) хронический катаральный гингивит. Из общего числа поражений генерализованным пародонтитом отмечали $92,3 \pm 3,7$ % беременных с генерализованным пародонтитом начальной-I степени.

У $86,4 \pm 4,32$ % женщин с железодефицитной анемией, независимо от наличия, или отсутствия у них беременности было истончение, то есть атрофия покрывающего эпителия. У большинства обследованных определено сочетание поражений пародонта и заболеваний слизистой оболочки полости рта (ангулярный хейлит – $33,6 \pm 1,69$ %, десквамативный глоссит – $7,2 \pm 0,36$ %).

У беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста с железодефицитной анемией и сопутствующими стоматологическими заболеваниями формируются нарушения микроэкологии различных биотопов полости рта. Возрастает количество микрофлоры с гемолитическими и плазмокоагулирующими свойствами, условно-патогенной микрофлоры и грибов рода *Candida*. Выявлено значительное количество ассоциаций аэробной и анаэробной микрофлоры на фоне снижения уровня защитной микрофлоры.

У беременных с железодефицитной анемией при наличии сопутствующих заболеваний наблюдается снижение количества популяций CD3+ лимфоцитов на фоне В-лимфоцитоза, повышенного содержания субпопуляций лимфоцитов с ранними (CD25+) и поздними (HLA-DR+) маркерами активации и экспрессирующих FAS-рецептор, а также дисбаланс циркулирующих иммунных комплексов в сторону преобладания их патогенных фракций. Отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β та ИЛ-6 при недостоверном изменении уровня противовоспалительного ИЛ-4.

Определено, что у женщин репродуктивного возраста с железодефицитной анемией при наличии заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки полости

рта наблюдаются изменения метаболических процессов в основных органических компонентах соединительной ткани, что свидетельствует о усилении ее негативных метаболических изменений, резорбции.

Цитологическое исследование показало, что у беременных с железодефицитной анемией наблюдается потеря тесных корреляционных связей между некоторыми клиническими и цитологическими показателями, которые выявлены у беременных с физиологическим течением беременности. Это, вероятно, свидетельствует о разбалансировании влияния клинических факторов на цитологические свойства тканей полости рта и может способствовать возникновению заболеваний слизистой оболочки.

Показано, что включение в комплексное лечение заболеваний пародонта у женщин репродуктивного возраста с железодефицитной анемией предложенного медикаментозного комплекса обеспечивает достаточную эффективность лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: пародонт, слизистая оболочка полости рта, беременные, железодефицитная анемия, лечение.

SUMMARY

Timokhina T. O. Clinical aspects, prevention and treatment of periodontal disease and oral mucosa diseases of women of reproductive age with iron deficiency anemia. – Manuscript.

Thesis for candidate's of medical sciences in speciality 14.01.22 – Stomatology. – National medical university named by A. A. Bogomolets. – Kyiv, 2013.

The thesis is devoted to increasing the effectiveness of prevention and treatment of periodontal diseases and oral mucosa diseases in women of reproductive age with iron deficiency anemia

Pregnants with iron deficiency anemia revealed a significant (to $87,2 \pm 4,9$ %) prevalence of periodontal diseases, increasing its combination with oral mucosa diseases (cheilitis, glossitis).

In pregnant women and women of reproductive age with iron deficiency anemia formed violation micro-ecology of the various habitats of the mouth. Observed reduction in populations of CD3 + T cells against B-lymphocytosis, elevated lymphocyte subpopulations with early (CD25 +) and late (HLA-DR +) markers of activation, increased levels of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β that IL-6.

Cytological study indicates unbalanced influence clinical factors on the cytological properties oral tissue.

It was shown that the inclusion of a comprehensive treatment of periodontal diseases in pregnant women with iron deficiency anemia proposed medical complex provides sufficient efficacy of treatment of periodontal diseases and oral mucosa diseases in this group of women.

Key words: periodontium, oral mucosa, pregnant women, iron deficiency anemia, treatment.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- ЗДА – залізодефіцитна анемія
СК – сироватка крові
ГП – генералізований пародонтит
СОПР – слизова оболонка порожнини рота