

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КУБГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

ИВЧЕНКО ЛАРИСА ГЕОРГИЕВНА

**ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ПРОДУКЦИИ ГУМОРАЛЬНЫХ
ФАКТОРОВ МЕСТНОЙ ЗАЩИТЫ НА УРОВЕНЬ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА**

03.01.04 – биохимия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

А.А. Басов.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Д.А. Доменюк

Краснодар – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1. Концепция этиопатогенеза сахарного диабета 1 типа	19
1.2. Состояние иммунологической резистентности ротовой полости у здоровых детей и детей с сахарным диабетом 1 типа	26
1.3. Современное состояние проблемы стоматологической заболеваемости детского населения	43
ГЛАВА II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1. Объём исследования и общая характеристика обследованных детей	61
2.2. Клинические методы обследования	64
2.2.1. Общеклиническое обследование	64
2.2.2. Оценка уровня стоматологического здоровья	66
2.2.2.1. Индексная оценка состояния полости рта	68
2.3. Лабораторные методы исследования крови	73
2.3.1. Биохимические методы исследования крови	73
2.3.2. Иммунологические методы исследования крови	76
2.4. Методы слюводиагностики	79
2.4.1. Биохимические методы исследования ротовой жидкости	80
2.4.2. Иммунологические методы исследования ротовой жидкости	82
2.4.3. Биофизические методы исследования ротовой жидкости	84
2.5. Методы статистической обработки полученных данных	86
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	88
3.1. Клиническая характеристика детей исследуемых групп	88
3.2. Состояние стоматологического здоровья у детей исследуемых групп	92
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	109
4.1. Результаты биохимических исследований крови	109
4.2. Результаты иммунологических исследований крови	122

4.3. Результаты биохимических исследований ротовой жидкости	135
4.4. Результаты иммунологических исследований ротовой жидкости	142
4.5. Результаты биофизических исследований ротовой жидкости	154
ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	160
ВЫВОДЫ	189
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	192
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	194
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	195
ПРИЛОЖЕНИЯ	237

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Результаты эпидемиологических исследований, проведенные Международной федерацией диабета (International Diabetes Federation, IDF) более чем в ста странах мира свидетельствуют, что СД (сахарный диабет) 1 типа занимает первое место среди эндокринной патологии в детской популяции, обладая тенденцией к устойчивому росту заболеваемости, что легло в основу принятия нормативно-правовых международных актов, направленных на борьбу с эндокринопатией (Сент-Винсентская декларация ВОЗ, 1989; Веймарская инициатива, 1997; резолюция ООН, 2007) [250,340].

К началу 2010 года в мире выявлено 479,6 тыс. детей с СД 1 типа, причём у 75,8 тыс. детей эндокринная патология диагностирована впервые (данные IDF). По данным национальных регистров, за последние десять лет в мире прирост распространённости СД 1 типа у детей составил 35,7% (с 59,4 до 80,6 случаев на 100 тыс. детского населения), у подростков – 68,9% (с 108,5 до 183,5 случаев на 100 тыс. подросткового населения), при ежегодных темпах прироста порядка 3% [339]. По данным Росстата, к 2017 году в России зарегистрировано 22 969 детей и 8758 подростков, страдающих СД 1 типа. В сравнении с данными 2015 года, увеличение показателя распространённости СД 1 типа в возрастной категории «дети» составило с 70,20 до 86,73 на 100 000 населения, в категории «подростки» – с 164,10 до 203,29 на 100 000 населения. Эпидемиологические показатели СД 1 типа среди детского населения Краснодарского края относятся к высоким: распространённость у детей составляет $86,73 \pm 3,24$, у подростков – $203,29 \pm 5,46$; заболеваемость – $11,78 \pm 1,99$ и $8,03 \pm 1,46$ на 100 000 населения соответственно (данные Национального регистра РФ, 2018) [73].

Несмотря на внедрение комплекса организационно-правовых, научно-исследовательских, лечебно-профилактических мероприятий, СД 1 типа в детском возрасте продолжает оставаться острейшей медико-социальной и экономической проблемой современного общества и здравоохранения,

решение которой неосуществимо без государственной поддержки (Глобальный доклад по диабету, ВОЗ, 2016). Драматизм проблемы СД 1 типа в детском возрасте обусловлен вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, латентным характером эндокринопатии с проявлением клинических симптомов уже при полном истощении функциональных возможностей поджелудочной железы, ранним развитием тяжелейших специфических осложнений, нарушением полового и физического развития с последующим ограничением трудоспособности и ранней инвалидизацией, сокращением качества и продолжительности жизни, преждевременной летальности [61, 64, 205]. При развитии СД 1 типа в период детства, продолжительность жизни больных детей, по сравнению со среднестатистическими показателями, сокращается на 50%, редко превышая 40 лет (данные экспертов ВОЗ, 2012). Согласно рекомендациям ВОЗ и IDF (1989), ключевыми задачами ведения детей, страдающих СД 1 типа, являются ранняя диагностика, снижение частоты осложнений, сохранение качества жизни, а также социальная и психологическая реабилитация [206].

Сложность раннего выявления и высокая распространённость СД 1 типа в детской популяции делают чрезвычайно актуальными решение задач, связанных с ранней диагностикой эндокринопатии [11, 44, 59, 111, 233, 307].

Согласно современным представлениям, уровень стоматологического здоровья при СД 1 типа, определяющийся резистентностью твёрдых тканей зубов и пародонта, постоянством физико-химического состава ротовой жидкости, защитной функцией слизистой оболочки ротовой полости, а также состоянием локального иммунитета, объективно отражает интенсивность нейрорегуляторных, метаболических, иммунологических, гомеостатических и гемодинамических нарушений, протекающих в макроорганизме [33, 48, 291]. Работами отечественных и зарубежных специалистов доказано наличие тесных взаимосвязей между дисфункцией инсулярного аппарата и интенсивностью поражений органов, тканей ротовой полости, причём выраженность проявлений у детей с СД 1 типа варьирует от состояния

полной компенсации до тяжелой степени нарушений [174, 203, 334, 380].

В соответствии с установленной научной концепцией, СД 1 типа является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, приводящим к деструкции инсулинпродуцирующих β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [59, 62, 88]. Несмотря на большое число проведённых исследований, целостное представление о состоянии иммунных механизмов, лежащих в основе патогенеза эндокринопатии, отсутствует, а данные о нарушениях гуморального и клеточного звена иммунитета у детей с СД 1 типа, в зависимости от длительности и степени компенсации заболевания, специалистами интерпретируются неоднозначно [86, 92, 97, 101, 119, 263, 348].

В доступной научной литературе данные о взаимосвязях между сывороточными и саливарными биохимическими показателями у детей с различным стажем СД 1 типа, единичны и имеют разрозненный характер.

Углублённое изучение иммунного и метаболического статуса по результатам исследования саливарных, гематологических показателей у детей с различным стажем СД 1 типа, позволит конкретизировать диагностические критерии в различные фазы эндокринопатии, выявить прогностически значимые показатели гуморального и клеточного иммунитета, оценить интенсивность дисбаланса составляющих звеньев иммунитета и функционирующих с ним факторов неспецифической защиты в проекции на уровень стоматологического здоровья. Особой лабораторно-диагностической, клинической значимостью обладают данные о влиянии санации, как комплекса оздоровительных и восстановительных лечебно-профилактических мероприятий, на состояние иммунологического и цитокинового статуса, кальций-фосфорного метаболизма, а также на уровень стоматологического здоровья у детей с СД 1 типа.

Развитие «пациент-ориентированного» подхода при проведении диагностики и мониторинга лечения детей с СД 1 типа основано на скоординированном междисциплинарном сотрудничестве, современных

высокотехнологических возможностях клинико-лабораторных исследований, накопленных фундаментальных знаниях, а также усовершенствованных диагностических панелях. В связи с этим, взаимодействие клинических дисциплин (эндокринология, биохимия, лабораторная клиническая диагностика, педиатрия, физиология, стоматология) при внедрении инновационных биомедицинских разработок позволит перейти от традиционной к персонализированной диагностике и дифференциальной тактики лечения эндокринопатии с учётом анализа индивидуальных, в том числе биологических и психосоциальных, особенностей пациента.

Степень разработанности темы

Междисциплинарное взаимодействие эндокринологии, биохимии, лабораторной клинической диагностики, педиатрии, физиологии, стоматологии, изучаемое в диссертационном исследовании, является стремительно развивающимся сотрудничеством, основанном на внедрении инновационных технологий, расширении базовых медицинских знаний, совершенствовании методов ранней диагностики эндокринной патологии.

Появление современных высокочувствительных методов лабораторной диагностики ротовой жидкости и сыворотки крови позволяет идентифицировать нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма, иммунологические расстройства, состояние цитокинового дисбаланса, изменения биофизических слюварных показателей и факторов неспецифической защиты, что обеспечивает более детальное изучение патофизиологических механизмов индуцирования воспалительной патологии пародонта и процессов деминерализации твёрдых тканей зубов [47, 113, 117].

В этой связи, комплексные клинические, лабораторные, биохимические, иммунологические исследования детей с различным стажем и степенью компенсации СД 1 типа, направленные на разработку более эффективных подходов к ранней диагностике эндокринопатии, с учётом патогенетических механизмов и уровня стоматологического здоровья, приобретают особую актуальность.

Специфика СД 1 типа у детей, заключающаяся в вовлечении практически всех органов и систем в патологический процесс, пике эндокринопатии в раннем пубертатном периоде, длительном латентном течении с проявлением клинических симптомов только при полной деструкции инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы, требует поиска новых эффективных способов диагностики на различных стадиях заболевания.

Анализ работ отечественных и зарубежных авторов указывает, что вопросы зависимости уровня стоматологического здоровья от выраженности иммунометаболических нарушений, состояния фосфорно-кальциевого обмена, цитокинового дисбаланса у детей с различным стажем СД 1 типа до конца не изучены. До настоящего времени не разработана комплексная оценка пародонтологического статуса, кариесрезистентности твёрдых тканей зубов в зависимости от локального иммунитета и минерального обмена детей, страдающих СД 1 типа. Не сформулирован единый методологический подход к ранней диагностике СД 1 типа у детей по результатам лабораторно-клинических и иммунобиохимических исследований. Не предложена оценка сбалансированности процессов костного метаболизма в системе «костеобразование – костеорезорбция» у детей с диагнозом «СД 1 типа» на различных стадиях эндокринопатии. Недостаточно освещены вопросы оценки изменений состояния орального гомеостаза и локальных факторов неспецифической защиты между санированными детьми, страдающими СД 1 типа, и детьми с эндокринной патологией, нуждающимися в санации, по иммунологическим, биофизическим, биохимическим сливарным показателям, адекватно отображающим интенсивность дисбиотических нарушений. Выше изложенные проблемы предопределили актуальность диссертационного исследования, а установленные неизученные аспекты послужили основанием для формирования цели и задач работы.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики сахарного диабета 1 типа у детей с различным стажем эндокринопатии путём

оценки лабораторных показателей и уровня стоматологического здоровья.

Задачи исследования:

1. Установить биохимические, иммунологические показатели крови у санированных детей и детей, нуждающихся в санации ротовой полости, с диагнозом «сахарный диабет 1 типа», имеющих различную длительность эндокринопатии.

2. Исследовать биохимические, иммунологические, биофизические сливарные параметры у санированных детей и детей, нуждающихся в санации полости рта, с диагнозом «сахарный диабет 1 типа», в зависимости от продолжительности эндокринного заболевания.

3. Определить зависимость между биохимическими, иммунологическими сывороточными и сливарными показателями у детей с различной давностью сахарного диабета 1 типа.

4. Охарактеризовать выраженность сдвигов в системе орального гомеостаза по состоянию цитокинового профиля и гуморального, клеточного звеньев иммунитета у санированных детей и детей, нуждающихся в санации полости рта, с диагнозом «сахарный диабет 1 типа», в зависимости от стажа эндокринопатии.

5. Оценить состояние минерального обмена по биохимическим, биофизическим показателям ротовой жидкости у детей с различной длительностью сахарного диабета 1 типа, в проекции на уровень кариесрезистентности твёрдых тканей зубов.

6. Усовершенствовать алгоритм ранней неинвазивной диагностики сахарного диабета 1 типа у детского населения с учётом биохимических, иммунологических, биофизических сливарных показателей и уровня стоматологического здоровья.

Научная новизна исследования

Впервые выявлен масштаб, характер нарушений цитокинового профиля и гуморального, клеточного звеньев иммунитета периферической

крови и ротовой жидкости у детей с диагнозом «сахарный диабет 1 типа» в зависимости от длительности и степени компенсации заболевания.

Расширены научные знания о взаимосвязи биохимических, иммунологических сывороточных и слюварных показателей у детей с сахарным диабетом 1 типа, что позволяет рекомендовать применение ротовой жидкости, как высокочувствительного индикатора соматической патологии, в ранней диагностике эндокринопатии.

Впервые изучена прогностическая, диагностическая информативность слюварных показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов при возникновении кариесогенных ситуаций в полости рта у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа.

Данные иммунологических (IgA, IgM, IgG, sIgA, лизоцим, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ , ИЛ-6SR, ФНО α RII, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), биохимических (кальций общий, кальций ионизированный, фосфор неорганический, щелочная фосфатаза, остеокальцин, паратгормон, 25 гидроксивитамин D₃) и биофизических (скорость саливации, вязкость, тягучесть, уровень pH) слюварных показателей «здоровых» и «практически здоровых» детей целесообразно использовать при детализации референсных интервалов.

Установлено, что сахарный диабет 1 типа сопровождается нарушением орального гомеостаза, проявляющегося изменением биохимических, биофизических слюварных показателей, дисбалансом специфических, неспецифических факторов локального иммунитета и цитокинового профиля ротовой жидкости.

Теоретически аргументирована, лабораторно доказана, клинически апробирована необходимость санации полости рта в комплексе разработки и внедрения научно обоснованных профилактических программ по улучшению уровня стоматологического здоровья детей с сахарным диабетом 1 типа.

Сформировано целостное представление о саморегуляции слюварных защитно-компенсаторных механизмов, позволяющих поддерживать сбалансированное состояние гомеостаза ротовой полости у детей на ранних

стадиях развития сахарного диабета 1 типа путём усиленного использования физиологических резервов.

Аргументировано, что однонаправленная динамика изменения уровня сывороточного, слюварного С-концевого телопептида коллагена I типа и остеокальцина у детей в различные стадии протекания сахарного диабета 1 типа объективно отображает интенсивность процессов ремоделирования и минерализации костной ткани и твёрдых тканей зубов, являясь высокочувствительным показателем метаболической активности остеобластов и одонтобластов.

Доказано, что у детей с длительно протекающим сахарным диабетом 1 типа, сочетающимся с декомпенсацией углеводного обмена, отмечается снижение кариесрезистентности и усиление интенсивности воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта, за счёт развития локального иммунодефицитного состояния, депрессии клеточного звена иммунитета, истощении резервных возможностей иммунологической защиты, расстройства кальций-фосфорного метаболизма.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установленный комплекс нарушений регуляторно-трофической, минерализующей и защитной функции ротовой жидкости у детей с диагнозом «сахарный диабет 1 типа» позволяет рассматривать состояние слюварного гомеостаза как строго специфическую ситуацию в полости рта с характерными сдвигами иммунологических, биохимических и биофизических параметров.

Отдельной научно-практической значимостью обладают усреднённые иммунологические, биохимические, биофизические слюварные показатели «здоровых» и «практически здоровых» детей, величина отклонения от которых адекватно отображает степень морфологических, функциональных и гомеостатических нарушений в системе орального гомеостаза у детей с различным стажем сахарного диабета 1 типа.

Практическому здравоохранению предложен усовершенствованный персонифицированный метод диагностики сахарного диабета 1 типа у детей по результатам определения иммунологических, биохимических и биофизических показателей ротовой жидкости, который позволяет повысить информативность раннего выявления эндокринопатии, оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий, спрогнозировать характер течения заболевания и вероятность развития осложнений.

Информативность и диагностическая значимость иммунологических, биохимических и биофизических показателей ротовой жидкости у детей на ранних стадиях развития сахарного диабета 1 типа адекватно отображает особенности реализации адаптационно-компенсаторных механизмов в системе орального гомеостаза, характеризующихся саморегуляцией и сохранением слюварных параметров в пределах референсных (физиологических) величин.

Динамика сдвигов в системе слюварного гомеостаза по показателям кальций-фосфорного обмена, цитокинового профиля, а также гуморального и клеточного звеньев иммунитета у детей с сахарным диабетом 1 типа, определяющаяся длительностью эндокринопатии и характером компенсации углеводного обмена, позволяет обозначить фазу риска в развитии различных нозологических форм стоматологических заболеваний (кариес, патология пародонта, заболевания слизистой оболочки полости рта).

Определена необходимость сочетания в комплексном лечении детей с сахарным диабетом 1 типа специфической (этиотропной, патогенетической) терапии, методов направленной иммунометаболической коррекции, сбалансированного питания с высоким содержанием белков, витаминов группы D, легкоусвояемых препаратов кальция для достижения качественной компенсации эндокринопатии при снижении риска развития осложнений.

Полученные результаты необходимо применять при формировании научно-методической базы показателей слюварного гомеостаза у детского населения. Перспективность внедрения и повышение значимости дальнейших

исследований обусловлена расширением персонифицированной медицины на базе углублённого изучения саливарных показателей, что позволит эффективно решать такие диагностические задачи как идентификация реактивных сдвигов в системе орального гомеостаза детей с эндокринной патологией на ранних стадиях заболевания.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено с использованием целевых и интегративных междисциплинарных (эндокринологии, биохимия, лабораторная диагностика, педиатрия, стоматология, физиология) подходов, основывающихся на методах прогнозирования и экстраполяции научных данных в категориальном поле биохимии и клинической стоматологии, что позволило существенно расширить применение каждой дисциплинарной методологии в отдельности.

Объекты исследования. Ткани пародонта, твёрдые ткани зубов, сыворотка крови, ротовая жидкость, уровень стоматологического здоровья у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа.

Предмет исследования. Влияние сахарного диабета 1 типа на уровень стоматологического здоровья у детей с различным стажем заболевания и лабораторные методы, позволяющие оценить выраженность эндокринных нарушений.

Методы исследования. Общеклинические – оценка состояния здоровья детей с учётом генеалогического, биологического, социально-средовых анамнезов и критериев. Клинические – изучение уровня стоматологического здоровья, индексная оценка состояния тканей пародонта и твёрдых тканей зубов, гигиенического состояния полости рта у здоровых детей и детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа. Иммунологические – оценка выраженности нарушений гуморального, клеточного звеньев иммунитета и цитокинового профиля периферической крови и ротовой жидкости у детей с диагнозом «сахарный диабет 1 типа». Биохимические – определение состояния кальций-фосфорного обмена, кальций-регулирующих гормонов,

C-концевого телопептида коллагена I типа у детей с сахарным диабетом I типа. Биофизические – изучение скорости саливации, тягучести, вязкости, уровня pH ротовой жидкости детей, страдающих сахарным диабетом I типа. Статистические – оценка степени достоверности полученных результатов.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. У детей с сахарным диабетом I типа интенсивность и характер нарушений цитокинового профиля, гуморального и клеточного звеньев иммунитета, кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови и ротовой жидкости определяется длительностью, а также степенью компенсации эндокринного заболевания.

2. Выявлена взаимосвязь ухудшения уровня стоматологического здоровья у детей с сахарным диабетом I типа, проявляющаяся приростом распространённости, интенсивности кариозного процесса с преобладанием кариозных, удалённых зубов над пломбированными, снижением эмалевой резистентности, а также изменением структуры пародонтопатий с переходом воспалительных форм к воспалительно-деструктивным формам, и стажем, уровнем метаболической компенсации эндокринной патологии.

3. Целесообразность стоматологического лечения, сочетающегося с проведением регулярных санационных мероприятий, планового диспансерного наблюдения и профилактических курсов лечения у детей с различным стажем сахарного диабета I типа, подтверждается наименее выраженными биохимическими, иммунометаболическими расстройствами, а также нарушениями в системе орального гомеостаза у санированных пациентов, в сравнении с пациентами, нуждающимися в санации.

4. Дестабилизация регуляторных механизмов орального гомеостаза у детей с сахарным диабетом I типа, сочетающаяся с расстройством фосфорно-кальциевого метаболизма, нарушением процессов минерализации ротовой жидкости, снижением специфической и неспецифической резистентности, развитием локального иммунодефицитного состояния, адекватно соответствует клиническим проявлениям в ротовой полости.

5. Предложенный метод раннего выявления сахарного диабета 1 типа у детей, включающий результаты оценки уровня стоматологического здоровья и иммунологических, биохимических, биофизических слюварных показателей, отличается высокой диагностической информативностью, доступностью, простотой и безопасностью проведения, атравматичностью, экономической целесообразностью.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Достоверность исследования определяется: формированием достаточного объема клинического материала (n=180); наличием группы сравнения и основных (контрольных) групп; использованием современных высокоинформативных иммунологических, биохимических, биофизических, методов лабораторной диагностики; применением сертифицированного, калиброванного диагностического оборудования; обработкой полученных данных общепринятыми современными методами статистического анализа.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии со «Стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года» и отраслевой научно-исследовательской программы «Биохимия» в ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России на кафедре фундаментальной и клинической биохимии, в ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России на кафедре стоматологии общей практики и детской стоматологии, на базе лаборатории кафедры биомедицины и физиологии Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ СК Ставропольской краевой клинической больницы. Изложенные в диссертации положения аргументированы современными научными литературными данными, а результаты исследований информативно подтверждены диаграммами, рисунками, таблицами, фотографиями.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на заседаниях кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и расширенных

межкафедральных заседаниях. Также материалы диссертационной работы широко представлены на симпозиумах, форумах, научно-практических конференциях местного, регионального, всероссийского и международного уровня, включая XVIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2014); V Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2014); X международную научно-практическую конференцию «Отечественная наука в эпоху изменений: Постулаты прошлого и теории нового времени» (Екатеринбург, 2015); IV Международный медицинский Конгресс «Euromedica – Hannover» (Ганновер, 2015); VII Японо-Российский Международный Симпозиум Международного Медицинского Научно-образовательного Центра (Токио, Япония, 2015); V, VI Международный Российско-Европейский Конгресс по детской стоматологии (Москва, 2016,2017); V Съезд биохимиков России, Конференцию ADFLIM (Сочи, 2016); VI Открытую международную научно-практическую конференцию «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Москва, 2016).

Внедрение результатов исследований

Материалы диссертационного исследования успешно внедрены и применяются при чтении лекций, проведении практических занятий в рамках учебного процесса на кафедре фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в учебном процессе кафедр стоматологического профиля: кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, стоматологии детского возраста, стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; кафедры стоматологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Кроме того, полученные результаты диссертационной работы внедрены и используются в практике работы государственных и негосударственных учреждений, в том числе «Детская стоматологическая

поликлиника» ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; ООО «Вита-Дент» – Детская стоматологическая клиника «Африка» г. Ставрополя; ГБУЗ СК «ГКДСП» г. Ставрополя; АНО «Медицинский центр семейной стоматологии» г. Ставрополя.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 статей и тезисов, в том числе 15 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАКпри Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним.

Личный вклад автора в исследование

Диссертант лично провел патентно-информационный поиск и проанализировал научную литературу отечественных, зарубежных авторов (100%). Автор, совместно с научным руководителем, определил цель, задачи, разработал дизайн исследования, установил методологию работы (90%). Соискатель, совместно с научным консультантом, проводил оценку уровня стоматологического здоровья детей изучаемых групп (80%). Диссертант в течение всего периода работы курировал больных детей, выполнял забор биоматериала для лабораторных исследований, участвовал в проведении иммунологических, биохимических, биофизических исследований, формировал референсные интервалы для слюварных метаболитов (92%). Результаты исследований соискателем зафиксированы в компьютерной базе данных и индивидуальных картах больных. На основе результатов собственных исследований, автор лично сформулировал научные положения, выводы, практические рекомендации (95%). Соискатель принимал непосредственное участие в публикации научных статей (76%), тезисов (82%) по всем разделам исследований, подготовил текст и иллюстративный материал для диссертации (90%). Систематизация, обобщение,

статистическая обработка данных по всем направлениям работы проведены лично диссертантом (100%).

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация оформлена с учетом рекомендаций ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа изложена на 240 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы характеризующей объекты и методы исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Указатель литературы содержит 419 источников, из них 245 отечественных и 174 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 68 рисунками, содержит 33 таблицы.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Концепция этиопатогенеза сахарного диабета 1 типа

Сахарный диабет (СД) 1 типа – одна из наиболее распространённых нозологических форм эндокринной патологии, имеющая тяжёлое течение и манифестирующая, преимущественно, у детей, подростков и лиц молодого возраста. В соответствии с научными данными последнего десятилетия, СД 1 типа – генетически детерминированная патология, ключевая роль в этиологии которой принадлежит аутоиммунным процессам, приводящим к избирательной деструкции инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы [19, 40, 59, 69, 114, 124, 258, 290, 307, 374].

Современные результаты научных исследований указывают, что теория триггерных механизмов, потенцирующих развитие аутоиммунных процессов, является основополагающей в этиологии СД 1 типа. Среди наиболее значимых этиологических факторов выделяют следующие: алиментарные факторы – нитраты; антигены, содержащиеся в молоке коровы (β -казеин, β -лактоглобулин, пептид сывороточного бычьего альбумина); вирусная инфекция (Эпштейн-Барр, энтеровирусы (вирус Коксаки и др.), цитомегаловирус, ротавирусы, паротит, врожденная краснуха); длительный приём медикаментов (β -клеточные токсины); психоэмоциональное перенапряжение (стресс); комбинация нескольких причинных факторов [44].

Этиология СД 1 типа обусловлена неудачным комбинированием аллельных вариаций нормальных генов, кодирующих различные звенья аутоиммунных процессов в макроорганизме. Среди установленных на различных хромосомах локусах, полиморфные аллели которых ассоциируются с СД 1 типа, ключевое значение принадлежит локусу области главного комплекса гистосовместимости HLA – IDDM1, локусам DR и DQ полиморфных генов HLA II класса. Существенная роль в развитии

заболевания принадлежит шестой и второй хромосомам, на которых выявлено семь из двадцати двух установленных локусов, определяющих развитие патологии. Важно отметить, что имеющиеся на поверхности клеток иммунной системы в норме антигены II класса (DQ, DR, DP) участвуют в формировании иммунного ответа [61,72]. Аутоиммунный характер СД 1 типа подтверждается следующими положениями: присутствие у больных СД 1 типа реактивных аутоантител против панкреатических островков; ассоциация с другой аутоиммунной патологией; лимфоцитарная инфильтрация островков поджелудочной железы при недавно диагностированном СД 1 типа; тесная взаимосвязь с антигенами HLA-системы; рецидивы, возникающие при трансплантации от монозиготного здорового близнеца к близнецу с данной эндокринной патологией. Учитывая данные положения, авторы рассматривают СД 1 типа как полигенно обусловленную, многофакторную эндокринопатологию, формирующуюся при взаимодействии социально-средовых и генетических факторов [62, 315, 334].

Современная концепция патогенеза СД 1 типа основана на цитотоксическом действии иммунной системы по отношению к собственным тканям, где основными факторами иммунного поражения являются аутоспецифические Т-лимфоциты. Схема: эндо-, экзогенные факторы, инициирующие локальное повреждение β -клеток поджелудочной железы, способствуют высвобождению нативных антигенов (компонентов β -клеток, обладающих антигенным эффектом). Аутоантигены, высвобождаемые из β -клеток, захватываются дендритными клетками, которые презентуют их CD4+ Т-лимфоцитам с последующим дифференцированием в Th1 клетки. В дальнейшем происходит синтез IFN γ , активирующий макрофаги. Параллельно, дендритные клетки презентуют Т-лимфоцитам аутоантиген CD8+. Данные Т-лимфоциты, под воздействием IL2, пролиферируют и дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты, вызывающие гибель островковых клеток поджелудочной железы. Т-лимфоциты, обладающие цитотоксическим действием, инициируют, по перфоринному механизму,

цитолиз β -клеток, а также, путём индукции Fas-зависимого апоптоза, усугубляют течение патологического процесса. О ключевом значении в Th1-зависимом механизме поражения β -клеток макрофагами указывает то, что обусловленное сенсibilизацией T-лимфоцитов, повреждение инсулин-продуцирующих клеток, в отсутствие макрофагов, существенно смягчается. Продуцирующиеся активированными моноцитами, лимфоцитами в больших концентрациях цитокины (IL-1, γ -интерферон, TNF- α) и лимфокины, через индукцию свободных радикалов и радикалов оксида азота, увеличивают повреждение и ограничивают собственные защитные свойства β -клеток [11].

В патогенезе СД 1 типа выявлено выделение макрофагами активных форм азота, кислорода, иных субстанций, обладающих цитотоксическим действием, причём продуцируемый макрофагами IL-1 β относится к цитотоксическому агенту в отношении β -клеток, экспрессирующих, для данного цитокина, рецепторы. Представленные авторами результаты экспериментальных исследований подтверждают значение макрофагов в качестве эффекторных клеток. Изолированные активированные макрофаги здоровых пациентов токсичны в культуре островковых β -клеток поджелудочной железы, что проявляется в подавлении секреторной функции инсулина. Активация макрофагов осуществляется через γ -интерферон T-хелперными клетками, которые продуцируют протеолитические ферменты, цитокины, радикалы (азотнокислые, кислые), оказывая, при этом, литическое действие на β -клетки [10, 39, 287, 368, 373, 402, 418].

Специалистами выявлено постепенное течение эндокринопатологии, не смотря на «острое» начало, причём длительность предшествующего СД 1 типа продромального периода, соответствующая развитию инсулита, составляет от 3-х месяцев до 8-и лет. Лимфоцитарный инсулит, относящийся к патогенетическому феномену СД 1 типа, является реакцией специфического воспаления, которая проявляется инфильтрацией скоплений гормон-продуцирующих клеток (островков Лангерганса) моноцитами и лимфоцитами. Инсулит при данной эндокринной патологии морфологически

отображает выраженность иммунологических реакций. Воспалительный инфильтрат включает в себя Т-лимфоциты (субпопуляции CD8⁺ и CD4⁺), В-лимфоциты, макрофаги (моноциты), натуральные (NK) и активированные Т-киллеры, причём доминирование тех или иных клеток определяется стадией инсулита. Доказано, что CD8⁺Т-лимфоциты играют центральную роль в формировании инсулита. Протекание цитотоксических реакций на фоне аутоиммунного инсулита осуществляется при включении антиген представляющих клеток, биологические функции которых, кроме макрофагов, выполняют CD4⁺Т-лимфоциты, сосудистый эндотелий, экзокринные ацинусные клетки [5, 63, 102, 157, 176, 335, 363, 412].

Происходящие в островковых клетках поджелудочной железы деструктивные процессы, отражающие стадии заболевания, характеризуются моноцитарной и Т-лимфоцитарной фазами. Моноцитарная фаза – островки Лангерганса инфильтрируются макрофагами, которые продуцируют IL-1 и TNF- α . В результате синтеза цитокинов происходит активация радикалов (гидроксильных, свободных радикалов кислорода) и NO (несолеобразующего оксида азота(II)), вызывающих необратимые изменения в β -клеточных белках. Результатом низкой антиоксидантной ферментной защиты островковых клеток и их уязвимости к воздействию свободных радикалов является гибель β -клеток, а также обретение денатурированными белками антигенных свойств. Т-лимфоцитарная фаза обусловлена увеличением содержания следующих компонентов: сывороточного маркера эндогенной продукции γ -интерферона; рецептора к трансферрину (антигенов T9); рецептора к IL-2 (антигенов CD25); числа DR-позитивных клеток. Наряду с усилением экспрессии маркеров активации и повышением числа активированных Т-лимфоцитов при декомпенсации СД 1 типа отмечается существенный прирост субпопуляции CD8⁺ и CD4⁺ лимфоцитов [16, 106].

Согласно современным научным положениям, специфика состояния врождённого иммунитета у больных с СД 1 типа заключается в комбинации иммунокомплексных и аутоиммунных реакций, и проявляется в

неполноценности фагоцитоза. Изучение фагоцитарного звена иммунитета, относящегося к факторам неспецифической защиты, позволило установить зависимость между фазой компенсации СД 1 типа и выраженностью фагоцитарных нарушений. В литературе представлены данные, что между уровнем гликированного гемоглобина и бактерицидной функцией нейтрофилов имеется отрицательная зависимость, при этом усиление фагоцитарной активности отмечается при суб- и декомпенсации СД 1 типа. Это подтверждает положения о том, что недостаточность фагоцитарного звена иммунитета является одним из ключевых факторов в патогенезе СД 1 типа, а иммуотропные препараты, оказывающие воздействие на фагоцитарную активность, целесообразно использовать в качестве лечения и профилактики осложнений данной эндокринной патологии [98, 143, 416].

Авторами выявлено снижение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа при изучении спонтанного фагоцитоза у больных с СД 1 типа, а достоверные различия здоровых пациентов с параметрами стимулированного фагоцитоза в данной категории не выявлены [64, 101, 158, 172, 384].

Результаты изучения состояния врождённого иммунитета у детей с сочетанной патологией (СД 1 типа и воспалительные заболевания пародонта, ЛОР-органов) указывают на снижение уровня лизоцима (сывороточного, сливарного) и низких показателей в системе комплемента [33, 86, 93, 97].

Большой интерес представляют данные о подавлении активности эффекторных (NK) клеток врождённой иммунной системы у больных с СД 1 типа. Специалистами установлена разнонаправленная динамика в популяциях NK-клеток (повышение Т-зависимых натуральных киллеров и снижение Т-независимых натуральных киллеров), доказывающая их способность к выявлению чужеродных агентов [28]. Некоторыми авторами обнаружено увеличение числа натуральных киллеров, выполняющих цитокин-продуцирующие и цитотоксические функции, при снижении степени компенсации эндокринопатии [85, 96]. Важно отметить, что низкий

уровень NK-клеток в крови, экспрессирующих антигены (CD 16+, CD56+), выявлен у больных с СД 1 типа, не получавшим комплексного лечения [60].

Нарушения в гуморальном иммунитете, обусловленные выявлением реактивных аутоантител против островков Лангерганса, также являются основанием причислить СД 1 типа именно к аутоиммунной патологии. Аутоантитела, позволяющие распознать потенциальные мишени на β -клетках, влияют на формирование аутоиммунного ответа путём опсонизации, активации комплемента, а также избирательного восприятия антигенов антиген представляющими клетками. Сведения специалистов о том, что в патогенезе СД 1 типа диабет-ассоциированные аутоантитела и В-лимфоциты не инициируют деструктивный процесс в отношении β -клеток, доказывают данные, полученные у больных с дефицитом В-лимфоцитов наследственного генеза. В этой категории пациентов обнаружены гены с высокой генетической предрасположенностью к формированию и развитию эндокринопатии, что аргументирует положение об аутоантителах как иммунологических маркерах β -клеточной деструкции [66, 82, 100, 141, 164].

Результаты лабораторно-клинических исследований указывают, что при СД 1 типа только инсулин относится к высокоспецифичным антигенам, а диагностически важным тестом до проведения инсулинотерапии является определение к нему аутоантител. Наиболее высокая аутоиммунная активность отмечается у детского населения с впервые диагностированным СД 1 типа, т.к. дети, в сравнении с подростками и юношами (девушками), имеют наиболее выраженный уровень аутоантител к инсулину [68, 92, 123].

Научно доказано, что в каскаде биохимических реакций гибели β -клеток активную роль играют провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α , γ -интерферон), Fas/FasL система, выделяемый иммунокомпетентными клетками окись азота, простагландины островков Лангерганса, избыток свободных радикалов и т.д. Механизм селективного токсического действия IL-1 при СД 1 типа, вызывающего гибель островковых клеток, заключается в повреждении ДНК, нарушении процессов окислительного гликолиза в

митохондриях, а также продукции окиси азота в островках Лангерганса, причём потенцирование процессов деструкции обеспечивают IL-4, α - и γ -интерфероны. В индукции аутоиммунных процессов авторами обоснована ведущая роль γ -интерферона, который, за счёт экспрессии белков HLA II класса, активирует эндотелиальные клетки, антигенпрезентирующие клетки, макрофаги, ацинусные клетки, а также цитотоксическую активность В- и Т-лимфоцитов. Результатом данных процессов является стимулирование Т-аутореактивных клеток, нацеленных на собственные белки [76, 88, 175].

Окись азота вызывает поражение островковых клеток за счёт инактивирования аконитатгидратазы, приводя к нарушению синтеза АТФ, окисления глюкозы, повреждения клеточной ДНК. Разрывы нитей ДНК, с одной стороны, активизируют процессы восстановления, с другой стороны – лежат в основе гибели клеток. Результатирующей данных процессов является истощение энзимов клеточного окислительного цикла, кофермента NAD и гибель β -клеток. Вспомогательным медиатором, приводящим к гибели β -клеток, выступает Fas/FasL система. Исследователями выдвинута гипотеза, о том, что инфильтрирующие островки Лангерганса клетки (CD3+ лимфоциты с фенотипом Т-хелперов) продуцируют провоспалительные цитокины, которые являются активаторами Fas экспрессии. Система Fas/FasL, совместно с CD3+ лимфоцитами, вызывает разрыв нитей ДНК, приводя к гибели островковых клеток. По мнению авторов, в патогенезе СД 1 типа ключевым механизмом, приводящим к необратимым процессам в инсулинпродуцирующих клетках, является Т-клеточная Fas-опосредованная цитотоксичность, которая завершается апоптозом клеток-мишеней [91, 119].

Системный анализ научных данных указывает на то, что ведущая роль в патогенезе СД 1 типа принадлежит иммунной системе. Однако мнения специалистов по поводу характера нарушений в различных звеньях иммунитета при СД 1 типа противоречивы. Одни авторы доказывают доминирование клеточного звена иммунитета (активность Т-хелперов), другие – гуморального звена (повышение уровня В-лимфоцитов, М,Г,А

классов иммуноглобулинов). В оценке значений врождённого иммунитета при СД 1 типа у детей так же не достигнуто единой позиции. Фрагментарность и несогласованность лабораторно-диагностических данных определяют актуальность дальнейших исследований о состоянии различных звеньев иммунитета и уровня метаболизма у детей с СД 1 типа в различные фазы компенсации патологии. Углублённый анализ иммунобиохимических саливарных, сывороточных показателей у детей с СД 1 типа позволит детализировать ранние предикторы заболевания, выявить имеющие прогностическую значимость параметры гуморального и клеточного звеньев иммунитета, а также спроецировать дисбаланс компонентов специфической и неспецифической защиты на стоматологический статус больных.

1.2. Состояние иммунологической резистентности ротовой полости у здоровых детей и детей с сахарным диабетом 1 типа

Результаты опубликованных научных исследований свидетельствуют, что система иммунитета человека, тесно связанная с другими системами организма, является сбалансированным, уникальным защитным природным механизмом, постоянно противостоящим большому числу повреждающих факторов. Благодаря наличию специфического иммунного ответа, формирующего ответную реакцию на внедрение конкретного антигена с характерной природой и структурными особенностями, осуществляется высокая степень защиты макроорганизма [130, 136, 201]. В силу анатомо-топографического расположения, слизистые оболочки, обладающие сложной организацией и комплексом факторов специфической и неспецифической защиты, первоначально атакуются вирусными (бактериальными) патогенами и взаимодействуют с антигенами (рисунок 1.1).

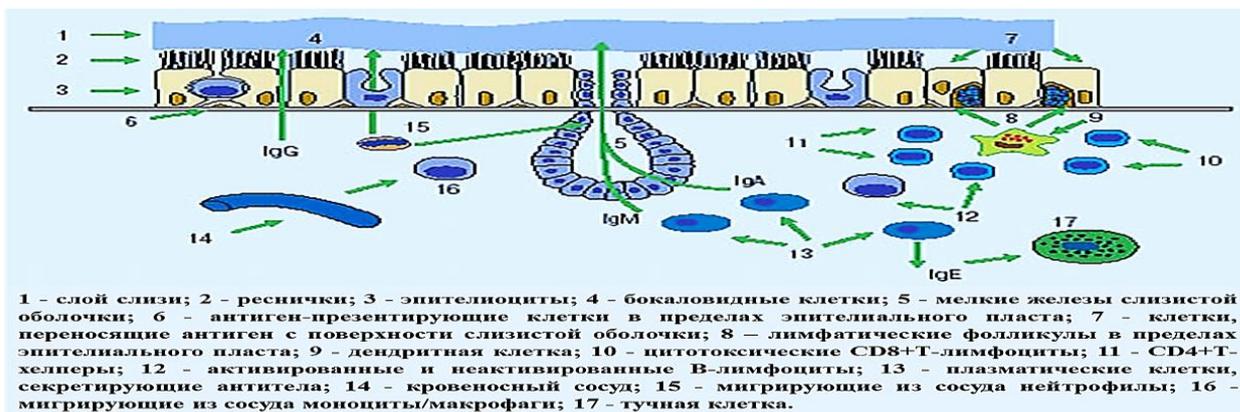


Рисунок 1.1 – Схема защитной реакции на примере слизистой оболочки верхних дыхательных путей

Обладающая морфологическими и функциональными особенностями, система локального иммунитета ротовой полости, с одной стороны, является автономной, с другой – в комплексе с общими процессами макроорганизма, способна к изменению течения биохимических реакций [20, 45, 199].

Базируясь на концепцию локального иммунитета, слизистые оболочки, за счёт взаимодействия комплекса специфических и неспецифических защитных механизмов, не только защищают, но и сохраняют гомеостаз внутренней среды организма. СОПР в системе «наружных барьеров» является первой линией защиты организма против экзогенных патогенов, а также зоной специфического взаимодействия антител с антигенами с последующим образованием иммунных комплексов. Продолжительная персистенция в ротовой полости микробных ассоциаций, сочетающаяся с недостаточным (извращённым) характером защитных реакций, способствует возникновению (прогрессированию) стоматологических заболеваний: кариес и его осложнения; гингивит; пародонтопатии; стоматит и т.д. [24, 134].

Согласно современным представлениям, локальный иммунитет представляет собой ответную реакцию заселяющих слизистые оболочки клеток лимфоидного ряда, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, макрофагов, тучных клеток, а также других клеток эпителия и соединительной ткани. В связи с данными положениями, обеспечение адекватного функционирования локального иммунитета полости рта

возможно при согласованной работе следующих механизмов: фагоцитарной системы; поддержании жизнедеятельности нормальной микробной флоры; синтеза антимикробных веществ; предупреждения адгезии и инвазии биологических субстратов и токсико-аллергических веществ во внутреннюю среду организма посредством воздействия неспецифических факторов (колебание ресничек эпителия СОПР, активизация ферментативной цитологической активности, перистальтические движения, отделение слизи). Нарушение в работе локального иммунитета СОПР, обеспечивающего защиту от раздражающего воздействия аллергенов, токсинов, простейших, паразитов, вирусов, бактерий и т.д., ведёт к искажению защитных функций с последующим развитием патологии воспалительного генеза [21, 41, 365].

В научных публикациях аргументированно доказано, что особенности анатомического строения ротовой полости рта (обильное кровоснабжение и иннервация), а также неспецифические и специфические защитные механизмы, взаимосвязанные между собой, и находящиеся в динамическом равновесии, блокируют развитие воспалительных процессов [13, 173, 230].

Специфика развития стоматологических заболеваний в детском возрасте связана с тем, что патоморфологические нарушения формируются в быстро растущих, постоянно перестраивающихся, анатомически и физиологически несформировавшихся (незрелых) тканях пародонтального комплекса, которые не способны к адекватной реакции на повреждающие (бактериальные, вирусные, травматические) факторы [4, 12, 42, 104, 121, 185].

Закономерности клинического течения кариозного процесса в молочном прикусе, характеризующиеся множественными поражениями, «острым» характером течения, распространённым циркулярным кариесом, преимущественной локализацией кариеса на пришеечных и проксимальных поверхностях, быстрым формированием первично-хронических пульпитов и периодонтитов, обусловлены морфологическим и гистологическим строением молочных зубов. К наиболее значимым анатомическим особенностям молочных зубов, влияющим на развитие кариозного процесса,

являются следующие: существенный объём полости зуба; неспособность пульпы молочного зуба из-за функциональной и морфологической незрелости на этапе формирования образовывать заместительный дентин; близкое расположение рогов пульпы к эмалево-дентинной границе; отсутствие «иммунных» зон; широкие и короткие дентинные трубочки; отсутствие (слабая выраженность) перитубулярного дентина; наличие неонатальной линии; горизонтальная ориентация эмалевых призм и слабая выраженность безпризменной эмали в пришеечной области; недостаточная толщина и низкая минерализация эмали; слабая выраженность линий Ретциуса; наличие микропор и микротрещин на эмалевой поверхности [22].

В период сменного прикуса к анатомическим и гистологическим особенностям строения постоянных зубов относятся: микропористость и повышенная проницаемость эмали для неорганических (органических) веществ из ротовой жидкости и пульпы зуба; незаконченное созревание (минерализация) эмали; наличие в твёрдых тканях зубов большого объёма воды, широких межпризменных промежутков, микротрещин; наиболее интенсивное созревание эмали в буграх, чем в пришеечной зоне; незначительная толщина и низкий уровень минерализации в постоянных зубах с несформированными корнями околопульпарного дентина. Недостаточная прочность, низкая кариесрезистентность твёрдых тканей постоянных «незрелых» зубов у детей в сменном прикусе обуславливают интенсивность развития кариозных поражений – «острый» характер течения, стремительный переход одной стадии поражения в другую, отсутствие тенденции к локализации (ограничению) течения процесса. Данные особенности целесообразно учитывать при уточнении диагноза, для выбора лекарственных средств и пломбировочных материалов при лечении кариозных поражений в постоянных зубах с несформированными корнями.

Местная иммунологическая резистентность ротовой полости – совокупность механизмов клеточного и гуморального звеньев иммунитета, имеющая сложную организацию и подразделяющаяся на приобретённый и

врожденный иммунитет. Врождённый иммунитет, включающий систему комплемента, лактоферрин, лизоцим, естественную цитотоксичность, фагоцитоз, β -лизины, участвует в формировании системы неспецифической защиты, обеспечивая уничтожение антигенов различной природы [137, 168].

Лизоцим (фермент КФ 3.2.1.17, мурамидаза) – термостабильный белок типа муколитического фермента класса гидролаз и антибактериальный агент, разрушающий, путём гидролиза муреина (пептидогликана), бактериальные клеточные стенки. Основная часть лизоцима (низкомолекулярного фермента лизосом) продуцируется тканевыми макрофагами, молодыми нейтрофилами, преимущественно, в под нижнечелюстных и в околоушных слюнных железах. У животных и человека лизоцим находится в тканевых секретах – ротовая, перитонеальная, слёзная жидкости, носоглоточная слизь, плазма и сыворотка крови, лейкоциты, грудное молоко. Лизоцим экспрессируется в кроветворных клетках (макрофагах, гранулоцитах, моноцитах), участвует в лизисе большинства сапрофитных бактерий, оказывает недостаточное влияние на патогенную микрофлору, не активен в отношении вирусов. Лизоцим представлен полипептидной цепью массой 14,6 кД и состоит из 129 аминокислотных остатка, причём устойчивость фермента обусловлена наличием четырёх поперечных дисульфидных мостиков (рисунок 1.2).

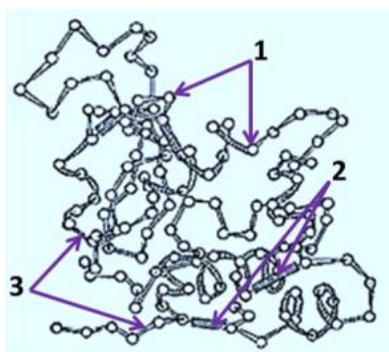


Рисунок 1.2 – Схема трёхмерной структуры молекулы лизоцима: 1 – аминокислоты; 2 – дисульфидные связи; 3 – пептидные связи

Наибольшая ферментативная активность лизоцима отмечается при $\text{pH}=5,2$. Лизоцим кодируется локализованным в 12-ой хромосоме геном и состоит из трёх интронов и четырёх экзонов.

Ключевой механизм действия лизоцима, как фермента врождённого иммунитета, основан на гидролизе β -1 \rightarrow 4 гликозидной связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином, входящими в состав полисахаридных цепей пептидогликанового слоя клеточных стенок бактерий. Процессы гидролиза нарушают проницаемость, которая сопровождается диффузией в окружающую среду клеточного содержимого, результатом чего является гибель клеток (рисунок 1.3).

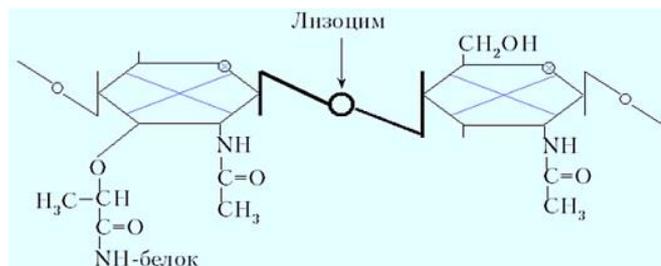


Рисунок 1.3 – Схема действия лизоцима на полисахарид бактериальной стенки

Суммируя научные данные, биологическими свойствами лизоцима являются: бактерицидное, бактериостатическое, агглютинирующее, литическое воздействие на микроорганизмы; поддержание бактерицидных свойств сыворотки крови; антителообразование; усиление фагоцитарной активности лейкоцитов; участие во внутриклеточном переваривании микроорганизмов, регенерации тканей, пролиферации Т- и В-лимфоцитов фибробластов. При удалении лизоцима из крови, в сыворотке отмечается снижение уровня β -лизинов, пропердина и комплимента. Доказано, что при общесоматической патологии наблюдается понижение содержания лизоцима. Ускорение процессов заживления в области слизистых оболочек, находящихся в контакте с этиологически значимой (патогенной и условно-патогенной) микрофлорой, обусловлено наличием лизоцима. Снижение активности лизоцима многократно усиливает инфекционную восприимчивость, что позволяет проводить мониторинг не только системного, но и локального иммунитета, в частности, при стоматологических заболеваниях (пародонтиты; стоматиты вирусной,

бактериальной и грибковой этиологии; пара- и дисфункции слюнных желез), патологии ЛОР - органов (фарингиты, риниты, синуситы) [47, 77, 160, 362].

У детей с СД 1 типа активность лизоцима, на фоне его экскреции с мочой, снижается не только в слюне, но и в сыворотке крови (эндогенный лизоцим). Дети с большим стажем эндокринопатии (свыше пяти лет) имеют наиболее частое уменьшение лизоцима, как в слюне, так и в сыворотке крови, в сравнении с детьми, чей стаж заболевания составляет менее трёх лет [155].

Авторами отмечено, что в компенсаторной фазе эндокринопатии активность воспалительно-деструктивных процессов в полости рта коррелирует с высоким уровнем лизоцима, а в декомпенсаторной фазе выявлено снижение активности фермента и интенсивности реакций воспаления [48, 111, 116, 216]. Метаболический ацидоз, высокая аккумуляция повреждающих компонентов иммунного ответа, избыточный уровень продуктов ПОЛ, а также сопутствующие развитию ангиопатий реологические расстройства (тромбоцитарная адгезия и гиперагрегация), обусловлены действием защитных механизмов лизоцима [14, 49, 117, 218].

Лактоферрин–железосвязывающий транспортный гликопротеин (локализация гена – 3q21-q23), фактор неспецифической защиты, один из ключевых маркеров и признаков острой фазы воспаления. ЛФ продуцируется эпителиальными железистыми клетками, а также клетками костного мозга, локализуется во вторичных нейтрофильных гранулах, высвобождается при патологических (воспалительных) состояниях. ЛФ регулирует обмен железа, доставляя его к клеткам ретикуло-эндотелиальной системы, где оно аккумулируется в виде ферритина. Выраженное бактериостатическое и бактерицидное действие на широкий спектр микробной флоры обусловлено тем, что ЛФ, как хелатный комплекс, связывает железо (Fe^{3+}), применяемое для роста и размножения микроорганизмов (рисунок 1.4).

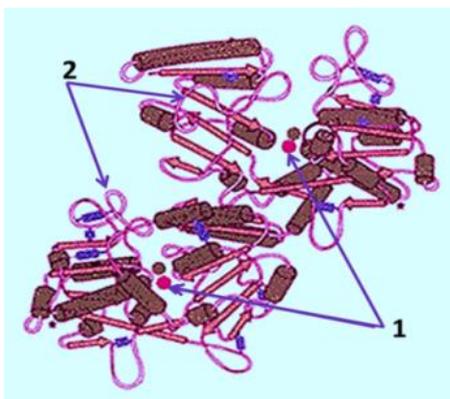


Рисунок 1.4 – Схема трёхмерной структуры молекулы лактоферрина:
 1 – микроэлементы железа (Fe^{2+}); 2 – белковая аминокислотная последовательность

Благодаря конкурентной способности связывать железо, ЛФ нарушает течение окислительно-восстановительных процессов в клетках бактерий. Установлен синергизм (комбинированное действие по типу потенцирования) антител и ЛФ. Доказано значение ЛФ в задержке нейтрофилов в очаге воспаления, а также посредническая роль на клеточных мембранах при формировании поверхностного натяжения и межмолекулярного взаимодействия. ЛФ оказывает влияние на процессы тромбообразования при реакциях воспаления и патологии нейтрофилов, воздействует на регуляцию гомеостатических механизмов, а также, благодаря ингибированию ПОЛ, участвует в защите нейтрофилов от окислительного «стресса». За счёт торможения реакции иммунных комплексов с С5 и С3 компонентами комплемента на уровне, обратно соизмеримым со степенью насыщенности железа, выявлено влияние ЛФ на интенсивность воспалительных и иммунопатологических реакций. ЛФ оказывает стимулирующее действие на процессы апоптоза в опухолях, регулирует содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α). Воздействие ЛФ на миелопоэз базируется на принципе обратной связи – степень подавления выработки ИЛ-1 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора находится в обратной зависимости от степени насыщения железом. Результаты научных исследований свидетельствуют о высокой диагностической и прогностической значимости концентрации ЛФ в сыворотке крови, объективно отражающей иммунологические (общие,

местные) расстройства при патологических состояниях. Мониторинг уровня ЛФ в сыворотке крови, как маркер повреждения нейтрофилов, диагностически оправдан в следующих случаях: при хранении крови—для изучения стабильности лейкоцитов; при искусственном кровообращении—для оценки травматичной опасности лейкоцитов [74, 161, 179].

Трансферрин, так же, как и ЛФ (группа сидерофилинов), стабильно связывает железо, используемое микроорганизмами для синтеза цитохромов и других жизненно необходимых веществ. Данные соединения из группы сидерофилинов относятся к независимой системе естественного иммунитета, уменьшающей степень вирулентности патогенов [20, 52, 131].

Комплемент – система растворимых белков, включающая порядка 20 взаимодействующих компонентов, которые синтезируются в печени. Белки комплемента, циркулирующие в крови и тканевой жидкости, составляют порядка 5% глобулиновой фракции плазмы крови. Активация литического действия комплемента, являющегося каскадной системой протеолитических ферментов, осуществляется тремя путями: классическим, лектиновым и альтернативным. Важно отметить, что результатом всех путей активаций комплемента являются различные варианты С3-конвертазы (рисунок 1.5).

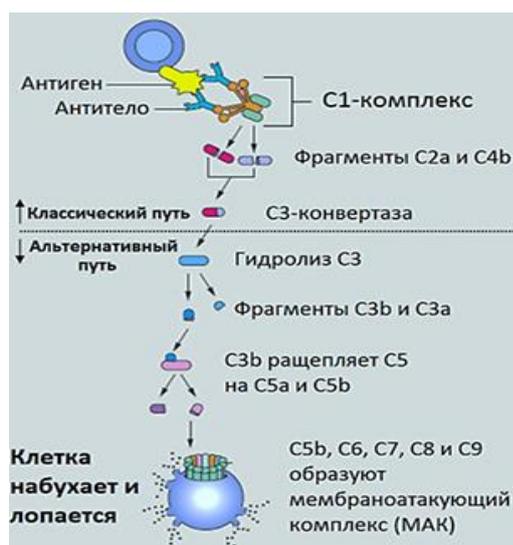


Рисунок 1.5 – Пути активации системы комплемента

В результате активации комплемента антителами (классический путь) происходит нарушение осмотического баланса бактерий и уничтожение всех

чужеродных клеток (приобретённый иммунитет, специфический иммунный ответ). Активизация системы комплемента по альтернативному пути, в отличие от классического, происходит прямо на поверхности патогена без образования иммунных комплексов, т.е. сразу после появления антигенов (опухолевые клетки, бактериальные липополисахариды, вирусные частицы). Лектиновый путь активации системы комплемента использует лектин, связывающийся с сахарами на клеточной мембране, позволяя, тем самым, распознавать патогенные микроорганизмы (врождённый иммунитет, неспецифический иммунный ответ). К биологическим функциям системы комплемента относят следующие: адсорбция опсонина на поверхности иммунных комплексов или патогенных микроорганизмов, активирующая процесс фагоцитоза; растворение (солюбилизация) иммунных комплексов; стимулирование воспалительных реакций за счёт выделения из базофильных гранулоцитов и тучных клеток биологически активных веществ; образование мембраноатакующих комплексов, оказывающих литическое действие на клеточные мембраны. Регуляция системы комплемента осуществляется значительным количеством специальных белков, которые локализируются на мембранах собственных клеток и защищают их от повреждающего (разрушающего) действия активных форм [26, 90, 94].

Среди гуморальных факторов неспецифической защиты ротовой полости важную роль занимают следующие компоненты: С-реактивный белок, активизирующий систему комплемента и клетки иммунной системы посредством образования комплексов с инфекционными возбудителями; интерфероны, повышающие сопротивляемость клеток к воздействию вирусов; сиалин – тетрапептид, нейтрализующий кислотные продукты метаболизма микрофлоры зубного налёта [46, 233, 358].

Активное участие в работе клеточных механизмов неспецифической резистентности ротовой полости принимают лимфоциты, моноциты и полиморфноядерные нейтрофилы, мигрирующие в ротовую жидкость из десневых карманов. Авторами установлено, что поддержание макрофагами

защитных механизмов обусловлено не только прямым уничтожением патогенов, но и продуцированием факторов стимуляции воспаления (IL-1, свободные радикалы, лейкотриены). Биологическая роль полиморфно-ядерных нейтрофилов заключается в иницировании окислительного метаболизма, а выделяемые в результате иммунных конфликтов агрессивные свободные (гидроксидные) радикалы, супероксид ионы, атомарный кислород участвуют в фагоцитозе чужеродных клеток [50, 56, 105].

Специалистами доказана роль клеток соединительной ткани СОПР в реализации механизмов локального иммунитета. Тканевые макрофаги и фибробласты, свободно мигрирующие в воспалительный очаг, являются основными составляющими местного иммунитета, а макрофаги и гранулоциты участвуют в уничтожении патогенной микрофлоры на поверхности слизистой оболочки ротовой полости и в подслизистом слое рыхлой соединительной ткани. У детского населения, страдающего СД 1 типа, снижается локальная иммунная защита в полости рта, что способствует формированию и хронизации воспалительных заболеваний [57, 146, 183].

Приобретённый иммунитет, представляющий собой комплекс высокоспециализированных клеток, формирует систему специфической защиты. Результатом запуска иммунных механизмов, запоминающих антигены, является образование специфических антител, которые идентифицируют, обрабатывают, нейтрализуют и лизируют чужеродные объекты. Продукты активированных иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулины, интерлейкины, продуцируемые при антигенной активации клетками иммунной системы, являются гуморальными факторами, обеспечивающими специфическую защиту ротовой полости [189, 351].

Ключевая роль в обеспечении локального иммунитета полости рта принадлежит иммуноглобулинам – факторам гуморального иммунитета, относящимся к специфическим сывороточным белкам β - или γ -глобулиновой фракции. Иммуноглобулины – гликопротеины, локализующиеся в виде мембраносвязанных рецепторов на поверхности В-лимфоцитов и в форме

растворимых молекул – в тканевой жидкости и сыворотке крови. Синтез специфичных для каждого антигена антител осуществляется специализированными плазматическими клетками, которыми становятся В-лимфоциты в ответ на стимуляцию Т-лимфоцитов и антигенов, контактирующих с поверхностными клеточными рецепторами. Соотношение IgA/IgG/IgM в ротовой жидкости составляет 20/3/1 [192, 332].

Антитела класса А (IgA), имеющие «секреторную» и «сывороточную» формы, играют важное значение в поддержании гомеостаза СОПР, причём содержание одной формы не зависит от уровня другой. Секреторная форма (sIgA) продуцируется в строме слизистых оболочек, подслизистых скоплениях лимфоидных клеток (пейеровых бляшек) и слюнных желез плазматическими клетками, а так же путём ассоциации димера IgA с секреторным комплексом (SC), синтезирующимся в эпителиальных клетках. От общей численности антител-образующих клеток, доля клеток, продуцирующих IgA, составляет 80% (30% в лимфоузлах), а локальный уровень sIgA в десять раз превышает уровень IgG. Во внешних секретах значительная часть sIgA образуется за счёт локального синтеза, а более 99% IgA продуцируется местно. Повышение уровня sIgA в секреторных жидкостях указывает на частые воспалительные процессы на слизистых оболочках, усиливая, при этом, пропотевание сывороточного IgA в секреты. Наиболее значимыми защитными функциями sIgA на поверхности слизистых оболочек являются:

- подавление способности бактерий, вирусов, токсинов, аллергенов к адгезии и всасыванию на поверхности эпителия слизистых оболочек, что препятствует их проникновению во внутреннюю среду организма;

- нейтрализация, элиминация вирусов и предупреждение развития инфекционных вирусных заболеваний в ротовой полости;

- повышение антибактериальной фагоцитарной активности, способствующее формированию адекватного иммунного ответа;

- кариес статическое, антиадгезивное действие в отношении *S.mutans*;

–сохранение жизнедеятельности в секретах слизистых оболочек за счёт устойчивости к действию протеаз;

–выведение из организма, при участии факторов неспецифической защиты, иммунных комплексов, содержащих чужеродные антигены;

–неспособность к связыванию компонентов системы комплемента, предотвращая повреждающее действие комплекса антиген-антитело [202].

Первая защитная линия макроорганизма от чужеродных и инфекционных агентов реализуется за счёт создания благоприятных условий для иммунного IgA-ответа в подслизистом слое и собственной пластинке слизистых оболочек. Взаимодействие антигенов с sIgA-антителами, в отличие от контакта с антителами других классов (IgM, IgG), не сопровождается возникновением на слизистой оболочке патологических состояний за счёт препятствия активации системы комплемента [83, 200,232].

На снижение эффективности sIgA в локальной защите ротовой полости оказывают влияние следующие факторы: изменение в качественном составе микрофлоры СОПР – увеличение расщепляющих sIgA микробных протеаз, продуцируемых *Str. mutans* и *Str. sangvis*; уровень антимикробных веществ во внешних секретах (лактопероксидаза, лактоферрин, лизоцим); содержание не секреторного IgA, синтезирующегося плазмócитами и попадающего гематогенным путём в зону иммунного конфликта в полости рта [331].

Присутствующие в сыворотке крови IgM и IgG попадают в ротовую полость с током крови, а также могут продуцироваться плазмócитами после антигенной стимуляции непосредственно в полости рта. Результатом реакции IgM и IgG с антигенами является образование комплексов «антиген-антитело», которые активируют систему комплемента через C1-C3-C5-C9-мембранатакующий комплекс, вызывая, при этом, каскад взаимодействия белков. Продукты взаимодействия (окончательные, промежуточные) влияют на защитные механизмы в ротовой полости, увеличивают сосудистую проницаемость, способствуют фагоцитозу и опсонизации бактерий, инициируют хемотаксис полиморфно ядерных лейкоцитов. Ключевая роль в

формировании локального иммунитета принадлежит IgG, т.к. порядка 90% антибактериальных, противовирусных антител и антитоксинов относятся именно к данному классу. Иммуноглобулины класса G, обеспечивающие вторичный иммунный ответ и составляющие значительную часть сывороточных иммуноглобулинов, обладают аффинностью и продуцируются зрелыми В-лимфоцитами. Из четырёх подтипов IgG (G1-G4) в связывании комплемента участвует IgG1 и IgG3, а IgG4 потенцирует развитие аллергических реакций немедленного типа за счёт цитотропности к базофилам и тучным клеткам. Повышенный уровень IgG в секретах организма свидетельствует об увеличенной антигенной нагрузке, а значимый прирост IgG в слюне при воспалительных заболеваниях в полости рта является компенсаторным механизмом в ответ на уменьшение титра sIgA. Исследователями отмечена роль гиалуронидазной активности IgG в развитии воспаления, а также то, что инициатором синтеза лизосомальных ферментов являются комплексы IgG-антител с антигеном после соединения с тучными клетками, макрофагами, базофилами. Лимитирующим фактором для IgG является лизоцим и IgA, а прирост уровня IgG или доминирование над IgA в экзо- и эндогенных секретах свидетельствует об усиленной антигенной нагрузке [210].

Ключевая роль в формировании гуморального иммунитета новорождённых обеспечивается за счёт беспрепятственного прохождения IgG через плацентарный барьер, а проникновение в секрет слизистых оболочек происходит из плазмы за счёт пассивной диффузии. Защитная роль IgG обусловлена опсонизацией, нейтрализацией, маркированием антигенов, а также запуском реакции комплемент опосредованного фагоцитоза и внутриклеточного аутолиза. Из-за наличия гистогематических барьеров, прямая корреляция между показателями секреторного иммунитета и иммунологическими параметрами периферической крови проявляется не всегда, однако тяжесть клинического течения патологии всегда прямо пропорциональна снижению значений локального иммунитета [54, 151].

Специалистами отмечено, что у детей с СД 1 типа при увеличении уровня сывороточного IgA и IgG наблюдается снижение лизоцимной активности в слюне, что указывает на дисбаланс специфических и неспецифических факторов локального иммунитета полости рта [48, 178].

Иммуноглобулины класса M, обеспечивающие, преимущественно, первичный иммунный ответ, составляют около 10% от общей численности сывороточных иммуноглобулинов, и продуцируются плазматическими клетками, предшественниками и зрелыми В-лимфоцитами, причём у новорожденного синтез IgM начинается первым. В крови циркуляция IgM осуществляется в виде пентамеров, которые включают пять единиц мономерного IgM. Высокая молекулярная масса (900 кДа) препятствует свободному проникновению IgM в ткани, а период полураспада IgM в крови составляет пять суток. Обладая высокой прочностью связывания молекул антиген и антител (авидностью), IgM нейтрализует инородные частицы и возбудители из кровеносного русла; является эффективным активатором комплемента; участвует в формировании сывороточного и секреторного гуморального иммунитета; обеспечивает опсонизацию, нейтрализацию и антигенную маркировку; принимает участие в агглютинации бактерий, нейтрализации вирусов и активации фагоцитоза; оказывает иммуностимулирующий эффект на локальную лимфатическую систему. Наличие в полимерной структуре J-цепи позволяет IgM создавать секреторную форму и выделяться в секрет слизистых оболочек. Установлена способность IgM связывать sIgA с помощью J-цепи, и замещать функции секреторного компонента IgA в слизистых оболочках, поддерживая его высокую иммунологическую активность. В связи с незначительной численностью в собственной пластинке слизистой оболочки IgM-содержащих клеток, образование IgM происходит путём локального синтеза. Наличие инфекций не только у взрослого населения, но и у новорождённых, является причиной существенного повышения уровня IgM в крови. Доказана выработка и участие IgM в антиинфекционной защите уже у плода, однако во

внутриутробном периоде развития, из-за высокого молекулярного веса, IgM матери не проникают через плаценту в кровь ребенка [171, 212, 354].

У детей с СД 1 типа отмечается снижение иммунной защиты, которое проявляется в недостаточном иммунном ответе на антигенные раздражители и снижении в слюне титра иммуноглобулинов. Из-за развития, по типу гиперчувствительности замедленного типа, иммунно конфликтной реакции, происходит включение иммунных механизмов в процесс разрушения тканей пародонтального комплекса и СОПР [49, 79, 144, 169, 174, 206].

Реализация механизмов клеточного иммунитета в ротовой полости происходит с участием Т-лимфоцитов, из которых особое место занимают клетки CD4 и CD8 (регуляторные клеточные субпопуляции). Способность Т-лимфоцитов к продуцированию гуморальных факторов, влияющих на неспецифические и специфические защитные механизмы, определяет состояние локального иммунитета. Авторами доказано, что относящиеся к факторам специфического иммунитета CD4 лимфоциты-хелперы не только индуцируют активность иммунокомпетентных клеток, но и стимулируют неспецифический иммунитет ротовой полости рта, выделяя целый комплекс веществ: ИЛ-2 – стимулятор локального иммунного ответа, повышающий продукцию иммуноглобулинов и CD4-лимфоцитов хелперов; γ -интерферон – воспалительный агент, стимулирующий образование системы HLA на мембранах антигенов для связи иммунокомпетентных клеток; цитотоксины, усиливающие локальные защитные клеточные реакции. Биологическая роль лимфокинов, также выделяемых Т-лимфоцитами, заключается в следующем: усиление сосудистой проницаемости; стимулирование дифференцировки в плазматические клетки В-лимфоцитов; повышение хемотаксиса моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов; усиление функции остеокластов; повышение активности проколлагеназы. Находящиеся в ротовой полости CD8-лимфоциты, принадлежащие к Т-цитотоксическим/супрессорным клеткам, предупреждают избыточные иммунные реакции за счёт блокировки активности Т- и В-лимфоцитов [107, 103, 165]. У детей с СД 1 типа при

увеличении тяжести (снижении компенсации) эндокринопатии отмечается устойчивая тенденция: с одной стороны – увеличение синтеза IgM и IgA, с другой – уменьшение в крови числа Т- и В-лимфоцитов. Наличие данного комплекса свидетельствует, что, начиная с фазы раннего диабета и при дальнейшем развитии патологии, течение аутоиммунного процесса, главным образом, обусловлено гуморальным звеном иммунитета [81, 135, 181, 204].

Для оценки уровня стоматологического здоровья группой авторов предложен коэффициент сбалансированности (*Ксб*) факторов локального иммунитета ротовой полости рта, представляющий собой математическую модель взаимозависимости лизоцимной активности и уровня IgA, IgG. Модель базируется на том, что между IgA и активностью лизоцима имеется прямая физиологическая зависимость, причём основой локальной иммунологической резистентности является IgA, преобладающий во всех экзогенных секретах. Активность лизоцима, усиливающего антиадгезивное действие слюны и увеличивающего литическую активность sIgA по отношению к патогенной микрофлоре, в сыворотке крови значительно ниже, чем в наружных секретах. Исследователями доказано, что, в отличие от колебаний отдельных параметров, сбалансированность показателей неспецифических и специфических факторов локального иммунитета обеспечивает гомеостаз организма, а мукозальный иммунитет ротовой полости рта является самостоятельной системой, оказывающей значительное влияние на формирование общего иммунитета [115, 242, 328]. Предрасположенность к развитию инфекций, связанная с нарушением локального и общего иммунитета у детского населения с СД 1 типа, установлена многими авторами. Сбой в работе защитных механизмов инициирует размножение (рост) условно-патогенной микрофлоры (фузобактерии, бактероиды, грамотрицательные анаэробы, трепонемы), продуцирующей, путём анаэробного микробного брожения углеводов, короткоцепочечные жирные кислоты. Значительный уровень предельных одноосновных карбоновых кислот подавляет механизмы локальной иммунной защиты, повышая степень

вирулентности прогрессивно увеличивающихся условно-патогенных микроорганизмов [80, 163, 205, 241, 311, 326].

Анализ научных данных указывает на отсутствие устойчивой взаимосвязи между неспецифическими и специфическими защитными механизмами. Так, исследования одних авторов указывают на синергизм при взаимодействии неспецифических и специфических защитных факторов. В то же время, результаты других учёных, базирующиеся на изучении уровня лизоцима в слюне при гипервитаминозе, приёме антибиотиков, вакцинации, выявили его значительное уменьшение в период максимального титра антител, что доказывает положение о конкурентных взаимосвязях между защитными факторами местного иммунитета [203, 240, 259].

Резюмируя научные данные, дальнейшее углублённое изучение иммунологической резистентности полости рта у детей с СД 1 типа и его влияния на уровень стоматологического здоровья весьма актуально. Комплексная оценка коэффициента сбалансированности (*Ксб*) факторов локального иммунитета позволит не только расширить представления о состоянии гомеостаза в различные фазы компенсации эндокринопатии для оценки степени напряжения механизмов локальной защиты, адаптационных процессов, воспалительных реакций, но и обосновать целесообразность проведения иммунокорректирующей, иммуностимулирующей терапии для нормализации неспецифических, специфических защитных механизмов.

1.3. Современное состояние проблемы стоматологической заболеваемости детского населения

Концепция «Здоровье для всех к 2000 году», принятая в 1985 году ВОЗ, определила тактику и стратегию, направленную на формирование условий для развития здоровья населения в странах мирового сообщества. Здоровье – состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни и физических дефектов (определение специалистов ВОЗ, 1982). По мнению ведущих отечественных

учёных, современная концепция оценки состояния здоровья детей основана на медико-биологическом (физиологическом) подходе и состоит из психологической, физической и поведенческой составляющих. Комплексная оценка состояния здоровья включает генеалогический, биологический, социально-средовой анамнезы, а также критерии, устанавливающие функциональное состояние, нервно-психическое и физическое развитие, отсутствие (наличие) врожденных пороков развития и хронических заболеваний, а также резистентность детского организма. Данный подход, базирующийся на принципах жизнедеятельности организма, позволяет расширить формулировку определения здоровья: «Здоровье – способность организма в условиях адаптации к различным факторам окружающей среды и нагрузкам сохранять свою психофизиологическую устойчивость (гомеостаз)» [27, 146, 236].

Стоматологическое здоровье, как одно из базовых показателей общего состояния организма, устанавливает такие аспекты жизнедеятельности человека как реализация социальных функций трудовой и коммуникативной деятельности, а также возможность полноценного питания. Разработанная Европейским Региональным бюро ВОЗ в Копенгагене информационная система стоматологического здоровья «I ORATEL», и оценивающаяся по индексу КПУ зубов, является одним из наиболее значимых качественных показателей стоматологической помощи населению. По мнению ВОЗ, эпидемиологические исследования, свидетельствующие о состоянии стоматологической заболеваемости, позволяют объективно оценить уровень и объём оказываемых стоматологических услуг [29, 256, 392].

По данным специалистов, в Российской Федерации одним из наиболее массовых видов медицинского обслуживания населения является стоматологическая помощь, которая, по числу обращений пациентов, располагается на втором месте после общетерапевтической. Установлено, что каждое шестое обращение в амбулаторно-поликлиническую сеть связано именно с зубочелюстной патологией [112, 193].

Стоматологическая заболеваемость у детского населения, обусловленная отсутствием мотивации к проведению профилактических и гигиенических мероприятий в полости рта, а также низкой санитарной культурой, характеризуется не только высокой интенсивностью и распространённостью, но и сочетанным развитием самостоятельных видов зубочелюстной патологии (кариес зубов, воспалительные заболевания пародонта, аномалии и деформаций ЗЧС). Современные данные отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют, что среди стоматологических заболеваний, кариозные поражения преобладают у младших школьников, а пародонтопатии – у старшеклассников, причём тенденция к приросту заболеваемости (кариес зубов, патология пародонта) до уровня «высокий» и «очень высокий» в старших классах во всех развитых странах сохраняется на протяжении последних трёх десятилетий [6, 36, 118, 255, 281].

Уровень стоматологической заболеваемости у детей оценивают в «ключевых возрастных группах ВОЗ» – 6, 12, 15 лет. Данные возрастные категории, рассматриваемые в качестве «критических» периодов онтогенеза и «возрастных периодов риска», требуют особого внимания со стороны стоматологов, педиатров и врачей смежных специальностей при проведении лечебно-профилактических мероприятий. Одной из ключевых задач, поставленной ВОЗ на период 2010 - 2020 г, является снижение уровня распространённости кариеса зубов у детей в возрасте шести лет до 20% [153].

По данным отечественных специалистов, распространённость и интенсивность кариеса постоянных зубов в регионах РФ среди детского населения остаётся чрезвычайно высокой и не имеет тенденции к снижению. Вариабельность значений распространённости и интенсивности кариозных поражений постоянных зубов у детей составляет: 6-летние – 13-22% и 0,23-0,30 соответственно; 12-летние – 73-78% и 2,51-2,91; 15-летние – 82-88% и 3,81-4,37. В некоторых субъектах России уже у 12-летних учащихся школ показатели интенсивности кариеса превышают 8,1, а распространённость

кариозных поражений приближается к 100% [2, 34, 120]. У 6-летних детей г. Омска распространённость кариозных поражений зубов составляет 82%, интенсивность – 4,7, причём осложнения кариеса выявлены более чем у 82% обследуемых детей в данной возрастной категории. Кариозные осложнения у 12-летних детей г. Омска диагностированы уже у 12% обследуемых, а в пятнадцатилетнем возрасте более 43% подростков имели удалённые зубы. Распространённость кариеса среди 6-летних и 12-летних детей Воронежа составила 27,3% и 84,0%, Майкопа – 28,1% и 95,0%, Смоленска – 37,5% и 88,0% соответственно [138].

У детского населения государств с переходной экономикой в возрастной категории 12-15 лет зафиксировано увеличение степени риска возникновения и развития стоматологических заболеваний под влиянием общих (дисбаланс эндокринной, иммунной регуляции) и местных (избыточный приём легко ферментируемых углеводов, неадекватная индивидуальная гигиена полости рта) факторов, а на эффективность государственных профилактических программ отрицательно влияет низкий уровень гигиенической культуры населения (данные ВОЗ, 2012) [139, 197].

У детей двенадцатилетнего возраста диапазон колебаний показателя интенсивности кариеса составляет: Екатеринбург – 2,6-4,6; Новосибирск – 2,8-4,3; Омск – 4,4-6,4; Хабаровск – 4,5-6,7; Салехард – 7,8-8,1. В Республике Северная Осетия-Алания распространённость кариозного поражения зубов у детей 12 лет составляет 97 %, 13 лет – 98 %, 14 и 15-лет – 100%, усреднённые показатели интенсивности варьируют от 4,47 до 6,07, а процентное содержание запломбированных зубов составляет 16,1-27,6. Важно отметить, что с возрастом, число зубов, удалённых по поводу осложнённого кариеса, увеличивается от 1,6% (дети 12 лет) до 5,1% (подростки 15 лет). Распространённость кариеса постоянных зубов у детского населения Волгоградской области в возрастной категории 6 – 15 лет повышается с 3-33% до 77-100%, а интенсивность – с 0,07-0,76 до 3,56-6,73 соответственно. У 12-летних школьников Ставропольского края распространённость

кариозных поражений зубов колеблется в диапазоне 71-84%, 15-летних – 79-94%, а показатели интенсивности – 3,23-3,84 и 4,19-5,66 соответственно. Авторами отмечено, что у 37,8% учащихся школ выявляется преждевременное удаление зубов, причём ранняя потеря зубов в возрасте 7-12 лет фиксируется у 50,8% обследуемых, в возрасте 13-17 лет – у 22,1% обследуемых школьников. Мониторинг распространённости, интенсивности кариеса молочных зубов у детей Краснодарского края в возрасте 6 лет показывает, что вариабельность показателей составляет 85-96% и 3,73-5,23 соответственно. У детей двенадцатилетнего возраста Краснодарского края уровень распространённости и интенсивности кариеса постоянных зубов колеблется от «среднего» (65%-78% и 3,19-4,07 соответственно) до «высокого» (93%-96% и 4,67-5,83 соответственно). У 15-летних подростков Краснодарского края регистрируемые показатели распространённости кариозных поражений зубов составляют 81-100%, а показатели интенсивности – 4,43-4,93. Отечественными специалистами у детей школьного возраста с увеличением возраста регистрируется рост распространённости и интенсивности кариеса постоянных зубов. Так, при обследовании школьников города Москвы во всех возрастных категориях установлена положительная динамика роста распространённости и интенсивности (индекс КПУ) кариозных поражений постоянных зубов: дети 7 лет – 59,9% и 1,49; 12 лет – 92,1% и 4,87; 14 лет – 94,8% и 6,45; 15 лет – 95,6% и 6,60 соответственно. Результаты стоматологического обследования, проведённого в городах Среднего Поволжья у 9820 школьников в возрастной категории 7-14 лет позволяют утверждать, что в Казани усреднённые показатели распространённости кариеса зубов составили 66,7%, интенсивности – 3,2; в Чебоксарах – 64,3% и 3,4 соответственно; в Набережных Челнах – 66,4 % и 2,6 соответственно. Эпидемиологические исследования, проведенные в ключевой возрастной группе (12-летние дети) в Хабаровском крае, Ямало-Ненецком и Ханты-Мансийском автономных округах, а также в отдельных районах Самарской, Пермской областей и

республики Дагестан, выявили «высокий» и «очень высокий» уровень интенсивности кариеса зубов в данных регионах. При этом в отдельных районах республики Удмуртия, а также Нижегородской, Московской областях с оптимальным содержанием фторидов в питьевой воде, уровень интенсивности кариеса у 12-летних школьников характеризуется как «низкий» или «очень низкий» [140, 222, 228].

У 6-летних детей Архангельской области интенсивность кариеса зубов, увеличившаяся за десятилетний период эпидемиологических наблюдений с 5,4 до 6,7, существенно превышает аналогичные показатели в Китае и странах Европы с развитой экономикой, а также более чем в три раза значения, определённые ВОЗ к 2020 году (World Health Organization, 2002). У 12-летних учащихся школ Архангельской области распространённость кариеса отмечается на уровне 83,9%, что, более чем в два раза, превышает аналогичные показатели, зарегистрированные в данной возрастной категории в Китае. Авторами подчёркивается, что показатель распространённости кариеса в Архангельской области превышает усреднённые общероссийские значения (78%), и за последнее десятилетие не изменился в сторону увеличения. Распространённость кариеса у 15-летних подростков Архангельской области составила более 93,4%, что так же существенно выше средних величин по России. Оценка стоматологической заболеваемости у подростков Рязани в возрастной категории 14-17 лет свидетельствует, что для данного возраста типична компенсированная форма кариозного процесса, а усреднённая величина интенсивности кариозных поражений (индекс КПУ) составляет 3,85 (юноши – 3,90; девушки – 3,80). Исследователи отметили у подростков высокую распространённость (более 96,7%) катарального гингивита и, по результатам анонимного анкетирования, ограниченную стоматологическую просвещённость в вопросах индивидуальной гигиены ротовой полости. Результаты комплексной оценки потребности в лечении твёрдых тканей молочных зубов у детей 6-летнего возраста в субъектах РФ показывают, что пломбирование одной поверхности требуется более чем в

51% случаев, адвух и более – в 52% случаев. В данной возрастной категории необходимость в лечении пульпитов молочных зубов составляет 13%, удалении – 22 %, причём объём стоматологического вмешательства в лечении постоянных зубов заключался в пломбировании (8%) и герметизации фиссур первых постоянных моляров (9%). Потребность в пломбировании зубов у 12-летних школьников возрастает (одна поверхность – 48%, две и более – 23%). В этой возрастной группе целесообразность проведения эндодонтического лечения постоянных зубов составляет 9%, удаления – 12 %, герметизации фиссур вторых постоянных моляров (11%). Потребность в установленных видах лечебно-профилактических мероприятий у 15-летних подростков ещё более увеличивается и, наряду с этим, появляется необходимость в изготовлении ортопедических конструкций (вкладок, виниров, полукоронок, коронок и т.д.) [162, 225].

В некоторых европейских странах зафиксированы ещё более существенные показатели прироста заболеваемости кариесом при увеличении возраста детского населения. Параметры распространённости (интенсивности) кариозных поражений постоянных зубов у 12-летних и 15-летних школьников европейских государств составили: Румынии – 77,2% (3,31) и 96,2% (4,93) соответственно; Болгарии – 83,3% (3,84) и 97,6% (5,08); Польши – 78,8% (3,36) и 98,1 (5,14); Боснии и Герцеговины – 85,2% (4,26) и 99,3% (7,65); Албании – 81,4% (3,82) и 97,8% (5,48); Хорватии – 85,6% (4,84) и 99,6 (5,66). Значимый прирост распространённости (интенсивности) кариеса зубов у детей школьного возраста в период с 12 до 15 лет установлен исследователями и в других государствах: Кувейт – 73,6% (2,64) и 84,4% (4,02) соответственно; Турция – 61,1% (1,96) и 73,8% (3,17); Ливия – 60,8% (1,45) и 71,7% (2,83); Мьянма – 53,2% (1,23) и 71,4% (2,83); Бразилия – 41,2% (2,16) и 72,9% (2,94); Индия – 43,3% (1,14) и 62,1% (2,54).

Прирост уровня стоматологической заболеваемости у детского населения стран СНГ также отмечается в школьном возрасте. В Республике Армения показатели распространённости и интенсивности кариозных

поражений постоянных зубов у детей составляют: 6-летние – 28,6% и 0,59 соответственно; 12-летние – 95,2% и 2,65; 15-летние – 96,3% и 4,59. В республике Беларусь в «ключевых возрастных группах ВОЗ» распространённость и интенсивность кариеса постоянных зубов имеет следующие значения: 6-летние – 2,8% и 0,07 соответственно; 12-летние – 69,42% и 2,14; 15-летние – 80,02% и 3,38. В Республике Казахстан уровень заболеваемости (распространённость и интенсивность) кариесом постоянных зубов у детей составляет: 6-летние – 4,3% и 0,12 соответственно; 12-летние – 73,8% и 2,46; 15-летние – 84,1% и 3,74. В экономически развитых государствах распространённость и интенсивность кариеса зубов у детского населения незначительно ниже. В Финляндии распространённость кариеса зубов у 12-летних детей составила 73,9%, у 15-летних – 90,4%; в США – 46,8% и 51,3%; в Дании – 70,4% и 86,7%; в Норвегии – 68,6% и 85,7% соответственно. Среди 12-летних детей Португалии «нулевой» индекс КПУ зафиксирован только у 27,1% обследуемых, а среди 15-летних подростков – у 18,5%. Интенсивность кариеса зубов у 15-летних подростков США составила 3,56, а в группе ровесников из ФРГ – 2,5-2,8. В ключевой возрастной категории (12-летние) в промышленно-развитых странах Европы и Америки уровень стоматологического здоровья детского населения, проживающего в семьях с высоким социально-экономическим статусом, незначительно превышает стоматологическую заболеваемость детей из семей низких и средних социально-экономических групп [387].

Крайнюю озабоченность отечественных и зарубежных специалистов вызывает высокая распространённость заболеваний пародонта среди детского населения. Согласно данным доклада научной группы ВОЗ (2009), не менее 83% детей имеют признаки пародонтопатий, причём именно в возрастной категории 15 – 18 лет отмечается наиболее высокий уровень патологии пародонта (от 56 – 91%) [221].

В 2008 году преподавателями стоматологических факультетов медицинских ВУЗов России в организованных коллективах 47 субъектов РФ

в рамках Второго национального эпидемиологического обследования (приказ МЗ и СР РФ № 394 от 04.06.2007 г.) в ключевых возрастных группах проведено стоматологическое обследование детского населения. Оценка стоматологического здоровья проводилась с использованием разработанной экспертами рабочей группы ВОЗ/FDI унифицированной карты, где состояние пародонтологического статуса характеризовалось с помощью *CPI* – коммунального пародонтального индекса, позволяющего определить распространённость и интенсивность пародонтопатий. Обработка данных, полученных во всех субъектах РФ, проводилась на кафедре профилактики стоматологических заболеваний МГМСУ. Результаты эпидемиологического обследования свидетельствуют, что распространённость признаков поражения тканей пародонта у 12-летних школьников составила 34%, у 15-летних подростков – 41%. Вариабельность распространённости пародонтопатий у 12- и 15-летних обследуемых почти в половине субъектов РФ (Архангельская, Брянская, Волгоградская, Кемеровская, Курская, Московская, Ростовская, Самарская, Свердловская, Тверская, Тюменская, Читинская области; республики Башкортостан, Северная Осетия-Алания, Чувашия, Тыва; Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа; Краснодарский, Красноярский, Ставропольский края; г. Москва, г. Санкт-Петербург) существенно выше среднестатистических данных и составляет 44,63%-95,42% и 48,27%-100% соответственно.

Уровень распространённости заболеваний пародонта у детского населения Москвы составил: 6-летние – 22,34%; 9-летние – 27,08%; 12-летние – 37,78%; 15-летние – 57,69%.

Распространённость пародонтопатий у детей Санкт-Петербурга в ключевых группах составила: 6-летние – 21,26%; 12-летние – 38,31%; 15-летние – 61,14%. У школьников Казани с 1-го по 12-й класс распространённость патологии пародонта увеличилась с 20,72% до 74,25%.

Эпидемиологические исследования, проведённые у детского населения Владимирской области, свидетельствуют, что у 8,63% 6-летних детей

встречаются начальные признаки воспаления в тканях пародонта (кровоточивость при зондировании). Распространённость заболеваний пародонта к 12-летнему возрасту достигает 33,47%, причём в 0,4 % случаев отмечается наличие минерализованных зубных отложений. Уровень распространённости пародонтопатий в 15-летнем возрасте составляет 42,48%, а минерализованные отложения выявляются в 4,83% случаях.

Данные оценки распространённости воспалительной патологии пародонта у детей и подростков Пензенской области позволяют утверждать, что 6-летняя возрастная категория является наиболее здоровой, т.к. ранние признаки воспаления в тканях пародонта диагностируются только у 8,1-21,8% детей. В возрастной 12-летней и 15-летней группе процент детского населения с признаками поражения тканей пародонтального комплекса варьирует от 75,7 до 91,8 и от 86,4 до 94,3 соответственно. Согласно критериям ВОЗ, у 12-летних детей минерализованные зубные отложения отмечаются в 57,9% случаев, симптом кровоточивости десны – в 42,1% случаев. У 15-летних подростков отложения зубного камня зафиксированы в 37,2% случаев, симптом кровоточивости десны – в 62,8% случаев. По мнению специалистов, основными причинами, влияющими на ухудшение показателей распространённости и интенсивности воспалительных заболеваний пародонта у жителей районов Пензенской области, в сравнении с областным центром, являются следующие: неполноценный гигиенический уход за ротовой полостью, низкий санитарно-гигиенический уровень образования населения, недостаточный уровень предоставляемых стоматологических услуг, удалённость от областного центра.

При оценке распространённости воспалительных заболеваний пародонта за десятилетний период у 12-летних детей Краснодарского края отмечается незначительная тенденция (1,2-6,4%) к увеличению. Специалистами установлено, что от общего числа обследованных 12-летних детей у 81,6-95,3% отмечаются ранние симптомы воспаления пародонта (кровоточивость, зубной камень). В большинстве районов Краснодарского

края число интактных секстантов у 12-летних детей, в сравнении с результатами десятилетней давности, сократилось со значений 3,1-3,9 до 2,8-3,2, и только в одном районе выявлено повышение показателя на 0,2 единицы, свидетельствующее об уменьшении распространённости пародонтопатий. Признаки воспаления в тканях пародонта, свойственные хроническому катаральному гингивиту, отмечаются у 66,46% детей Ставропольского края. Распространённость пародонтопатий в сменном прикусе (78,79%) существенно превышает аналогичный показатель у детей в прикусе постоянных зубов (51,72%), причём наивысший уровень воспаления (89,80%) в пародонте зарегистрирован в сменном прикусе у детей из восточных (Арзгирский, Нефтекумский, Новоселицкий, Туркменский, Степновский) районов Ставропольского края [140].

Согласно современным представлениям, воспалительная патология пародонта является исходом прогрессивного увеличения количественного содержания и изменения видовой составляющей микробной флоры в тканях пародонтального комплекса. Аккумуляция микробного налёта отмечается при сбое механизмов самоочищения, а также при недостаточной индивидуальной гигиене ротовой полости [22, 32, 208].

Доказано, что этиология и патогенез пародонтопатий у детского населения обусловлены морфологически и функционально незрелыми (неполноценными) тканями пародонтального комплекса, которые постоянно перестраиваются и находятся в фазе непрерывного роста. На данном этапе развития, ткани, входящие в состав пародонта, не способны к адекватной реакции даже на незначительные повреждающие (вирусные, бактериальные, травматические) факторы. Риск возникновения заболеваний пародонта в детском и подростковом возрасте может сформироваться на фоне дисбаланса (несогласованности) между механизмами роста и созревания элементов, образующих структуру пародонтального комплекса (зуб, периодонт, кость альвеолы), а также эндокринных и нейрогуморальных расстройств,

обеспечивающих адаптацию к изменениям факторов внешней среды [81, 128, 133, 159, 209, 254, 262, 271, 291, 380].

Удлинение клинической коронки зубов, сокращение зоны прикреплённой десны, уменьшение глубины преддверия полости рта, являющиеся следствием отсутствия одновременности (синхронности) между процессами построения альвеолярной кости и прорезыванием постоянных зубов, влияют на активность защитных факторов тканей пародонта [217].

Окклюзионные нарушения, обусловленные аномалиями прикуса в сагиттальной, фронтальной, горизонтальной плоскостях, краудингом зубов, неадекватным ортодонтическим лечением, ранним удалением молочных зубов, потенцируют морфофункциональные и метаболические расстройства, отрицательно влияя на состояние тканей пародонта. Неравномерное распределение функциональной нагрузки на отдельных участках зубного ряда приводит к тому, что часть зубов, находящихся в зоне повышенного нагружения, подвергается перегрузке, пародонт оставшихся зубов – недогрузке. В зоне избыточного нагружения, особенно при отягощении микробным фактором, отмечается разрушение тканевых структур пародонта. В основе патофизиологических механизмов лежат процессы дезориентации, увеличения натяжения (удлинения) эластических и коллагеновых волокон, приводящие к микро разрывам и рубцеваниям. В данной зоне (перегрузки) также фиксируется повышение цитологической активности, нарушение кровообращения (стаз, кровоизлияние). В зоне недостаточного нагружения, или полного выключения из акта жевания, наблюдается расстройство метаболизма в околозубных тканях, истончение и изменение ориентации коллагеновых волокон, перерождение и замещение жировой тканью структур пародонтального комплекса, что потенцирует выдвигание зуба из лунки костной альвеолы. Хроническая окклюзионная травма, обусловленная полным дефицитом места в зубном ряду и краудингом зубов тяжёлой степени, способствует развитию ишемии, активизации деструктивно-дистрофических процессов в костной структуре и связочном аппарате

пародонта, а также усилению остеокластической резорбции челюстных костей с последующей атрофией альвеолярного гребня. Результатом патологических изменений является нарушение целостности связочного аппарата зубов, разрушение зубодесневого прикрепления, резорбция костной ткани с образованием пародонтальных карманов, подвижность зубов, усугубляющая, в свою очередь, течение воспалительных и дегенеративно-дистрофических процессов в тканях пародонтального комплекса. Комплекс установленных факторов негативно влияет на миогенный тонус микрососудов, приводя к изменениям количественных, качественных показателей гемодинамики и микроциркуляции в тканях пародонта, что проявляется явлениями вазодилатации – при функциональной перегрузке и вазоконстрикции – при недостаточном нагружении [78].

Опубликованные результаты отечественных и зарубежных специалистов убедительно свидетельствуют о наличии взаимосвязи между пародонтопатиями и заболеваниями костно-мышечной, мочеполовой систем, системы кровообращения, ЖКТ, органов дыхания, нейрогуморальными расстройствами. Необходимо отметить, что данные воздействия не являются основной причиной заболеваний пародонта, а только усиливают протекание существующих процессов, повышая, при этом, риск его возникновения. Доказано также существование генетической (наследственной) предрасположенности к пародонтопатиям [38, 58, 84, 89, 145].

Распространённость стоматологических заболеваний среди детского населения с общесоматической патологией, в сравнении со здоровыми детьми, существенно превышена. Установлено, что у детей младшей возрастной категории (6-12 лет) с обструктивной формой хронического пиелонефрита распространённость кариеса зубов составляет 87,4%, а в старшей возрастной категории (13-17 лет) этот показатель достигает 94,2%. Для детей с необструктивной формой хронического пиелонефрита в младшей возрастной группе распространённость кариеса зубов составляет 85,6%, в старшей возрастной группе – 89,7%. Исследователями выявлено, что у

детского населения с дебютом патологии в младшей, старшей возрастной категории распространённость кариеса ниже, чем у детей с первой манифестацией хронического пиелонефрита почек до пяти лет. По мнению авторов, это указывает на то, что при обструктивной форме хронического пиелонефрита и раннем дебюте почечной патологии имеется подтверждённая тенденция к приросту распространённости кариеса зубов [37, 148, 213].

У детей младшего школьного возраста с задержкой внутриутробного развития в анамнезе показатели распространённости кариеса зубов в молочном прикусе составляют $95,7 \pm 3,4\%$, в постоянном прикусе – $44,2 \pm 2,1\%$. Параметры интенсивности кариозного поражения зубов превышают аналогичные величины здоровых детей в 1,53 раза в прикусе молочных зубов и в 2,13 раза – в прикусе постоянных зубов [177].

Российскими и зарубежными экспертами доказано негативное влияние стоматологический статус ребёнка системного аутоиммунного заболевания – ювенильного ревматоидного артрита. Распространённость кариеса зубов у детского населения с системной формой ювенильного ревматоидного артрита во всех возрастных категориях составляет 100%. Превышение показателей распространённости кариозного поражения зубов у детей с суставной формой ювенильного ревматоидного артрита, в сравнении со здоровыми детьми, составляет: в возрасте 1-6 лет – 28,8%; в возрасте 7-12 лет – 10,4%; в возрасте 13-17 лет – 17,8% [149, 329].

Результаты оценки уровня стоматологического здоровья детей школьного возраста с патологией гепатобилиарной системы указывают, что у 6-летних детей интенсивность кариеса ($KПУ+кп=7,08 \pm 0,41$) в 2,7 раза, а у 12-летних детей ($KПУ=6,17 \pm 0,52$) – в 2,2 раза выше аналогичных показателей здоровых детей. Авторами выявлено, что 95,24% 6-летних детей и 97,26% 12-летних детей с нарушениями гепатобилиарной системы имеют начальные признаки воспаления пародонта (гингивита) [23, 191, 312].

Стоматологический статус детей с патологией органов пищеварения, в сравнении со здоровыми детьми, имеет специфические особенности:

гипертрофические изменения грибовидных сосочков языка и метеорологический хейлит характерен для пациентов с патологией верхних отделов ЖКТ (хронический гастрит, хронический дуоденит); бледность СОПР, высокая интенсивность кариозных поражений зубов ($KПУ_3=7,8\pm 1,0$, $KПУ_п=11,3\pm 2,3$), гиперемия кончика языка, бело-желтый («обильный» по индексу WTC и Yaegaki) налёт на дорсальной поверхности языка, эксфолиативный и атопический хейлит, гипертрофия нитевидных сосочков языка – для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) [25, 152, 361].

У детей с хроническим вирусным гепатитом распространённость кариеса зубов варьирует от 79,92% до 86,74%, интенсивность – от 4,07 до 4,59, при этом у 78,33±3,76% больных детей диагностируются хронические заболевания губ в виде ангулярного хейлита, а риск развития пародонтопатий находится на «высоком» уровне – 68,33±4,26%.

У пациентов, страдающих детским церебральным параличом (ДЦП), установлена высокая распространённость факторов риска развития стоматологических заболеваний: нарушение течения беременности (94,9%), нарушение протекания родов (95,3%), болезни матери (68,3%), профессиональные вредности (88,3%), искусственное вскармливание с первых дней (66,9%) или с трёх месяцев (100%), системные расстройства (94,8%), нерегулярный гигиенический уход за зубами ребёнка (71,4%). У больных с ДЦП отмечается значительная распространённость речевой (97,1%), дыхательной (96,8%) дисфункций, нарушение глотания (100%), жевания (100%), аномалии зубочелюстного аппарата (до 100% в 12-15 лет), заболевания губ (81,3%), воспалительная патология пародонта (59,8%), кариес зубов (до 98,2%), «неудовлетворительное» гигиеническое состояние ротовой полости (100%), системная гипоплазия (19,7%), вторичная адентия (78,9%). Значения кариес резистентности эмали зубов у больных с ДЦП, по отношению к здоровым детям, значительно снижены и составляют: КОСРЭ-тест – 102 часа (4,25 суток); ТЭР-тест – 5,9 балла. Авторами отмечено, что во

всех возрастных категориях детского населения распространённость и интенсивность стоматологических заболеваний статистически достоверно выше у больных с наиболее тяжелыми формами ДЦП [8].

Уровень стоматологического здоровья у детей с муковисцидозом, сопровождающийся генерализованным поражением экзокринных желез, ЖКТ и органов дыхания, существенно отличается от уровня практически здоровых детей. Превышение распространённости некариозных поражений твёрдых тканей постоянных зубов у детей с муковисцидозом, по отношению к здоровым детям, составляет $21,4 \pm 5,4\%$, причём, преимущественно ($86,7 \pm 8,9\%$), имеет место системная гипоплазия, встречающаяся у $18,9 \pm 6,6\%$ больных со среднетяжелым, и $54,7 \pm 8,3\%$ детей – с тяжёлым течением заболевания. Наличие данных поражений при муковисцидозе указывает на то, что морфофункциональные изменения во многих органах способны отрицательно влиять на формирование тканей зубов. У $81,3 \pm 5,4\%$ детей с муковисцидозом выявлены следующие симптомы поражения губ: изменение цвета ($81,2 \pm 5,4\%$), сухость ($60,4 \pm 6,7\%$), стянутость ($47,2 \pm 6,9\%$), явления ангулярного ($33,9 \pm 6,5\%$) и эксфолиативного ($43,4 \pm 6,8\%$) хейлита. Прогрессирование заболевания увеличивает встречаемость поражения губ. Так, патологические признаки поражения губ при лёгкой степени отмечаются у $61,3 \pm 21,9\%$ детей с муковисцидозом, средней – у $81,1 \pm 6,4\%$, тяжёлой – у 100% больных, причём у $66,1 \pm 6,5\%$ обследованных наблюдаются сочетанные поражения кожи губ. Авторы отмечают, что у $92,9 \pm 3,7\%$ больных с муковисцидозом выявлены изменения СОПР: отёк ($66,1 \pm 6,5\%$), сухость ($62,3 \pm 6,7\%$), бледность ($41,5 \pm 6,8\%$), геморрагии ($24,5 \pm 5,9\%$), иктеричность ($3,8 \pm 2,7\%$). Наличие симптомов увеличивалось от $80,6 \pm 17,9\%$ при легкой форме до 100% – при тяжёлом течении муковисцидоза. Поражения языка, отмечающиеся у $88,7 \pm 4,4\%$ у детей с муковисцидозом, характеризуются наличием следующих признаков: отпечатки зубов на поверхности языка – $67,9 \pm 6,5\%$, налёт – $66,1 \pm 6,5\%$, «географический» язык – $26,4 \pm 6,1\%$; десквамативный глоссит – $13,2 \pm 4,6\%$. Специалистами установлена

умеренная эмалевая резистентность и высокая распространённость, интенсивность кариозных поражений зубов при различной степени тяжести патологии: лёгкая – $80,0 \pm 17,9\%$ и $2,4 \pm 0,8$; средняя – 100% и $9,1 \pm 0,9$; тяжёлая – 100% и $13,9 \pm 0,9$ соответственно. У детей со среднетяжёлой формой муковисцидоза отмечено «неудовлетворительное» ($51,2 \pm 3,8\%$ загрязнённой поверхности), а тяжёлом течении – «плохое» ($85,2 \pm 3,3\%$ загрязнённой поверхности) гигиеническое состояние ротовой полости. Усреднённый индекс РМА у детей без патологии и детей с лёгким течением муковисцидоза не имеет статистически достоверных отличий, однако показатели РМА детей со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания превышают аналогичные величины здоровых детей в 2,5 и 5,3 раза соответственно. При изучении комплексного пародонтального индекса специалистами выявлено, что риск заболевания тканей пародонта у детей в средней и тяжёлой стадии муковисцидоза увеличивается в 1,5 и 2,6 раза соответственно относительно практически здоровых детей. Авторы констатируют, что ухудшение показателей стоматологического здоровья при прогрессировании течения муковисцидоза обусловлено биохимическими, эндокринными расстройствами, а также нарушением водно-электролитного баланса [18, 187, 356].

Для детского населения, страдающего онкогематологическими заболеваниями, распространённость кариеса в прикусе молочных зубов составляет $93,36 \pm 6,83\%$, интенсивность – $3,93 \pm 0,47$, в постоянном прикусе – $96,63 \pm 5,24\%$ и $4,34 \pm 0,57$ соответственно. Распространённость пародонтопатий у детей с онкогематопатологией колеблется от 92,06 до 96,67 % [182, 352].

Анализ научных положений отечественных и зарубежных специалистов позволяет утверждать, что общесоматическая патология оказывает прямое влияние на интенсивность воспалительных реакций – воспалительно-деструктивные механизмы усиливаются, а регенераторно-репаративные процессы замедляются. Несмотря на достигнутые успехи, вопросы изучения

уровня стоматологического здоровья у детей с сахарным диабетом 1 типа, как объекта ранней диагностики эндокринных нарушений, обусловленных непосредственным исходом ослабления специфических эффектов инсулина или иммунометаболических расстройств, нуждаются в более углубленной разработке. Результаты комплексных исследований позволят с новых позиций идентифицировать пациентов с высоким риском развития заболеваний твёрдых тканей зубов и пародонта, спрогнозировать характер течения патологии, а также определить эффективность и объём лечебных мероприятий, направленных на профилактику осложнений и снижение стоматологической заболеваемости в детском возрасте, повысив важность неинвазивных диагностических методов в биохимии, стоматологии, педиатрии. Целесообразность дальнейшего изучения параллелизма между стоматологическим статусом и тяжестью течения СД 1 типа у детского населения, в соответствии с принципами междисциплинарного сотрудничества, научной доказательности и динамического наблюдения, очевидна.

ГЛАВА II

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объём исследования и общая характеристика обследованных детей

Лабораторно-диагностические и клинические исследования проводились в строгом соответствии с этическими принципами медицинских исследований, субъектом изучения которых являлось детское (подростковое) население. Этические положения разработаны в соответствии с Хельсинской Декларацией, принятой на XVIII Генеральной Ассамблее Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association – WMA) (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964г.) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками LXIV Генеральной Ассамблее WMA (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013г.), 24-ой статьи Конституции РФ, утверждённым Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 «Правилами клинической практики в РФ», а также ГОСТ Р 52379-2005 (этическим стандартам Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований).

Все исследования были проведены только после добровольного информированного согласия родителей (попечителей, опекунов).

Дизайн лабораторно-клинического исследования представляет собой рандомизированное контролируемое слепое простое испытание (single-blind) в параллельных группах, являющееся базой доказательной медицины.

На этапах выполнения работы проведено комплексное (общеклиническое, иммунологическое, биохимическое, стоматологическое) обследование 143 детей (68 мальчиков, 75 девочек) в возрасте от 7 до 12 летс диагнозом «СД 1 типа», госпитализированных в фазе декомпенсации, и проходивших лечение в эндокринологических отделениях ГБУЗ МЗ СК «Детская Городская Клиническая Больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя и ГБУЗ МЗ КК «Детская Краевая Клиническая Больница» г. Краснодара с 2010 по 2018 год. Стаж эндокринной патологии у больных

детей с СД 1 типа составлял от пяти месяцев до десяти лет. В соответствии с периодами развития и формирования зубочелюстной системы, указанная возрастная категория относится к III периоду функционального становления зубочелюстно-лицевой системы – сменному прикусу (V период по схеме А.Ф. Тура, 1955).

Критерии включения: дети с диагнозом «СД 1 типа» с различной длительностью эндокринопатии; отсутствие сопутствующей патологии (врождённой, аутоиммунной, инфекционной), затрудняющей интерпретацию результатов; отсутствие психических расстройств; наличие добровольного информированного согласия на выполнение лабораторно-диагностических и стоматологических обследований. Критерии исключения: непереносимость лекарственных препаратов; несоблюдение режима самоконтроля; отказ от проведения эндокринотерапии; нарушение распорядка и диеты, позволяющей достичь в оптимальные сроки компенсации эндокринопатии; сопутствующая врождённая, аутоиммунная, инфекционная патология; несогласие с рандомизацией.

В исследование включены пациенты с диагнозом «СД 1 типа», которые, в зависимости от стажа эндокринопатии, разделены на три группы. Первую группу составили 46 детей с диагнозом «СД 1 типа», имеющие стаж заболевания до одного года. Во вторую группу включено 43 ребёнка с длительностью СД 1 типа от одного года до пяти лет. В третью группу вошли 54 ребёнка, страдающих СД 1 типа от шести до десяти лет. Диагноз «СД 1 типа» устанавливался по результатам лабораторных исследований (биохимический анализ крови с установлением уровня содержания глюкозы в крови; общий анализ крови; анализ мочи) и общеклинического обследования врача-эндокринолога в условиях ГБУЗ МЗ КК «Детская Краевая Клиническая Больница» г. Краснодара и ГБУЗ МЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Данные об уровне глюкозы в капиллярной крови получены из клинических

историй болезни исследуемых детей. Критерии компенсации углеводного обмена при СД 1 типа представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Критерии компенсации углеводного обмена при сахарном диабете 1 типа, (Дедов И.И., 2009)

Показатели		Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA1c, (%)		6,0 – 7,0	7,1 – 7,5	>7,5
Самоконтроль глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л (мг%)	Гликемия натощак	5,0 – 6,0	6,1 – 6,5	> 6,5
		(90 – 109)	(110 – 120)	(> 120)
	Постпран- диальная гликемия (2 ч после еды)	7,5 – 8,0	8,1 – 9,0	> 9,0
		(136 – 144)	(145 – 160)	(> 160)
	Гликемия перед сном	6,0 – 7,0	7,1 – 7,5	> 7,5
		(110 – 126)	(127 – 135)	(> 135)

Детям с диагнозом «СД 1 типа» проводилась традиционная базис-болюсная или интенсифицированная инсулинотерапия, симптоматическая терапия («Урсосан», внутривенные инфузии, сосудистые и ферментные препараты, «Панангин», биопрепараты, витамины, ноотропы, иммуномодуляторы, гепатопротекторы, антидепрессанты, физиопроцедуры, гипербарическая оксигенация), антибактериальная («Цефтриаксон», «Зивокс», «Амикацин») и противогрибковая (противовирусная) терапия. Инсулинотерапия проводилась генно-инженерными человеческими инсулинами («Eli Lilly» (США); «Novo Nordisk A/S» (Дания); «Sanofi-Aventis» (Франция)). Инсулины применяли ультракороткого («НовоРапид»; «Хумалог»), короткого («Актрапид НМ»), среднепродолжительного («Протафан НМ», «Хумулин НПХ»), а также пролонгированного действия («Левемир», «Лантус»).

Стоматологическое обследование и стоматологическое лечение проводилось на кафедрах детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ и стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ после получения от родителей (попечителей, опекунов) детей добровольного информированного согласия

на все виды стоматологических услуг. По результатам стоматологического обследования пациенты каждой из трёх групп с диагнозом «СД 1 типа» разделены на две подгруппы: санированные и несанированные.

Группу сравнения составили 37 (20 мальчиков, 17 девочек) практически здоровых ребёнка (I-II группа здоровья, объединённых в единую группу (Ю.Е. Вельтищев, 1994)) данной возрастной категории с интактными зубами, а также имеющими компенсированную форму кариеса (I степень кариеса – единичные кариозные поражения: $KPY+кп>4,0$). Диагноз «здоров» поставлен врачом-педиатром по результатам оценки лабораторных показателей и общеклинического статуса.

2.2. Клинические методы обследования

2.2.1. Общеклиническое обследование

Организация исследовательской работы базировалась на методологическом подходе с позиции современных представлений о здоровье детского населения (С.М. Громбах, 1984; А.Ф. Виноградов, 1991; Р.В. Тонкова-Ямпольская, 1994; Ю.Е. Вельтищев, 1998; А.Г. Ильин, 2001; В.А. Доскин, 2001; Т.Г. Авдеева 2002; В.Н. Шестакова, 2005). Комплексная оценка состояния здоровья детей исследуемых групп проведена с учётом генеалогического, биологического и социально-средовых анамнезов, а также критериев, определяющих уровень и гармоничность физического, нервно-психического развития; степень сопротивляемости организма к неблагоприятным внешним воздействиям (резистентность и реактивность); функциональное состояние; наличие врожденных пороков развития и хронической патологии (методика Р.В. Тонковой-Ямпольской (1989) в модификации Ю.Е. Вельтищева (1994)).

Обследование детей с СД 1 типа проводилось по традиционной схеме, согласно установленным стандартам. Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза (болезни, жизни), жалоб, оценка полового и физического развития, объективного неврологического и соматического

статуса с учётом общепринятых методик. У детей с СД 1 типа при сборе и оценке анамнестических данных нами учитывались следующие показатели: продолжительность патологии, особенность манифестации, характер течения (число госпитализаций, присутствие эпизодов декомпенсации), особенности проведения инсулинотерапии, наличие осложнений. Изучение анамнеза жизни направлено на установление нарушений со стороны ЦНС и факторов риска развития эндокринопатии. В связи с этим особое внимание было сосредоточено на перинатальном анамнезе, нервно-психическом и физическом развитии организма ребёнка на 1-ом году жизни, сопутствующей патологии, диспансерном наблюдении, наличии хронических инфекционных очагов, черепно-мозговых травмах. Немаловажное значение обращали на наличие физического и умственного переутомления, психоэмоциональное окружение (дом, детский сад, школа), психоэмоциональные личностные особенности. Характеристика субъективного статуса эндокринопатии проведена с учётом наличия следующих симптомов: полифагия, полидипсия, полиурия, общая слабость, снижение работоспособности, рвота, боли в животе, снижение аппетита, снижение массы тела, тяжесть в правом подреберье. В шкалу объективных проявлений заболевания включены ретинопатия, нефропатия, нейропатия, поражения кожных покровов, частота сердечных сокращений, артериальное давление, тип дыхания, гепатомегалия, состояние сознания, рубеоз, цианоз, сухость слизистых оболочек и кожи, гиперемия слизистых оболочек, наличие в выдыхаемом воздухе запаха ацетона, общее состояние. Лабораторно-диагностические показатели (кетонурия, гликемия) свидетельствовали о наличии (отсутствии) кетоацидоза и выраженности фазы декомпенсации.

Для наиболее объективного анализа общеклинического состояния детского населения с диагнозом «СД 1 типа» использована оценка массы тела с помощью индекса массы тела (индекс Кетле), позволяющего определить степень ожирения, а также оценка степени физического развития (метод сигмальных отклонений), устанавливающий детей с гармоническим и

дисгармоническим развитием. Полученные величины сопоставлены с табличными (стандартными) данными. Всем пациентам, согласно стандартам ведения больных, с СД, выполнено полное лабораторно-инструментальное обследование, которое включало следующие мероприятия: УЗ-диагностика щитовидной железы, почек, органов брюшной полости; объективное исследование органов и систем; лабораторные методы исследования крови, мочи, НРЖ. Выявление диабетических осложнений основано на результатах исследования суточной мочи на белок, теста на микроальбуминурию; оценки периферической тактильной, температурной, болевой чувствительности; электронейромиографии; заключения окулиста с исследованием состояния глазного дна и структур глаза.

2.2.2. Оценка уровня стоматологического здоровья

Комплексное стоматологическое обследование состояло из следующих этапов: систематизация жалоб; сбор анамнестических данных; визуальная диагностика; зондирование; выявление распространённости и интенсивности кариозных поражений; индексная оценка состояния полости рта. При выяснении жалоб уточняли наличие изменений чувствительности СОПР и а-, гипо-, дисгевзии (нарушении вкусовых сенсорных рецепторов), выявляли жалобы на жжение, сухость во рту, неприятный запах, кровоточивость дёсен, зубные отложения. У детей с диагнозом «СД 1 типа» при сборе анамнеза подробно описывали антенатальный, перинатальный и постнатальный периоды жизни, наличие вредных привычек, стоматологических заболеваний и объём оказанной стоматологической помощи (санация, применение заменителей слюны, ортодонтическое лечение). При первичном обращении были проведены основные и дополнительные методы обследования. Объективное обследование пациентов включало внешний (визуальный) осмотр и осмотр полости рта. При визуальном осмотре обращали внимание на общий вид: конфигурация лица; симметричность лица; наличие в углах рта язв, трещин, мацерации; состояние кожных покровов (увлажнённость,

цвет, элементы поражения); состояние красной каймы губ; выраженность наружных анатомических ориентиров. При пальпаторном обследовании слюнных желёз и лимфатических узлов челюстно-лицевой области и шеи определяли наличие (отсутствие) уплотнений и болезненности.

Состоянию твёрдых тканей зубов и пародонта, уровню индивидуальной гигиены при осмотре ротовой полости уделяли особое значение. Обследование зубов включало основные (перкуссия, зондирование) и дополнительные методы (индексная оценка, рентгенография). Далее определяли вид прикуса (окклюзии), наличие зубочелюстных аномалий, соотношение зубов-антагонистов. Зубные ряды оценивали с учётом состояния ортодонтических аппаратов, реставраций, кариозных поражений, отсутствующих зубов. При оценке СОПР использовали следующие критерии: подвижность (податливость); цвет (цианоз, гиперемия); увлажнённость (сухость); отёчность (наличие, отсутствие). При наличии первичных, вторичных элементов поражения устанавливали их число, характер, локализацию, а также выявляли наличие локальных травмирующих факторов и вредных привычек.

Для оценки состояния тканей пародонта к стандартным критериям добавляли наличие зубных отложений (минерализованные, неминерализованные) и их локализацию; кровоточивость (наличие, характер). Если область поражения распространялась на губы, нами оценивалась его площадь (слизистая оболочка губ, красная кайма губ, комбинация); наличие элементов поражения; цвет; отёчность; сочетанность проявлений на кожных покровах и кожи углов рта.

Измерение глубины пародонтальных карманов проводили рекомендованным ВОЗ (1980) пуговчатым зондом (цена деления – 0,1 мм; нагрузка – не более 15 грамм). Зонд продвигали к зубу по касательной до дна пародонтального кармана, причём число замеров в области моляров составляло шесть (по две с вестибулярной, оральной поверхности; по одному с каждой аппроксимальной поверхности), в области остальных зубов – четыре

(по одному с каждой поверхности). В клинике были использованы специальные методы исследования: ортопантомография, визиография, прицельная рентгенография, фотографический метод. Результаты лабораторно-диагностических, клинических, рентгенологических исследований, показатели индексной оценки гигиенического состояния полости рта на различных стадиях компенсации эндокринопатии вносили в специально разработанные карты, которые были адаптированы к исследуемым группам.

2.2.2.1. Индексная оценка состояния полости рта

Стоматологический статус детей в период сменного прикуса оценивали с использованием индексов: гигиенический индекс (ИГ) (Ю.А. Федоров, В.В. Володкина, 1970); упрощённый гигиенический индекс (ОНИ-S – Oral Hygiene Index-Simplified, Green-Vermillion, 1964); индекс кровоточивости (ИК, Н.Р. Muhlemann, 1971); папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации (Parma С., 1960); пародонтальный индекс (PI, Russel, 1956); КПУ+кп (комитет экспертов ВОЗ, 1962); ТЭР (тест эмалевой резистентности) (Окушко В.Р., 1984); пародонтальный индекс СРІТN (ВОЗ, 1989).

Гигиенический индекс полости рта по Федорову-Володкиной

Методика: вестибулярную поверхность шести нижних фронтальных зубов после предварительного высушивания смазывали йодисто калиевым р-ром Шиллера-Писарева. Через 1 минуту после прокрашивания проводили оценку гигиенического состояния полости рта по пятибалльной системе: 5 баллов – окрашивание всей поверхности коронки зуба; 4 балла – окрашивание $\frac{3}{4}$ поверхности коронки зуба; 3 балла – окрашивание $\frac{1}{2}$ поверхности коронки зуба; 2 балла – окрашивание $\frac{1}{4}$ поверхности коронки зуба; 1 балл – отсутствие окрашивания коронки зуба. Формула для расчета:

$$\text{ИГ} = \frac{\text{СУММА БАЛЛОВ}}{\text{СУММА ИССЛЕДУЕМЫХ ЗУБОВ (6)}}$$

Интерпретация результатов: хороший уровень гигиены—1,1-1,5 балла; удовлетворительный уровень гигиены—1,6-2,0 балла; неудовлетворительный уровень гигиены—2,1-2,5 балла; плохой уровень гигиены—2,6-4,0 балла; очень плохой уровень гигиены—3,5-5,0 баллов.

Упрощенный индекс гигиены полости рта Грина-Вермильона

Методика: нанесение окрашивающих растворов (Шиллера-Писарева, фуксина, эритрозина) и оценка количества зубного налёта и зубного камня на вестибулярных поверхностях 16,11,26,31 и язычных поверхностях 36,46 зубов. Оценочная шкала зубного налёта: 0 баллов—отсутствие зубного налёта; 1 балл—мягкий зубной налёт покрывает не более $\frac{1}{3}$ поверхности зуба; 2 балла—мягкий зубной налёт покрывает от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ поверхности зуба; 3 балла—мягкий зубной налёт покрывает более $\frac{2}{3}$ поверхности зуба. Оценочная шкала зубного камня: 0 баллов—отсутствие зубной камня; 1 балл—наддесневой зубной камень покрывает не более $\frac{1}{3}$ поверхности зуба; 2 балла—наддесневой зубной камень покрывает от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ поверхности зуба; 3 балла—наддесневой зубной камень покрывает более $\frac{2}{3}$ поверхности зуба. Формула для расчета:

$$ОИИ - S = \frac{\text{СУММА ЗНАЧЕНИЙ НАЛЕТА}}{\text{КОЛИЧЕСТВО ПОВЕРХНОСТЕЙ}} + \frac{\text{СУММА ЗНАЧЕНИЙ КАМНЯ}}{\text{КОЛИЧЕСТВО ПОВЕРХНОСТЕЙ}}$$

Интерпретация результатов: 0-0,6 баллов—хороший уровень гигиены; 0,7 – 1,6 баллов – удовлетворительный уровень гигиены; 1,7-2,5 баллов – неудовлетворительный уровень гигиены; более 2,6 баллов – плохой уровень гигиены.

Индекс кровоточивости по Муллеману-Коуэллу

Методика: кончиком пародонтального зонда без давления в области «зубов Рамфьерда» (16,21,24,36,41,44) с щёчной и язычной (нёбной) сторон прижимают к стенке бороздки и медленно ведут от медиальной к дистальной стороне зуба. Оценочная шкала: 0 баллов—после исследования кровоточивость отсутствует; 1 балл – кровоточивость появляется через 30 секунд; 2 балла – кровоточивость возникает сразу или в течение 30 секунд после исследования;

3 балла – кровоточивость наблюдается при чистке зубов и при приёме пищи.

Формула для расчета:

$$\text{ИК} = \frac{\text{СУММА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВСЕХ ЗУБОВ}}{\text{ЧИСЛО ЗУБОВ}}$$

Интерпретация результатов: 0,1-1,0 – лёгкое воспаление; 1,1-2 – среднее воспаление; 2,1-3 – тяжёлая степень воспаления.

Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

Методика: нанесение йодистокалиевого р-ра Шиллера-Писарева на десну в области исследуемых зубов с последующей оценкой площади воспаления (зоны окрашивания). Критерии оценки индекса РМА: 0–воспаление отсутствует; 1–воспаление сосочка межзубного (Р); 2–воспаление десны маргинальной (М); 3–воспаление десны альвеолярной (А). Формула для расчета:

$$\text{Индекс РМА} = \frac{\text{СУММА ПОКАЗАТЕЛЕЙ В БАЛЛАХ} \times 100}{3 \times \text{ЧИСЛО ЗУБОВ У ОБСЛЕДУЕМОГО}}$$

Количество обследуемых зубов при целостности зубного ряда определялось возрастом пациента: 24 зуба – 6-11 лет; 28 зубов – 12-14 лет. Интерпретация результатов: воспаление отсутствует – 0%; лёгкая степень тяжести гингивита – $\geq 30\%$; средняя степень тяжести гингивита – 31-60%; тяжёлая степень тяжести гингивита – $\leq 61\%$.

Пародонтальный индекс Рассел

РІ учитывает тяжесть течения гингивита, присутствие пародонтальный карманов, подвижность зубов, деструкцию костной ткани.

Методика: Напротив каждого зуба в зубной формуле проставляют баллы, отражающие состояние тканей пародонта. Оценочная шкала: 0 баллов – воспаление десны отсутствует; 1 балл – лёгкий гингивит, воспаление не окружает весь зуб; 2 балла – воспаление окружает весь зуб без повреждения эпителиального прикрепления; 4 балла – начальная степень резорбции вершин межзубных перегородок; 6 баллов – наличие пародонтального кармана, жевательная функция зуба не нарушена, зуб устойчив; 8 баллов – деструкция

тканей пародонта, нарушение жевательной функции, подвижность зуба, глухой звук при перкуссии. Формула для расчета:

$$PI = \frac{\text{СУММА БАЛЛОВ ВОЗДЕ КАЖДОГО ЗУБА}}{\text{ЧИСЛО ОБСЛЕДУЕМЫХ ЗУБОВ}}$$

Оценка результатов: 0,1-1,5 балла – начальная, I стадия заболевания; 1,5-4,0 балла – II стадия заболевания; 4,0-8,0 балла – III стадия заболевания.

Индекс интенсивности кариеса зубов

Оценка количества поражённых кариесом (нелеченых, леченых, удалённых) зубов проводилась при помощи индекса КПУ в постоянном прикусе, и в сменном прикусе – КПУ+кп. *Методика определения.* Индекс КПУ (з) – сумма кариозных (К), пломбированных (П), удалённых (У) зубов у одного индивидуума. Индекс КПУ (п) – сумма поверхностей зуба, на которых выявлен кариес (пломба) у одного индивидуума (при удалённом зубе индекс приравнен к пяти поражённым поверхностям). При расчёте индексов КПУ(з) и КПУ(п) ранние формы кариеса (стадия пятна) не учитывались. Формула для расчета:

$$\text{Средняя величина КПУ} = \frac{\text{СУММА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ}}{\text{ЧИСЛО ОБСЛЕДУЕМЫХ}}$$

Степень поражённости кариесом зубов у детей 12 лет в зависимости от количества разрушенных, пломбированных, отсутствующих зубов: 0,0-1,1 – очень низкая; 1,2-2,6 – низкая; 2,7-4,4 – умеренная; 4,5-6,5 – высокая; более 6,6 – очень высокая.

Оценку активности кариозного процесса проводили в соответствии с классификацией Т.Ф. Виноградовой (1972) (таблица 2.2).

Индивидуальная интенсивность кариозного процесса нами оценивалась по классификации П.А. Леуса (1988).

Тест эмалевой резистентности (Окушко В.Р., 1984)

Методика: зуб 12 изолируется от слюны, очищается 3% р-ром перекиси водорода от мягкого зубного налёта, высушивается сухим ватным тампоном. Далее, на середину вестибулярной поверхности 12 зуба микропипеткой на 5

секунд наносится капля 1Н р-ра соляной кислоты диаметром 1,5-2 мм. Следом протравленный соляной кислотой участок поверхности зуба окрашивается 1% водным р-ром метиленового синего. В последующем, краситель снимается сухим ватным тампоном стирающими движениями, тщательно прижимая его к поверхности зуба. С непротравленной поверхности эмали краситель снимается полностью, оставляя участок протравки окрашенным. Для оценки интенсивности окрашивания используется десятибалльная оттеночная типографическая шкала синего цвета от 1 (самый светлый) до 10 (самый темный). Интенсивность окрашивания протравленного участка эмали сопоставляют со шкалой.

Таблица 2.2 – Активность кариеса зубов (Виноградова Т.Ф., 1972)

Возраст	Индекс	I степень (компенсированная)	II степень (субкомпенсированная)	III степень (декомпенсированная)
3-6	кпу	менее 3	3-6	более 6
7-10	КПУ+кп	менее 5	6-8	более 8
11-14	КПУ	менее 4	5-8	более 8
15-18	КПУ	менее 7	7-9	более 9

Интерпретация результатов: высокая кариесрезистентность – 1,0-3,0 балла (0,18-0,75%); умеренная кариесрезистентность – 4,0-5,0 балла (1,5-3,1%); низкая кариесрезистентность – 6,0-7,0 баллов (6,2-12,5%); очень низкая кариесрезистентность – 8,0 и более баллов (25-100%).

Индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта

Методика: зондирование специальным пуговчатым зондом для выявления патологического кармана, явлений кровоточивости, а также под- и наддесневых минерализованных зубных отложений. Зондирование проводится в области шести секстантов (двух передних, четырёх боковых) в области десяти зубов (17/16,11,26/27,37/36,31,46/47) на верхней, нижней челюсти. Коды оценки индекса *СРITN*: 0 – здоровая десна без признаков патологии; 1 –

кровоточивость десны после зондирования; 2 – зондом определяется под- и наддесневой «зубной камень»; 3 – зондом определяется клинический карман глубиной 4-5 мм; 4 – зондом определяется клинический карман более 6мм.

Формула для расчета:

$$\text{Индекс } CPITN = \frac{\text{СУММА БАЛЛОВ ОБСЛЕДУЕМЫХ ЗУБОВ}}{6}$$

Оценочная шкала: 0 баллов – лечение не требуется; 1 балл – контроль за гигиеническим состоянием и обучением индивидуальной гигиене полости рта; 2-3 балла – профессиональная гигиена полости рта; 3балла – необходимость комплексного лечения заболеваний пародонта.

2.3. Лабораторные методы исследования крови

2.3.1. Биохимические методы исследования крови

Методики биохимических исследований больных с СД 1 типа были стандартизованы, проводились согласно стандартным схемам и требованиям установленных протоколов (MONICA Manual, 1992; StaessenJ. etal., 2002; Дедов И.И., 2008).

Забор крови для биохимических исследований проводили из локтевой вены (венепункция) с помощью вакуумной системы BD Vacutainer® (Becton Dickinson, США) с ускорителем свёртывания («Sarstedt», Германия) в соответствии с общеустановленным алгоритмом утреннего забора крови из вены натощак (после 12-часового голодания) (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Венепункция с помощью вакуумной системы BD Vacutainer®

Центрифугирование выполняли на медицинской лабораторной центрифуге «ДС-6МЦ» (Россия) при 1000 об/мин в течение 15 минут при $t=0-4^{\circ}\text{C}$ с дальнейшим хранением сыворотки при $t=-70^{\circ}\text{C}$ (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Медицинская лабораторная центрифуга «ДС-6МЦ»

Оценка степени метаболической компенсации детей с СД 1 типа при лабораторном исследовании венозной крови проведена ферментативным методом путём исследования суточной амплитуды колебаний гликемии с определением M (средней арифметической) и σ (стандартного отклонения) за одну неделю. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) устанавливался на анализаторе «DCA-2000 Vintage» («Bayer AG», Германия) методом ингибирования реакции латекс-агглютинации. Содержание сывороточного кальцитонина, иммунореактивного паратгормона, 25-гидроксивитамина D_3 остеокальцина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа использованием коммерческих тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Регистрация оптической плотности исследуемых проб осуществлялась на иммуноферментном планшетном анализаторе «StatFax 4500» («Awareness Technology Inc., США») (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Иммуноферментный анализатор «Stat Fax 4500»

Концентрацию глюкозы, инсулина, неорганического фосфора, общего и ионизированного кальция, активность костного изофермента ЩФ в сыворотке крови устанавливали на полностью автоматическом анализаторе COBAS 6000 «Hoffmann – LaRoche Diagnostics» (ФРГ, Австрия, США, Швейцария, Дания, Япония) с использованием коммерческих тест-наборов «Monobind» (США), «BioSystems» (Испания), «Biomerica» (Германия), «F. Hoffman-La Roche» (Франция) (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Биохимический, иммунохимический анализатор «COBAS 6000»

С-пептид в сыворотке крови устанавливали методом твёрдофазного иммуноферментного анализа тест-системой «AccuBind» (США) согласно инструкции фирмы-производителя. Оценка результатов проведена с помощью планшетного фотометра «Multiskan FC» с инкубатором («Thermo Fisher Scientific», США) при $\lambda=405$ нм (рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – Планшетный фотометр «Multiskan FC»

Уровень метаболического маркера костной резорбции, продукта деградации спиральных белков коллагена I типа С-концевого телопептида (β -CrossLaps) в сыворотке крови определяли при помощи тест-системы «Serum CrossLapsTM ELISA» (96 каталожный номер AC-02F1, «IDS», Англия).

2.3.2. Иммунологические методы исследования крови

Забор крови для иммунологических исследований проводился вакуумной разовой пробиркой из локтевой вены ($V=9\text{ml}$) (рисунок 2.6).



Рисунок 2.6 – Забор крови из локтевой вены

Плазма получена путём смешивания венозной крови в физиологическом р-ре (0,75 mg/ml) с р-ром Трилона Б (гепарина) из расчета 1 ml р-ра на 4ml венозной крови. Центрифугирование осуществляли на настольной лабораторной multifunctionальной центрифуге при 3000 об/мин в течение 20 минут при $t=0-4^{\circ}\text{C}$ (рисунок 2.7).



Рисунок 2.7 – Настольная лабораторная multifunctionальная центрифуга

Состояние иммунологического статуса детей исследуемых групп проводили путём изучения следующих составляющих: клеточного звена иммунитета (субпопуляционного состава лимфоцитов – $T(CD_3^+)$ -зрелых лимфоцитов, $T(CD_4^+)$ -хелперов/индукторов, $T(CD_8^+)$ -супрессоров, CD_{25}^+ -лимфоцитов); гуморального звена иммунитета (IgA, IgM, IgG); уровня провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-1 β , ФНО α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. Уровень моноклональных антител идентифицированных мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток ($CD3^+$ (зрелые Т-лимфоциты), $CD4^+$ (Т-хелперы/индукторы), $CD8^+$ (Т-цитотоксические лимфоциты), $CD25^+$ (активированные Т-лимфоциты)) и показатель гуморального звена иммунитета $CD20^+$ (В-лимфоциты) исследованы на аппарате «EPICS XL» («Beckman Coulter», Франция) методом проточной цитометрии. На этапе получения данных использована программа CellQuest («Becton Dickinson», США), а также метод прямого рассеивания (FSC) и бокового рассеивания (SSC) (рисунок 2.8).



Рисунок 2.8 – Проточный цитофлуориметр «EPICS XL»

Количественное определение IgA, IgM, IgG проводили методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini (1965) с применением моноспецифических стандартных антисывороток против изучаемых классов иммуноглобулинов (погрешность измерений 0,003 г/л). *Методика проведения:* на водяной бане в 100 ml буфера растворяли 1,5 г геля, затем охлаждали до 48°C и смешивали с антисывороткой. Далее, пипеткой наносили 2 ml смеси на нагретое до 40°C предметное стекло. Золь геля, содержащий антитело, распределялся по стеклянной поверхности и застывал при толщине слоя 1 мм. Затем, на стеклянной поверхности в слое геля вырезали по восемь лунок, и в каждую лунку вносили р-р антигена $V=2$ мкл. Для определения IgM пластины выдерживали в течение 48 часов при $t=24^{\circ}\text{C}$, для определения IgG – в течение 24 часов во влажной камере. Диаметр сформировавшихся зон (колец) преципитации измеряли при помощи линейки *Behringwerke* (рисунок 2.9).

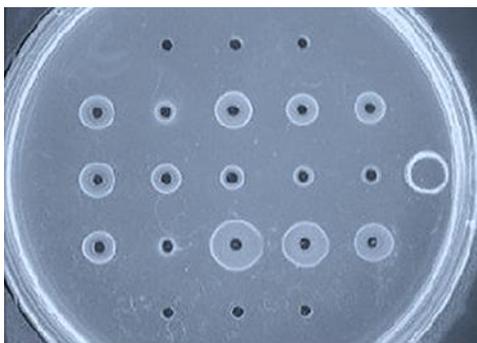


Рисунок 2.9 – Количественное определение концентрации антигенов

Уровень IgA, IgM, IgG выявляли при помощи калибровочных кривых, отражающих зависимость между содержанием Ig и диаметром преципитации. Используя построенные калибровочные графики, определяли концентрацию IgG, IgM, IgA исключительно в тех образцах, где анализ был проведён параллельно с калибровочными образцами. С целью проверки надёжности полученных результатов, были использованы контрольные образцы. Результаты являлись достоверными в том случае, если уровень IgA, IgM, IgG в контрольном образце находился в пределах установленных доверительных интервалов, обозначенных на флаконе.

Концентрацию провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови определяли методом «сэндвич-варианта» твердофазного иммуноферментного анализа при помощи коммерческих унифицированных тест-систем «Вектор-Бест» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск) и «ProCon» (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). При проведении исследований использовался полностью автоматизированный иммуноферментный анализатор «Personal LAB» («Adaltis», Италия) (рисунок 2.10).



Рисунок 2.10 – Иммуноферментный анализатор «Personal LAB»

Все виды иммунологических исследований выполнены в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Ставропольская краевая клиническая больница» им. Н.А. Семашко и лаборатории кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Института живых систем Северо-Кавказского Федерального университетав соответствии с инструкциями фирм-производителей.

2.4. Методы саливодиagnостики

У здоровых детей и детей с СД 1 типа изучены биохимические саливарные показатели, а также параметры локальной резистентности (специфической, неспецифической). Перед сбором НРЖ детям и родителям (опекунам) подробно пояснена методика и цель сбора биосубстрата. Забор НРЖ проводили в Детской стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО СтГМУ с 8 до 9 часов (период максимальной секреции) натошак в

стерильные пробирки. Пациентам были даны рекомендации не проводить процедуры, которые стимулируют саливацию: употребление жевательной резинки; приём пищи, воды; полоскание рта; чистка зубов. Рекомендовано исключить эмоциональное и физическое напряжение, а за 5-10 мин прополоскать рот дистиллированной водой ($t_{22-24^{\circ}}$) с последующим удалением чистой салфеткой остатков воды. *Методика сбора НРЖ*: пациент удобно усаживается, опускает голову и сидит в таком положении без движения, при этом, не сглатывает слюну. По истечении 2 мин, пациент сплёвывает содержимое в калиброванный стерильный цилиндр. Общее число процедур – 5, общее время сбора – 10 минут (рекомендации ЦНИИС, 1991). Далее, НРЖ центрифугировали (скорость 8000 об/мин, время 15 мин), разливали на аликвоты по 200 мкл в пластиковые пробирки и хранили в замороженном состоянии при $t=-76^{\circ}\text{C}$ до начала исследования (рисунок 2.11).

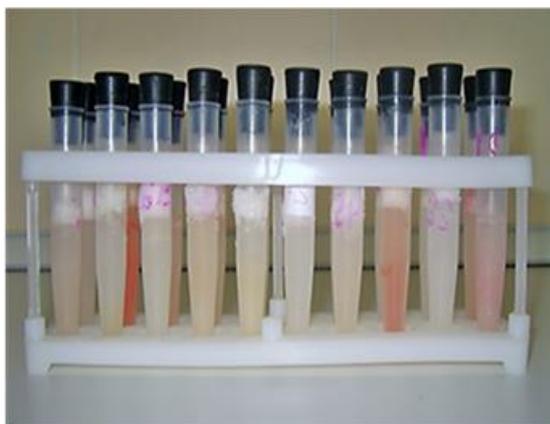


Рисунок 2.11 – Замороженная нестимулированная ротовая жидкость

Замороженный биоматериал в дальнейшем передавали в биохимический отдел Отделения лабораторной диагностики АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр». Пробы перед проведением исследования оттаивали (10 часов при $+3^{\circ}\text{C}$), после чего их температуру доводили до $t_{22-24^{\circ}\text{C}}$.

2.4.1. Биохимические методы исследования ротовой жидкости

Состояние костного метаболизма в ротовой жидкости исследовалось по

уровню базовых маркёров: β -CrossLaps (специфичного продукта деградации коллагена I типа, маркёра костной резорбции) и остеокальцина (маркёра остеосинтеза). Определение в биохимическом составе НРЖ уровня β -CrossLaps и остеокальцина проведено иммуноферментным методом на автоматизированном электрохемилюминесцентном анализаторе «Elecsys2010» с применением диагностических наборов «Hofman La Roshe» (Швейцария) согласно инструкции фирм-производителей по стандартной методике (рисунок 2.12).



Рисунок 2.12 – Электрохемилюминесцентный анализатор «Elecsys 2010»

Количественное определение в НРЖ общего и ионизированного кальция, фосфора, активность термолabile костного изофермента щелочной фосфатазы выполняли с применением готовых диагностических наборов «ООО Vital Diagnostics» (г. Санкт-Петербург) (рисунок 2.13).



Рисунок 2.13 – Готовые диагностические наборы «ООО Vital Diagnostics»

Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-2000 «ОКБ Спектр» (г. Санкт-Петербург) (рисунок 2.14).



Рисунок 2.14 – Спектрофотометр СФ-2000 «ОКБ Спектр»

Уровень паратгормона и 25-гидроксивитамина D₃ в НРЖ устанавливали на полностью автоматизированном иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» («Adaltis», Италия) с использованием готовых диагностических тест-наборов DRG PTH Intact (EIA-3645) и 25-Hydroxy Vitamin D EIA.

2.4.2. Иммунологические методы исследования ротовой жидкости

Лизоцимную активность определяли фотонейтриметрическим методом (Дорофейчук В.Г., 1968). Объектом исследования являлась суточная агаровая культура *Micrococcus Lysodeikticus*. Взвесь из тест-культуры *M. Lysodeikticus* готовили путём разведения НРЖ в фосфатно-солевом буфере (рН 7,2-7,4). Затем взвесь фильтровали, стандартизировали на фотоэлектрическом колориметре КФК-2 в кювете (рабочая длина 3мм) с применением зелёного светофильтра ($\lambda=540$ нм) (рисунок 2.15).



Рисунок 2.15 – Фотоколориметр КФК-2

Светопропускание взвеси при нефелометрии довели до 4 млрд. бактерий (20%). Далее, в полистироловую кювету с 1,47 мл микробной взвеси добавляли исследуемый субстрат ($V=0,03$ ml). При непрерывном встряхивании, кюветы выдерживали в термостате ($t=37^{\circ}\text{C}$) в течение 1 часа. Условия проведения нефелометрии идентичны условиям при стандартизации исходной взвеси. Процент лизоцимной активности рассчитывался путём вычитания процента светопропускания (20%) исходной микробной взвеси из процента светопропускания взвеси испытуемой, при этом соотношение исследуемой НРЖ к фосфатному буферу составило 1/20.

Уровень sIgA в НРЖ определяли методом радиальной иммунодиффузии (Mancini G., Carbonaro A.O., 1965 модификация Чернохвостовой Е.В., Гольдерман С.И., 1975). К секреторному компоненту (sc) была использована антисыворотка соответствующий стандарт («НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН»). Количественное определение секреторного IgA проводили в надосадочной жидкости (г/л).

Концентрацию сывороточных IgA, IgG, IgM в НРЖ проводили методом радиальной иммунодиффузии (Mancini G., Carbonaro A.O., 1965 модификация Чернохвостовой Е.В., Гольдерман С.И., 1975). В исследовании были использованы антисыворотки моноспецифические и соответствующие стандарты («Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной»). Уровень сывороточных иммуноглобулинов А, G, М устанавливали в надосадочной жидкости (г/л).

Количественное содержание цитокинового профиля НРЖ (ИЛ-6, ИЛ-6SR, ИЛ-1 β , ФНО α , ФНО α RII, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-4, ИФН- γ) определяли методом «сэндвич-варианта» твердофазного иммуноферментного анализа при помощи специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc.» (США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя (рисунок 2.16).



Рисунок 2.16 – Набор реактивов «R&D Diagnostics Inc.»

Анализ результатов проведён при помощи автоматизированного иммуноферментного анализатора «Personal LAB» («Adaltis», Италия). Математическое вычисление цитокинов проведено с использованием компьютерной программы (построение калибровочных кривых).

2.4.3. Биофизические методы исследования ротовой жидкости

Перед определением скорости саливации детям подробно разъяснена цель и методика процедуры. Сбор НРЖ проводили натощак с 8 до 9 часов утра, при этом пациентам не рекомендовали проведение процедур, стимулирующих саливацию: использование жевательной резинки, приём пищи, чистка зубов, полоскание рта, употребление воды и т.д. Пациентам всех исследуемых групп предварительно проведена профессиональная гигиена полости рта (рекомендации ЦНИИС, 1991).

Методика сбора НРЖ: ребёнка усаживают, просят опустить голову и сидеть в таком положении, не двигая губами и языком, не глотая слюну за весь период сбора слюны. Аккумуляция НРЖ в полости рта происходит в течение 2 мин, далее ребёнка просят сплюнуть содержимое ротовой полости в стерильный калиброванный мерный цилиндр. Процедура сбора НРЖ проводится 5 раз, а общее время сбора составляет 10 мин.

Скорость саливации (CC), выраженная в мл/мин, рассчитывается по формуле: $CC = V / tV$; где V – объем выделившейся слюны (мл³) с точностью до 0,1 мл³, tV – время сбора слюны в минутах (10 минут) (FDJ, 2001).

Суточное выделение НРЖ, выраженное в мл, рассчитывается путём умножения скорости саливации на количество минут в сутках (1440).

Аккумулированную в полости рта слюну пациент сплевывал в стерильный калиброванный мерный цилиндр. Определение объёма НРЖ (V , млЗ) проводилось по показаниям мерного цилиндра в лаборатории при общем времени сбора – 10 минут.

Определение вязкости НРЖ проводили по методике Рединовой Т.Л. (1989). Ротовую жидкость аккумулировали в стеклянные стерильные пробирки прямо перед исследованием. Микропипетка ($V=1$ мл) предварительно откалибровывалась на дистиллированной воде с учётом истекшей жидкости за 5 секунд по показаниям секундомера. После установки микропипетки в вертикальном положении, произведён забор в неё 1 мл НРЖ сдальнейшим определением НРЖ, истекшей за аналогичный временной отрезок. Расчёт вязкости НРЖ (Vc) определяли в относительных единицах по формуле: $Vc = Vv \times Vv / Vc$, где Vv – объём истекшей воды (в мл), Vv – вязкость воды (отн. ед.), Vc – объём истекшей слюны (в мл).

Методика определения уровня градации (теста тягучести) (Леус П.А., Беясова Л.В., 1995). Из аккумулированной (2минуты) в подъязычной области НРЖ с помощью стерильного стоматологического пинцета вытягивают тонкие нити. Обрыв нитей происходит на определённых уровнях, что является основой выделения градаций теста тягучести: четвёртый – обрыв нитей на уровне волосистой части головы и выше (резко положительный тест); третий – обрыв нитей на уровне надбровных дуг (положительный тест); второй – обрыв нитей на уровне крыльев или кончика носа (отрицательный тест); первый – обрыв нитей на уровне центральных зубов верхней челюсти или верхней губы (резко отрицательный).

Уровень рН ротовой жидкости устанавливали с помощью микропроцессорного анализатора рН метр-иономер «Эксперт-001», («ТЕХНО-КОМ», Россия) (рисунок 2.17).



Рисунок 2.17 – Микропроцессорный анализатор pH метр-иономер «Эксперт-001»

2.5. Методы статистической обработки полученных данных

Создание базы данных и обработка цифрового материала проведена с использованием пакетов программ Apple® iWork® 2013 (AppleInc., Cupertino, CA, USA) и WinPEPI© 11.39 (J.H. Abramson). Необходимые размеры выборок установлены с применением Win PEPI© 11.39 (J.H.Abramson) для минимальных различий и величин переменных, полученных в пилотных исследованиях и из данных специальной литературы, пороговой величины доверительной вероятности (5%) и пороговой статистической возможности (80%). В группах небольшой размерности статистическая достоверность различий между качественными переменными оценивали с использованием точного критерия Фишера (FisherR.A., 2006). Непараметрический критерий Манна-Уитни (U-test Mann-Whitney) использовался при проверке гипотезы об однородности двух независимых выборок, а достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

При большой размерности использовали критерий χ^2 согласия Пирсона. Бутстреп вариант χ^2 критерий соответствия с бутстреп увеличением размера групп применялся при доле ожидаемых показателей в таблице сопряжённости $\geq 25\%$. С помощью бутстреп-варианта дисперсионного анализа с критерием Дункана оценивали отличия между усреднёнными

показателями. Значение одно-, двустороннего $p=0,05$ устанавливали в качестве пограничного уровня статистической значимости.

Завершающая доводка графиков и таблиц проведена с использованием средств Apple® iWork® 2013 (Apple Inc., Cupertino, CA, USA) и Libre Office 4.2.7.2 (The Document Foundation Debian and Ubuntu ©).

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика детей исследуемых групп

Проведено комплексное обследование 143 детей (68 мальчиков, 75 девочек) в возрасте 7-12 лет с установленным диагнозом «СД 1 типа», имеющим различный стаж эндокринопатии, и 37 практически здоровых ребёнка группы сравнения (20 мальчиков, 17 девочек) аналогичного возраста. В соответствии с задачами диссертационной работы, в исследование включены пациенты с диагнозом «СД 1 типа», которые, в зависимости от длительности эндокринопатии, разделены на три группы. Распределение детей исследуемых групп по полу, возрасту, и нуждаемости в санации представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение детей исследуемых групп по полу, возрасту и нуждаемости в санации

Группы исследований	Мужской пол		Женский пол		Санированные		Нуждающиеся в санации		Средний возраст, (M±m)
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Группа сравнения (здоровые дети) (n=37)	20	54,1	17	45,9	31	83,8	6	16,2	10 лет 7 мес. ± 1 год 3 мес.
I группа (Стаж СД 1 типа менее одного года) (n=46)	21	45,6	25	54,4	26	56,5	20	43,5	9 лет 1 мес. ± 1 год 8 мес.
II группа (Стаж СД 1 типа от одного года до пяти лет) (n=43)	24	55,8	19	44,2	19	44,2	24	55,8	10 лет 2 мес. ± 1 год 4 мес.
III группа (Стаж СД 1 типа от пяти до десяти лет) (n=54)	23	42,6	31	57,4	23	42,6	31	57,4	11 лет 4 мес. ± 6 мес.

В первую группу включено 46 детей (21 мальчик, 25 девочек) с продолжительностью СД 1 типа до одного года (средняя длительность эндокринной патологии – 8 месяцев ± 3 месяца). Во вторую группу вошли 43

ребёнка (24 мальчика, 19 девочек) с давностью заболевания от 1 года до 5 лет (средняя продолжительность СД 1 типа – 3 года 2 месяца ± 1 год 2 месяца). Третью группу составили 54 ребёнка (23 мальчика, 31 девочка), страдающих СД 1 типа от 5 до 10 лет (средняя длительность эндокринопатии – 8 лет 7 месяцев ± 1 год 1 месяц). По результатам стоматологического обследования пациенты каждой группы разделены на две подгруппы: санированные и нуждающиеся в санации.

По результатам опроса родителей больных детей и сведений амбулаторных карт установлено, что 131 ребёнок (91,6% от общего числа детей с диагнозом «СД 1 типа») регулярно осуществлял контроль гликемии, режим питания и диету. Среди причин (факторов риска) формирования эндокринной патологии наиболее значимым провоцирующим фактором манифестации является вирусная инфекция (37 детей – 25,9% от общего числа больных с СД 1 типа). К другим триггерным факторам развития эндокринопатии относятся стрессовые ситуации (28 детей – 19,6%); употребление в первые месяцы жизни коровьего молока (14 детей – 9,8%); семейная наследственная отягощённость (I степень родства) по СД 1 типа (13 детей – 9,1%). Оставшийся 51 ребёнок (35,6%) с СД 1 типа и его родители (опекуны) не связывали начало заболевания с факторами риска.

Специалистами доказано, что нормальное физическое развитие является одним из основных клинических критериев степени компенсации эндокринопатии. Отставание в физическом развитии отмечено у 7 (15,2%) детей первой группы; 9 (20,9%) детей второй группы; 17 (31,5%) детей третьей группы. Дефицит массы тела в группах исследования зафиксирован у 19 (41,3%) детей с компенсированной формой СД 1 типа; 6 (13,9%) детей с диагнозом «СД 1 типа» в фазе субкомпенсации; 5 (9,3%) детей с СД 1 типа в декомпенсаторной фазе. Ожирение (избыточный вес) выявлено у 5 (10,9%) больных первой группы; 7 (16,2%) больных второй группы; 12 (22,2%) больных третьей группы.

Распространённость осложнений у пациентов с СД 1 типа представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Распространённость осложнений у пациентов с СД 1 типа

Группы детей с СД 1 типа	Осложнения							
	Диабетическая нефропатия		Диабетическая ретинопатия		Диабетическая нейропатия		Сочетанные	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Первая группа (n=46)	2	4,3	2	4,3	–	–	–	–
Вторая группа (n=43)	14	32,6	4	4,7	15	34,9	6	13,9
Третья группа (n=54)	21	38,9	18	33,3	39	72,2	28	51,8

Из общего числа пациентов первой группы осложнения установлены у 4 (8,6%) пациентов: диабетическая нефропатия (стадия микроальбуминурии) диагностирована у 2 (4,3%) больных, диабетическая ретинопатия – у 2(4,3%) больных. Без осложнений СД 1 типа протекал у 42 (91,4%) пациентов.

Во второй группе исследований диабетические осложнения отмечены у 31 (72,1%) ребёнка: диабетическая нефропатия (стадия микроальбуминурии) встречается у 14 (32,6%) больных, диабетическая ретинопатия – у 4 (4,7%) больных, диабетическая нейропатия – у 15 (34,9%) больных. Более одного осложнения диагностировано у 6 (13,9%) больных детей. Эндокринопатия не сопровождалась осложнениями у 12 (27,9%) пациентов второй группы. У пациентов второй группы из общего числа осложнений доля диабетической нейропатии составила 47%, доля диабетической нефропатии (стадия микроальбуминурии) – 44%, доля диабетической ретинопатии – 9%.

Диабетические осложнения в третьей группе исследований выявлены у 47 (87,0%) больных детей: диабетическая нефропатия (стадия микроальбуминурии) диагностирована у 21 (38,9%) пациента, диабетическая ретинопатия – у 18 (33,3%) пациентов, диабетическая нейропатия – у 39 (72,2%) пациентов. Сочетанные осложнения установлены у 28 (51,8%) детей. Не выявлено осложнений у 7 (13,0%) пациентов третьей группы. Из общего числа осложнений у пациентов третьей группы доля диабетической нейропатии составила 51%, доля диабетической нефропатии (стадия микроальбуминурии) – 26%, доля диабетической ретинопатии – 23%.

Систематизируя полученные данные можно утверждать, что именно вирусную инфекцию следует относить к наиболее вероятному пусковому фактору в формировании и развитии СД 1 типа. При этом важно отметить, что из общего числа осложнений превалирует диабетическая нейропатия.

При выявлении анамнестических данных у родителей (попечителей, опекунов) и детей с СД 1 типа установлено, что ранние субъективные признаки эндокринопатии возникли в период от 2-3 недель до 6-8 месяцев до момента окончательной постановки диагноза. На раннем этапе эндокринопатии жалобы на ухудшение общего состояния предъявляли 134 (93,7%) больных ребёнка, однако 9 (6,3%) детей не наблюдали тех или иных нарушений, а предварительный и окончательный диагноз поставлен при профилактическом осмотре врачом-педиатром. При систематизации жалоб у больных детей с СД 1 типа среди наиболее часто предъявляемых отмечена общая слабость, недомогание, снижение работоспособности, быстрая утомляемость, потеря аппетита, сокращение массы тела ребёнка. Дети с СД 1 типа жаловались на повышенную жажду (полидипсию), частые позывы к мочеиспусканию, неприятный запах изо рта (халитоз).

Структура жалобу детей с СД 1 типа, связанных с изменениями в челюстно-лицевой области, и относящихся к эндокринной патологии, представлена на рисунке 3.1.

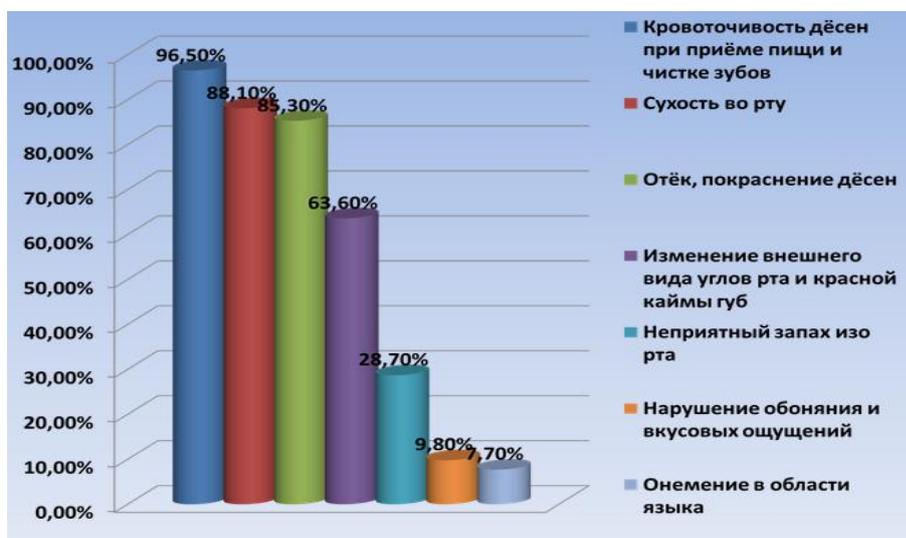


Рисунок 3.1 – Структура жалобу детей с СД 1 типа, связанных с изменениями в челюстно-лицевой области

Детализация жалоб в челюстно-лицевой области у больных детей с СД 1 типа по степени распространённости позволила установить следующую последовательность: жалобы на кровоточивость дёсен при приёме пищи и чистке зубов предъявляли 138 (96,5%) пациентов; сухость во рту (ксеростомию) и снижение слюноотделения (гипосаливацию) – 126 (88,1%) пациентов; отёк, покраснение дёсен – 122 (85,3%) пациента; изменение внешнего вида углов рта и красной каймы губ – 91 (63,6%) пациент; неприятный запах изо рта – 41 (28,7%) пациент; нарушение обоняния и вкусовых ощущений – 14 (9,8%) пациентов; онемение в области языка – 11 (7,7%) пациентов. Анализ клинических симптомов у больных детей с СД 1 типа позволяет утверждать, что у пациентов с небольшой продолжительностью заболевания выраженность субъективных и объективных клинических проявлений существенно превышает аналогичные показатели категории детей с длительным стажем эндокринопатии. По нашему мнению, это связано с тем, что большинство включённых в исследование детей с впервые установленным СД 1 типа, госпитализированы в состоянии выраженной декомпенсации, которая обусловлена абсолютным дефицитом инсулина (диабетический кетоацидоз).

3.2. Состояние стоматологического здоровья у детей исследуемых групп

Понятие «стоматологическое здоровье» объединяет в себе следующие показатели: наличие преждевременно утраченных зубов; функционально полноценное смыкание зубных рядов (физиологический прикус); интенсивность распространённости заболеваний тканей пародонта и кариеса зубов; уровень стоматологического здоровья (индексы КПУ (КПУ+кп), СРІТN); наличие заболеваний слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и языка; интегральный показатель уровня качества стоматологической помощи населению.

Распространённость базовых стоматологических заболеваний у детей исследуемых групп представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Распространённость стоматологических заболеваний в исследуемых группах

Группы исследования	Стоматологические заболевания					
	Кариес		Гингивит		Пародонтит	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Здоровые дети (n=37)	22	59,4	8	21,6	0	0
Дети со стажем СД 1 типа менее одного года (n=46)	34	73,9	39	84,8	0	0
Дети со стажем СД 1 типа от одного года до пяти лет (n=43)	33	76,7	31	72,1	3	6,9
Дети со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет (n=54)	49	90,7	44	81,5	9	16,7

Систематизация данных о структуре и распространённости базовых стоматологических заболеваний свидетельствует, что в период сменного прикуса у детей с диагнозом «СД 1 типа» отмечается высокий процент распространённости кариеса, при этом у детей третьей группы параметры существенно выше (90,7%), чем у детей второй (73,9%), первой (76,7%), и группы сравнения (59,4%) соответственно.

Разделение детей исследуемых групп с учётом необходимости в санации полости рта представлено на рисунке 3.2.



Рисунок 3.2 – Разделение детей исследуемых групп с учётом необходимости в санации

Процентное соотношение санированных и не санированных детей в исследуемых группах составляет: здоровые дети – 83,8/16,2; дети со стажем

СД 1 типа менее года – 56,5/43,5; дети со стажем эндокринопатии от одного года до пяти лет – 44,2/55,8; дети со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет – 42,6/57,4. Таким образом, при увеличении тяжести эндокринной патологии целесообразно расширение объёма профилактических и лечебных (терапевтических, пародонтологических, ортодонтических, ортопедических) мероприятий, направленных на предупреждение развития стоматологических заболеваний и их осложнений, а также общее оздоровление полости рта при выявлении, устранении функциональных нарушений и патологических процессов. Интенсивность кариозного процесса (индекс КПУ+кп) у детей исследуемых групп представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Интенсивность кариозного процесса у детей исследуемых групп

Группы исследования	Степень активности кариозного процесса					
	I степень (компенсированная) КПУ+кп>4,0		II степень (субкомпенсированная) КПУ+кп – 5,0-8,0		III степень (декомпенсированная) КПУ+кп<8,0	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Здоровые дети (n=37)	23	62,1	–	–	–	–
Дети со стажем СД 1 типа менее одного года (n=46)	18	39,1	14	30,4	2	4,3
Дети со стажем СД 1 типа от одного года до пяти лет (n=43)	13	30,2	17	39,5	3	6,9
Дети со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет (n=54)	12	22,2	28	51,8	9	16,7

Интенсивность кариозного процесса у здоровых детей в сменном прикусе характеризуется как «низкая» (усреднённый индексный показатель КПУ+кп составляет $1,8 \pm 0,6$). На «высокую» интенсивность кариозного процесса в группе детей с диагнозом «СД 1 типа» указывает средняя величина индекса КПУ+кп – $4,5 \pm 1,1$, при этом детей первой группы усреднённый индексный показатель КПУ+кп составляет $2,6 \pm 0,9$; у детей второй группы – $4,3 \pm 0,7$; у детей третьей группы – $6,7 \pm 1,2$. Необходимо отметить, что высокие индексные параметры отмечаются на фоне неудовлетворительного гигиенического состояния полости рта.

Структура гигиенического состояния полости рта здоровых детей представлена на рисунке 3.3.



Рисунок 3.3 – Структура гигиенического состояния полости рта здоровых детей

Анализ состояния гигиены полости рта пациентов группы сравнения выявил следующую последовательность по степени распространённости: хороший уровень гигиены – 14 (37,8%) человек; удовлетворительный – 11 (29,7%) человек; плохой – 6 (16,2%) человек; неудовлетворительный – 5 (13,5%) человек; очень плохой – 1 (2,8%) человек (рис. 3.3). Гигиеническое состояние полости рта здорового ребёнка по результатам окрашивания представлено на рисунке 3.4.



Рисунок 3.4 – Гигиеническое состояние полости рта пациента С., 8 лет (здоровый ребёнок)

По результатам оценки состояния гигиены полости рта у детей со стажем СД 1 типа менее года, в 1-ой и 2-ой подгруппах выявлена следующая последовательность по степени ухудшения гигиенического статуса: хороший уровень – 8 (30,7%) и 5 (25,0%) человек; удовлетворительный – 11 (42,3%) и 6 (30,0%) человек; неудовлетворительный – 1 (3,8%) и 1 (5,0%) человек;

плохой – 4 (15,4%) и 5 (25,0%) человек; очень плохой – 2 (7,8%) и 3 (15,0%) человек соответственно (рисунок 3.5).

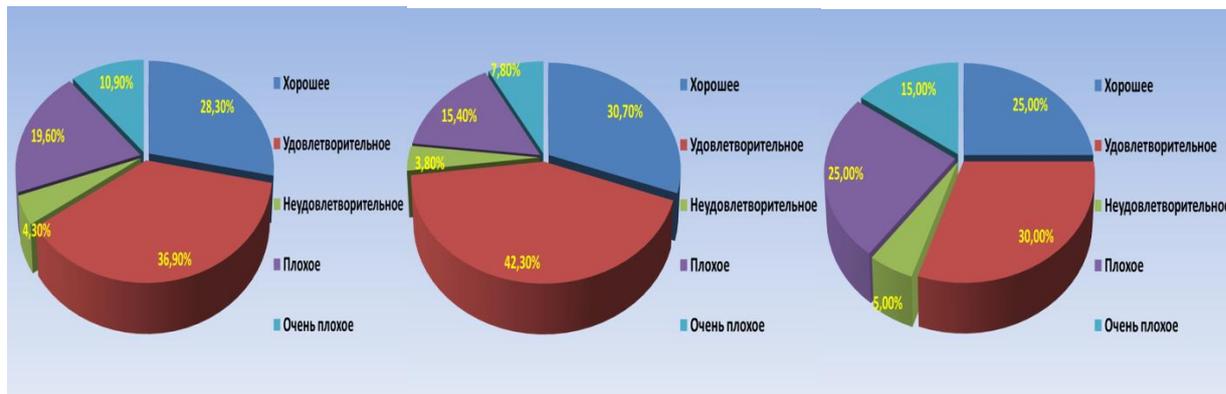


Рисунок 3.5 – Структура гигиенического состояния полости рта детей со стажем СД 1 типа менее года: общая (а), в 1-ой подгруппе (б), во 2-ой подгруппе (в)

Гигиеническое состояние полости рта ребёнка со стажем СД 1 типа менее года по результатам окрашивания представлено на рисунке 3.6.



Рисунок 3.6 – Гигиеническое состояние полости рта пациентки А., 7 лет (стаж СД 1 типа менее года)

Гигиеническое состояние полости рта ребёнка со стажем СД 1 типа от 1 года до 5 лет по результатам окрашивания представлено на рисунке 3.7.



Рисунок 3.7 – Гигиеническое состояние полости рта пациента М., 8 лет (стаж СД 1 типа от 1 года до 5 лет)

Анализ индексных результатов гигиенического состояния полости рта у детей со стажем СД 1 типа от одного года до пяти лет в 1-ой и 2-ой подгруппах позволил установить следующую последовательность по степени снижения уровня гигиены: хороший уровень – 7 (36,8%) и 6 (25,0%) человек; удовлетворительный – 6 (31,5%) и 8 (33,3%) человек; неудовлетворительный – 3 (15,8%) и 4 (16,7%) человек; плохой – 2 (10,5%) и 4 (16,7%) человек; очень плохой – 1 (5,4%) и 2 (8,3%) человек соответственно (рисунок 3.8).

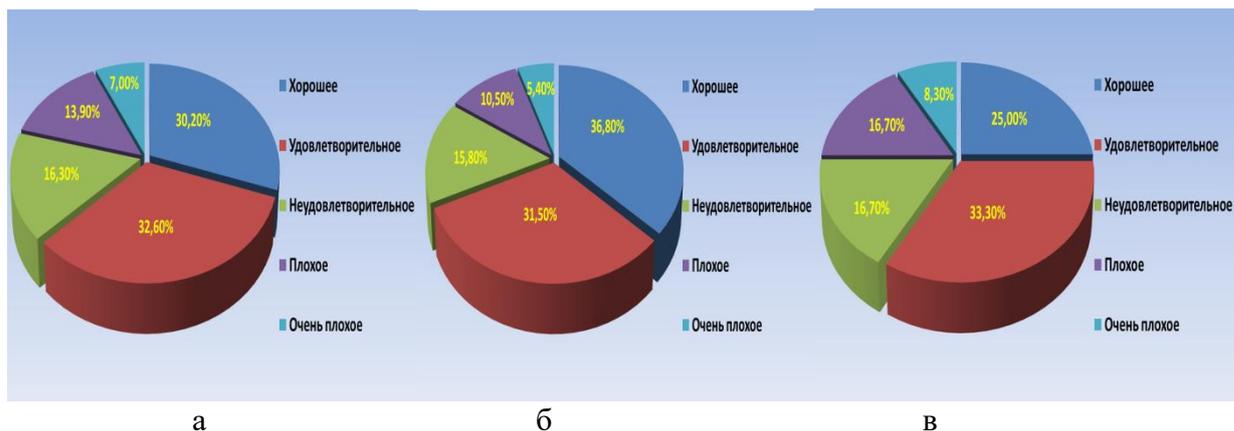


Рисунок 3.8 – Структура гигиенического состояния полости рта у детей со стажем СД 1 типа от одного года до пяти лет: общая (а), в 1-ой подгруппе (б), во 2-ой подгруппе (в)

Оценка индексных показателей гигиенического статуса полости рта у детей со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет в 1-ой и 2-ой подгруппах позволила определить данную последовательность по степени ухудшения уровня гигиены: хороший уровень – 6 (26,1%) и 5 (16,1%) человек; удовлетворительный – 8 (34,8%) и 9 (29,0%) человек; неудовлетворительный – 4 (17,4%) и 5 (16,1%) человек; плохой – 4 (17,4%) и 6 (19,4%) человек; очень плохой – 1 (4,3%) и 6 (19,4%) человек соответственно (рисунок 3.9).

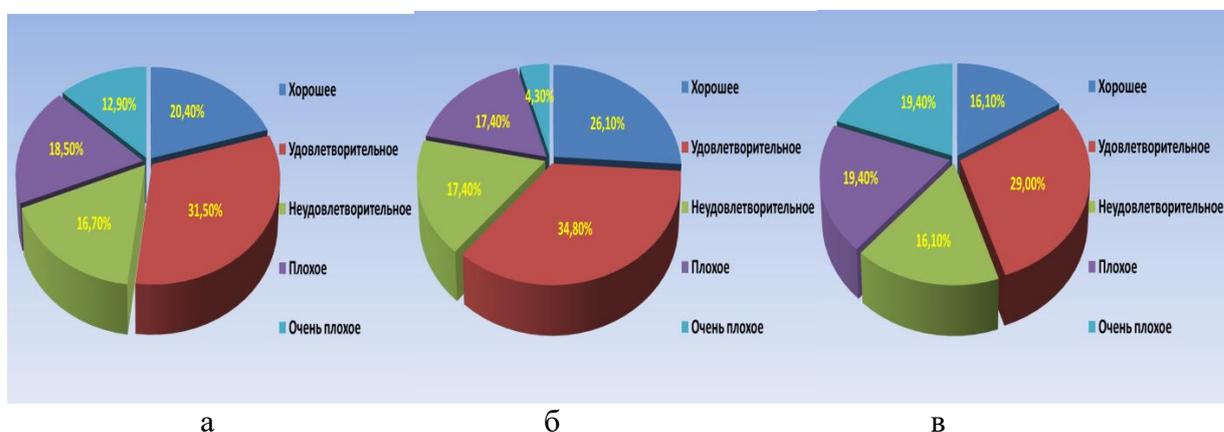


Рисунок 3.9 – Структура гигиенического состояния полости рта у детей со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет: общая (а), в 1-ой подгруппе (б), во 2-ой подгруппе (в)

Гигиеническое состояние полости рта ребёнка со стажем СД 1 типа от 5 до 10 лет по результатам окрашивания представлено на рисунке 3.10.



Рисунок 3.10 – Гигиеническое состояние полости рта пациентки Е., 12 лет (стаж СД 1 типа от 5 до 10 лет)

Неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации встречается значительно чаще, чем у санированных детей с СД 1 типа, не зависимо от длительности эндокринной патологии. Существенного ухудшения уровня гигиены полости рта у пациентов с СД 1 типа, нуждающихся в санации, с увеличением стажа эндокринопатии не отмечается, при этом статистически значимые отличия в структуре гигиенического состояния полости рта также не установлены.

Состояние кариесрезистентности у детей исследуемых групп по результатам значений ТЭР теста представлено в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Значения ТЭР теста у детей исследуемых групп, ($M \pm m$), (баллы)

Группа сравнения	Первая группа		Вторая группа		Третья группа		
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	1-я подгруппа	2-я подгруппа	1-я подгруппа	2-я подгруппа	
	1,82±0,09	2,47±0,14*	2,66±0,11*	4,38±0,22*	4,51±0,19*	6,16±0,34*	6,43±0,31*

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

Анализ оценки индексных показателей кариозных поражений и эмалистой резистентности в исследуемых группах свидетельствует, что при увеличении длительности эндокринопатии у детей зарегистрирован прирост интенсивности кариеса, превышение числа кариозных зубов над

пломбированными при снижении структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали (рисунок 3.11).

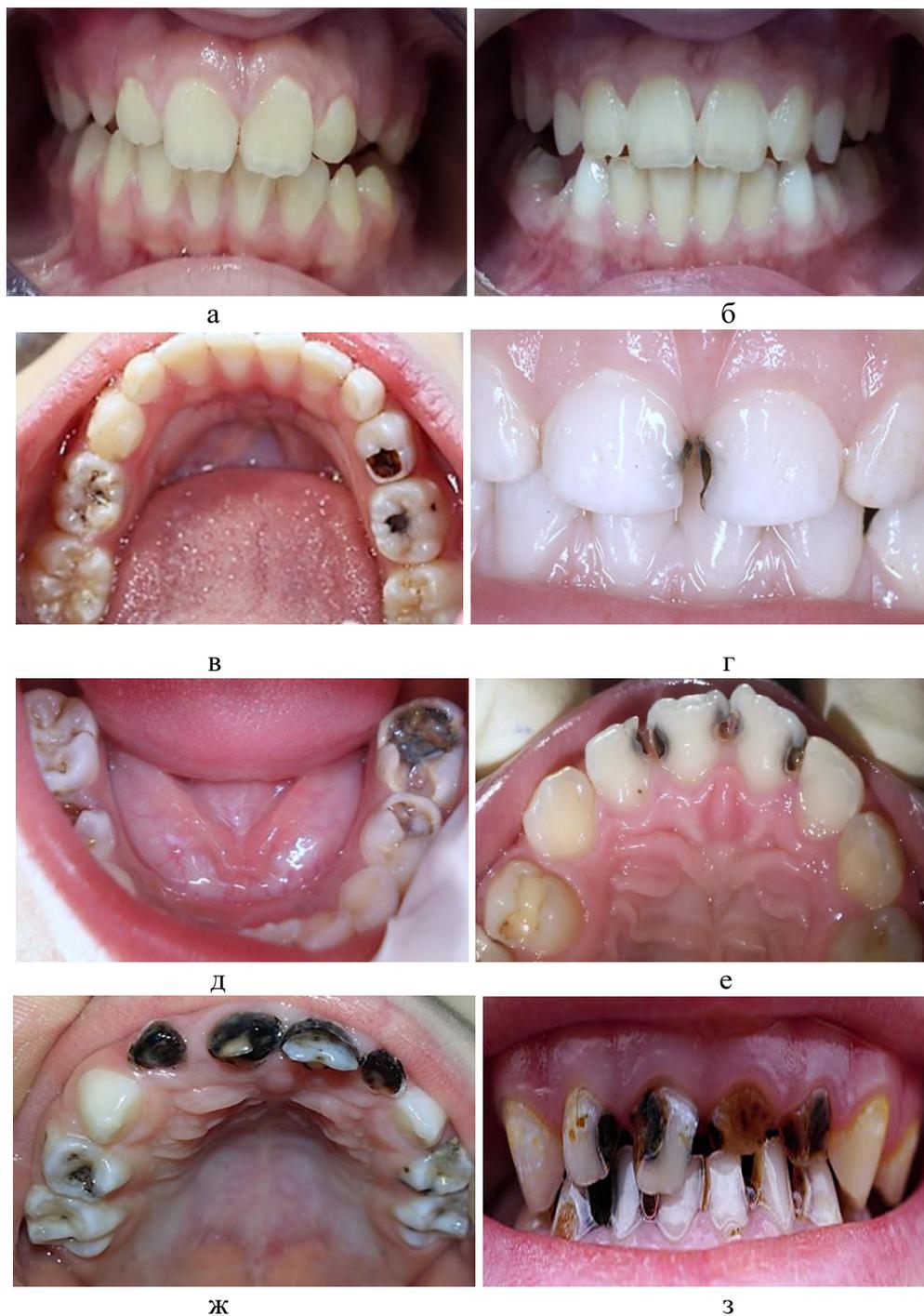


Рисунок 3.11 – Состояние твёрдых тканей зубов у детей исследуемых групп: а,б – здоровые дети; в,г – дети со стажем СД 1 типа менее года; д,е – дети со стажем СД 1 типа от 1 года до 5 лет; ж,з – дети со стажем СД 1 типа от 5 до 10 лет

Так, у здоровых детей и детей со стажем СД 1 типа до года (индекс КПУ+кп по группе $1,8 \pm 0,6$ и $2,6 \pm 0,9$; ТЭР-тест – $1,82 \pm 0,09$ и $2,56 \pm 0,12$ соответственно) выявлена «низкая» интенсивность кариеса, сочетающаяся с

«высокой» эмалевой резистентностью. У детей со стажем СД 1 типа от 1 года до 5 лет (индекс КПУ+кп по группе $4,3\pm 0,7$; ТЭР-тест – $4,44\pm 0,21$) установлена «умеренная» интенсивность кариеса и резистентность эмали. Дети с длительностью СД 1 типа от 5 до 10 лет (индекс КПУ+кп по группе $6,7\pm 1,2$; ТЭР-тест – $6,29\pm 0,33$) имеют «очень высокую» интенсивность кариеса при «низкой» эмалевой резистентности. Анализ полученных данных свидетельствует, что у детей со стажем СД 1 типа до года отмечается не существенное превалирование в твёрдых тканях зубов процессов деминерализации над минерализацией (реминерализацией), не значительная проницаемость при высоких показателях кислотоустойчивости зубной эмали, превышение числа запломбированных зубов над кариозными, а также компенсированный характер течения кариеса. У детей с длительностью СД 1 типа от 1 года до 5 лет наблюдается преобладание процессов деминерализации над минерализацией (реминерализацией), увеличение кариес восприимчивости, снижение кариесрезистентности зубной эмали, при компенсированном характере течения кариозного процесса.

У детей со стажем СД 1 типа более 5 лет и декомпенсацией углеводного обмена, установлен суб- и декомпенсированный характер кариозных поражений, высокая кариес восприимчивость при низкой структурно-функциональной эмалевой резистентности, статистически значимое превышение числа кариозных зубов над запломбированными, свидетельствующее о плохом уровне оказания стоматологической помощи.

С увеличением продолжительности СД 1 типа и снижением функциональной активности β -клеток поджелудочной железы в твёрдых тканях зубов отмечается замедление процессов минерализации (ремоделирования) при усилении процессов деминерализации. Из патогенетических факторов у детей с СД 1 типа, обеспечивающих прирост интенсивности (выраженности) кариозного процесса, необходимо выделить следующие: состояние метаболической декомпенсации; увеличение площади поражения инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы; вынужденный частый приём легко усваиваемых углеводов, вызванный

болезненностью при приёме жёсткой (грубой) пищи; нарушение процессов самоочищения в полости рта; уменьшение резистентности макроорганизма и локальных факторов защиты; сдвиг в системе орального гомеостаза, обусловленный нарушением регуляторной (интегративной), секреторной, защитной, выделительной, минерализующей и пищеварительной функции слюнных желез; аккумуляция зубного налёта; минимальный уровень противомикробной защиты ротовой полости; повышение активности анаэробной микробной флоры, которые продуцируют органические кислоты, участвующие в растворении неорганической структуры зуба; снижение эмалевой резистентности; систематическое транзитное обновление агрессивной микрофлоры эко ниши ротовой полости из-за колебаний уровня гликированного гемоглобина; гипосаливация и т.д.

Состояние тканей пародонта у санированных детей с СД 1 типа представлено в таблице 3.6 и на рисунке 3.12.

Таблица 3.6 – Индексные показатели состояния тканей пародонта у санированных детей с СД 1 типа, (M±m)

Пародонтальные индексы, единицы измерений	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=19)	Третья группа (n=23)
ИК, баллы	0,3±0,1	0,6±0,2*	1,3±0,1*	1,6±0,2*
PMA, %	21,6±1,3	32,1±1,9*	44,2±2,8*	47,8±3,7*
PI, баллы	0,7±0,2	3,0±0,2*	3,4±0,5*	3,6±0,4*
SPITN, баллы	0,4±0,1	1,1±0,2*	1,5±0,1*	2,0±0,3*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

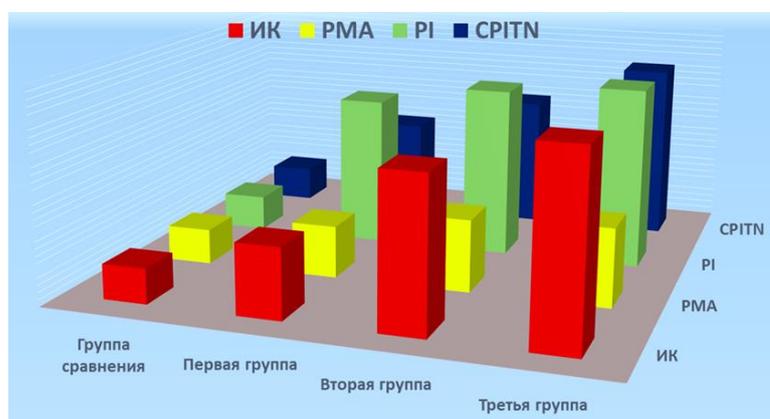


Рисунок 3.12 – Динамика изменения индексных показателей состояния тканей пародонта у санированных детей с СД 1 типа

Состояние тканей пародонта у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлено в таблице 3.7 и на рисунке 3.13.

Таблица 3.7 – Индексные показатели состояния тканей пародонта у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, (M±m)

Пародонтальные индексы, единицы измерений	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=24)	Третья группа (n=31)
ИК, баллы	0,3±0,1	0,9±0,1*	1,5±0,2*	1,9±0,1*
PMA, %	21,6±1,3	33,9±2,4*	46,8±3,3*	49,3±4,4*
PI, баллы	0,7±0,2	3,3±0,3*	3,6±0,3*	3,9±0,3*
СРITN, баллы	0,4±0,1	1,4±0,2*	1,7±0,2*	2,4±0,1*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

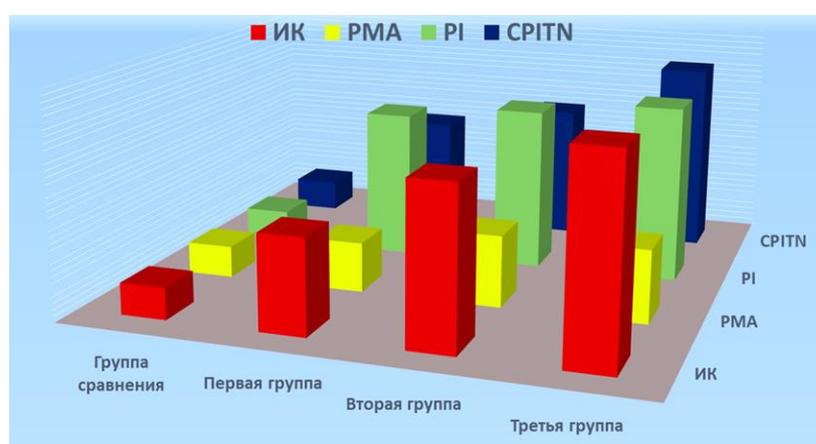


Рисунок 3.13 – Динамика изменения индексных показателей состояния тканей пародонта у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

Анализ индексных показателей состояния пародонта свидетельствует, что ИК (Н.Р. Muhlemann, 1971) имеет статистически значимое увеличение с $0,6 \pm 0,2$ – $0,9 \pm 0,1$ у больных первой группы, до $1,6 \pm 0,2$ – $1,9 \pm 0,1$ у больных третьей группы. Существенный прирост индекса PMA (Parma S., 1960) с $32,1 \pm 1,9$ – $33,9 \pm 2,4$ до $47,8 \pm 3,7$ – $49,3 \pm 4,4$ соответственно, указывает на более интенсивное поражение тканей пародонтального комплекса у детей со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет. Увеличение индекса PI (Russel, 1956) с $3,0 \pm 0,2$ – $3,3 \pm 0,3$ у детей первой группы до $3,6 \pm 0,4$ – $3,9 \pm 0,3$ у детей третьей группы имеет недостаточно выраженный характер. Прирост индекса СРITN (ВОЗ, 1989) с $1,1 \pm 0,2$ – $1,4 \pm 0,2$ у больных первой группы, до $2,0 \pm 0,3$ – $2,4 \pm 0,1$ у больных третьей группы лиц, подтверждает целесообразность

регулярного проведения не только индивидуальных, но и профессиональных лечебных мероприятий, направленных на улучшение уровня гигиены полости рта. Полученные результаты индексной оценки свидетельствуют, что у не санированных детей с СД 1 типа, в сравнении с санированными, во всех исследуемых группах выявлены более тяжёлые поражения тканей пародонтального комплекса.

Структура заболеваний пародонта у санированных детей с СД 1 типа представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Структура заболеваний пародонта у санированных детей с СД 1 типа

Нозологическая форма патологии пародонта	Группы исследования					
	Первая группа (n=26)		Вторая группа (n=19)		Третья группа (n=23)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Интактный пародонт	5	19,2	5	26,3	1	4,3
Хронический катаральный гингивит	17	65,4	9	47,4	12	52,2
Гипертрофический гингивит	4	15,4	4	21,0	7	30,5
Локализованный хронический пародонтит (лёгкая степень тяжести)	0	0	0	0	0	0
Локализованный хронический пародонтит (средняя степень тяжести)	0	0	1	5,3	2	8,7
Генерализованный хронический пародонтит	0	0	0	0	1	4,3

Состояние тканей пародонтального комплекса у здоровых детей без признаков пародонтопатии представлено на рисунке 3.14.



а

б

Рисунок 3.14 – Состояние тканей пародонта у здоровых детей без признаков пародонтопатии (а, б)

Структура заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлена в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Структура заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

Нозологическая форма патологии пародонта	Группы исследования					
	Первая группа (n=20)		Вторая группа (n=24)		Третья группа (n=31)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Интактный пародонт	2	10,0	4	16,8	0	0
Хронический катаральный гингивит	13	65,0	12	50,0	14	45,3
Гипертрофический гингивит	5	25,0	6	25,0	11	35,5
Локализованный хронический пародонтит (лёгкая степень тяжести)	0	0	1	4,1	1	3,2
Локализованный хронический пародонтит (средняя степень тяжести)	0	0	1	4,1	3	9,6
Генерализованный хронический пародонтит	0	0	0	0	2	6,4

Анализ пародонтопатий у детей с СД 1 типа свидетельствует, что у детей первой группы (стаж СД 1 типа менее одного года) патология пародонта встречается у 39 (84,8%) человек, интактный пародонт – у 7 (15,2%) человек. Соотношения лиц со здоровым пародонтом к числу пациентов с пародонтопатиями, составили: в первой группе 1-ой подгруппе – 1/4,2; в первой группе 2-ой подгруппе – 1/9,0. Структура патологии пародонта у детей со стажем эндокринопатии до года распределилась таким образом, что у санированных пациентов хронический катаральный гингивит (65,4%) встречался в 4,2 раза чаще, чем гипертрофический гингивит (15,4%), а у детей, нуждающихся в санации, встречаемость хронического катарального гингивита (65,0%) превышала аналогичные показатели гипертрофического гингивита (25,0%) в 2,6 раза.

Состояние тканей пародонтального комплекса у детей со стажем СД 1 типа менее года представлено на рисунке 3.15.



Рисунок 3.15 – Состояние тканей пародонта у детей со стажем СД 1 типа менее года (а, б)

Изучение заболеваемости тканей пародонта у детей с СД 1 типа, имеющим стаж заболевания от одного года до пяти лет, указывает, что патология пародонта наблюдается у 34 (79,1%) человек, здоровый пародонт – у 9 (20,9%) человек. Соотношения детей с интактным пародонтом к количеству детей с заболеваниями пародонта составляют: во второй группе 1-ой подгруппе – 1/2,8; во второй группе 2-ой подгруппе – 1/5,0. У детей с длительностью эндокринной патологии от одного года до пяти лет структура патологии пародонта распределилась таким образом, что хронический катаральный гингивит (47,4%) у санированных пациентов отмечался в 2,2 раза чаще, чем гипертрофический гингивит (21,0%), а встречаемость хронического катарального гингивита (50,0%) у детей, нуждающихся в санации, превышала аналогичные показатели гипертрофического гингивита (25,0%) в 2,0 раза.

Необходимо отметить, что у детей второй группы выявлено наличие более тяжёлых поражений тканей пародонта (хронический локализованный пародонтит), которые отмечались у одного ребёнка (5,3%) 1-ой подгруппы, и у двух детей (8,2%) 2-ой подгруппы. Состояние тканей пародонтального комплекса у детей со стажем СД 1 типа от одного года до пяти лет представлено на рисунке 3.16.



а

б

Рисунок 3.16 – Состояние тканей пародонта у детей со стажем СД 1 типа от одного года до пяти лет (а, б)

У детей с продолжительностью течения СД 1 типа от пяти до десяти лет пародонтопатии отмечаются у 53 (98,1%) человек, здоровый пародонт – у 1 (1,9%) человека, при этом интактный пародонт диагностирован у пациента с санированной полостью рта. У детей третьей группы структура пародонтопатий распределилась таким образом, что у санированных пациентов хронический катаральный гингивит (52,2%) выявлялся в 1,7 раза чаще гипертрофического гингивита (30,5%), а встречаемость хронического катарального гингивита (45,3%) у детей, нуждающихся в санации, превышала аналогичные показатели гипертрофического гингивита (35,5%) в 1,3 раза. Из общего количества детей третьей группы, число пациентов с гингивитами, в сравнении с детьми первой группы, уменьшилось с 84,8% до 81,5%, а по отношению к детям второй группы – увеличилось с 72,1% до 81,5%. В группе детей со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет, численность пациентов с хроническим пародонтитом, по отношению к аналогичным показателям детей второй группы, увеличилась с 6,9% до 16,7%. Число больных с хроническим локализованным пародонтитом увеличилось в 1,6 раза (с 6,9% до 11,1%), при этом именно у 5,6% детей третьей группы диагностирован хронический генерализованный пародонтит. Состояние тканей пародонтального комплекса у детей со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет представлено на рисунке 3.17.

года до 5 лет) и третьей (стаж СД 1 типа от 5 до 10 лет) групп в структуре пародонтопатий наблюдается переход воспалительных форм (гингивитов) к необратимым воспалительно-деструктивным формам (пародонтитам), которые сопровождаются потерей зубодесневого прикрепления. У детей второй группы частота встречаемости хронического катарального и гипертрофического гингивита остаётся на уровне детей первой группы (стаж СД 1 типа до одного года). Однако, у детей, страдающих СД 1 типа от 5 до 10 лет, наблюдается выраженная тенденция перехода воспалительных форм поражения тканей пародонта к воспалительно-деструктивным. Наличие необратимых, воспалительно-деструктивных изменений на фоне хорошего уровня индивидуальной (профессиональной) гигиены, указывает на ключевую роль эндокринной патологии в увеличении частоты и тяжести морфологических, функциональных изменений в тканях пародонтального комплекса. Полученные данные согласуются с результатами, полученными В.К. Леонтьевым (1998), который определил СД 1 типа у детей как фактор, не только провоцирующий развитие патологии пародонта, но и усугубляющий течение уже имеющегося воспалительного процесса.

Таким образом, у детей, страдающих СД 1 типа, характер изменений в тканях пародонтального комплекса, в значительной степени, определяется продолжительностью (стажем) эндокринной патологии, что диктует целесообразность проведения адекватной заместительной терапии при достижении выраженной и длительной метаболической компенсации. Данные этапы должны проводиться с расширением имеющейся доклинической диагностики и внедрением высокоэффективных стоматологических мероприятий. Санация полости рта у детей с различным стажем и степенью компенсации эндокринопатии, должна включать целый комплекс профилактических и лечебных процедур, ориентированных на оздоровление полости рта, выявление и устранение функциональных нарушений и патологических состояний, а также на предупреждение развития стоматологических заболеваний и осложнений.

ГЛАВА IV

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Результаты биохимических исследований крови

Степень метаболической компенсации у детей с различной длительностью СД 1 типа изучена по результатам оценки уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии и С-пептида. Показатели метаболической компенсации у детей исследуемых групп представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Показатели метаболической компенсации у детей исследуемых групп, (M±m)

Группы исследования	Содержание HbA1c, (%)	Уровень гликемии, (ммоль/л)	С-пептид, (нг/мл)	
			базальный	стимулированный
Здоровые дети (n=37)	5,34±0,37	3,67±0,48	1,836±0,572	4,168±1,974
Дети со стажем СД 1 типа менее одного года (n=46)	7,91±1,06*	10,49±2,54*	0,507±0,036*	0,941±0,027*
Дети со стажем СД 1 типа от одного года до пяти лет (n=43)	9,43±1,18*	11,38±3,21*	0,163±0,024*	0,243±0,016*
Дети со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет (n=54)	10,26±1,34*	11,41±3,36*	0,061±0,013*	0,067±0,011*

Примечание: * – p<0,05 статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

Оценка содержания гликированного гемоглобина (HbA1c) является объективным показателем продолжительности метаболической компенсации, поэтому скорость его образования определяется степенью гипергликемии. Важно отметить, что нормализация уровня HbA1c в крови возникает спустя месяц с момента эугликемии (сохранение нормального уровня глюкозы в крови у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе).

Статистически достоверное повышение уровня HbA1c отмечено у всех детей с СД 1 типа, независимо от стажа эндокринной патологии, в сравнении детьми группы сравнения. По отношению к здоровым, прирост содержания HbA1c у детей со стажем СД 1 типа до года составил 48,1±2,7%; у детей со стажем СД 1 типа от года до пяти лет – 76,6±3,4%; у детей со стажем СД 1

типа от пяти до десяти лет – $92,1 \pm 4,6\%$. Наименьшие показатели прироста уровня HbA1c у больных детей с малой продолжительностью эндокринопатии свидетельствуют о том, что к моменту обращения за специализированной помощью (госпитализации), наибольшую часть детей с СД 1 типа составляли пациенты в фазе декомпенсации углеводного обмена. В данную категорию больных детей включены, в основном, пациенты со стажем СД 1 типа от двух до пяти (вторая группа) и от пяти до десяти лет (третья группа). Гипергликемия, достоверно отражающая степень компенсации и эффективности лечения эндокринопатии, является ключевым биохимическим диагностическим признаком сахарного диабета. По отношению к здоровым детям, у всех детей с СД 1 типа зафиксировано статистически значимое увеличение уровня гликемии при значительном суточном колебании содержания глюкозы в крови. Прирост уровня гликемии у больных детей первой группы составляет $185,8 \pm 7,9\%$; у больных детей второй группы – $210,3 \pm 9,1\%$; у больных детей третьей группы – $210,9 \pm 9,7\%$.

Динамика изменения уровня гликированного гемоглобина и гликемии у детей с различным стажем СД 1 типа представлена на рисунке 4.1.



Рисунок 4.1 – Динамика изменения уровня гликированного гемоглобина и гликемии у детей с различным стажем СД 1 типа

Авторами доказано наличие прямой корреляционной связи между содержанием HbA1c в крови и интенсивностью гликемии, что позволяет адекватно охарактеризовать длительность и степень метаболической

компенсации, а также эффективность лечебно-профилактических мероприятий у больных с сахарным диабетом.

Не менее диагностически значимыми являются данные изучения содержания С-пептида, характеризующего остаточную секрецию инсулина. С-пептид («соединяющий пептид») – показатель секреции собственного инсулина, имеет линейную кинетику и свидетельствует об уровне работы β -клеток поджелудочной железы («истинной» секреции инсулина). Инсулин, продуцирующийся β -клетками поджелудочной железы, хранится, как и проинсулин, в молекулярном виде. При переходе проинсулина в инсулин, происходит отщепление С-пептида от молекулы проинсулина, при этом С-пептид из плазмы крови не экстрагируется. Результаты биохимических исследований крови показали, что в сравнении с показателями здоровых детей, не только базальная, но и стимулированная секреция С-пептида у детей с СД 1 типа существенно снижена (рисунок 4.2).

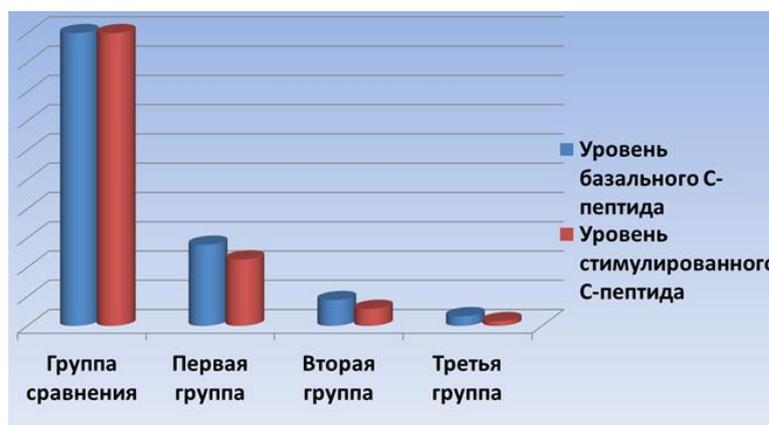


Рисунок 4.2 – Динамика изменения уровня базального и стимулированного С-пептида у детей с различным стажем СД 1 типа

У детей со стажем эндокринопатии до года, в сравнении с детьми группы сравнения, уровень базального С-пептида сократился в $3,6 \pm 0,2$ раза, стимулированного С-пептида – в $4,4 \pm 0,3$ раза. Повышение стимулированного С-пептида на $86,3 \pm 4,1\%$, в сравнении с базальным, у детей первой группы, указывает на остаточную секрецию гормона инсулина β -клетками поджелудочной железы. У детей с продолжительностью СД 1 типа от года до пяти лет, в сравнении со здоровыми детьми, также зафиксировано

существенное падение уровня С-пептида: базального – в $11,3 \pm 0,6$ раза, стимулированного – в $17,2 \pm 0,9$ раза. Прирост стимулированного С-пептида, в сравнении с базальным, на $49,4 \pm 2,2\%$ у детей второй группы, указывает на относительную инсулиновую недостаточность и минимальную секрецию гормона. У детей с длительностью СД 1 типа от пяти до десяти лет, в сравнении с детьми группы сравнения, содержание базального С-пептида сократилось в $30,1 \pm 1,3$ раза, стимулированного С-пептида – в $62,2 \pm 2,9$ раза. Отсутствие статистически значимого прироста, стимулированного С-пептида, в сравнении с базальным, у детей третьей группы, свидетельствует об абсолютной инсулиновой недостаточности β -клеток поджелудочной железы. Заместительная терапия у детей, страдающих СД 1 типа, базируется на патогенетических принципах развития эндокринопатии. Так, инсулинотерапия у детей первой группы (стаж СД 1 типа менее 1 года), проводится малыми дозами препарата ($0,7 \pm 0,1$ Ед инсулина/кг/сут). При этом, заместительная терапия у детей второй группы (стаж СД 1 типа от 1 года до 5 лет) и третьей группы (стаж СД 1 типа 5-10 лет) составляет $0,9 \pm 0,1$ Ед инсулина/кг/сут и $1,0 \pm 0,2$ Ед инсулина/кг/сут соответственно. Повышение дозы инсулина при увеличении стажа СД 1 типа обусловлено более высокой гормональной потребностью за счёт сокращения функциональной активности β -клеток поджелудочной железы.

Систематизируя полученные данные можно утверждать, что при увеличении стажа СД 1 типа и сокращении секреторной способности β -клеток поджелудочной железы отмечается прогрессирование абсолютной инсулиновой недостаточности, которое характеризуется подавлением секреции С-пептида (базальной, стимулированной). Необходимо отметить, что возможность достижения наиболее полной компенсации углеводного обмена у длительно болеющих детей, которые получают адекватную заместительную терапию, отсутствует, а вероятность возникновения осложнений – увеличивается. Кроме того, на выраженную метаболическую декомпенсацию у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет указывает и тот

факт, что в ответ на введение высоких доз инсулина отмечается увеличение уровня HbA1c.

У здоровых людей клеточный состав периферической крови относительно стабилен, поэтому важным диагностическим значением обладают изменения при соматической, в частности, эндокринной патологии. Гемограмма (общеклинический анализ крови) из лабораторных исследований форменных элементов крови наиболее распространена. Выраженность изменений крови определяется не только тяжестью патологических процессов, но и общей реактивностью организма, наличием осложнений, а также проводимыми медикаментозными, лечебно-диагностическими, физиотерапевтическими процедурами, лучевой терапией. По данным научной литературы, у пациентов, страдающих СД 1 типа, выявлен стрессорный лейкоцитоз с доминированием нейтрофилов в лейкоцитарной формуле. Метаболические изменения при истинном лейкоцитозе ($9 \times 10^9/\text{л}$) объективно отражают регуляторные эффекты, которые распространяются на иммунные и защитные неспецифические функции организма.

Динамика изменения показателей гемограмм у санированных детей с СД 1 типа представлена в таблице 4.2 и на рисунке 4.3.

Таблица 4.2 – Показатели гемограмм у санированных детей с СД 1 типа, ($M \pm m$), ($\times 10^9/\text{л}$)

Параметры	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=19)	Третья группа (n=23)
Лейкоциты	6,7±0,4	10,3±1,1*	7,7±0,6*	5,9±0,8*
Нейтрофилы	3,7±0,2	6,4±0,9*	4,1±0,3*	2,6±0,4*
Лимфоциты	2,2±0,5	2,5±0,3*	2,4±0,1*	1,8±0,2*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

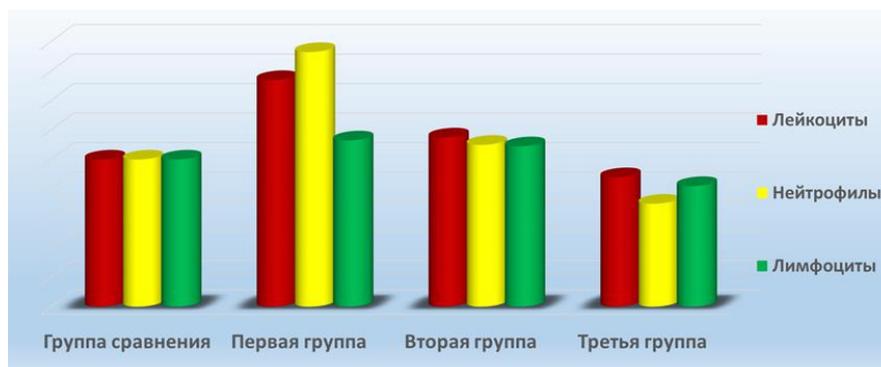


Рисунок 4.3 – Динамика изменения показателей гемограмм у санированных детей с СД 1 типа

Динамика изменения показателей гемограмм у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлена в таблице 4.3 и на рисунке 4.4.

Таблица 4.3 – Показатели гемограмм у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, (M±m), ($\times 10^9/\text{л}$)

Параметры	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=24)	Третья группа (n=31)
Лейкоциты	6,7±0,4	10,7±1,3*	7,9±0,5*	6,1±0,4*
Нейтрофилы	3,7±0,2	6,9±1,1*	4,2±0,4*	2,7±0,2*
Лимфоциты	2,2±0,5	2,7±0,4*	2,6±0,2*	1,9±0,3*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

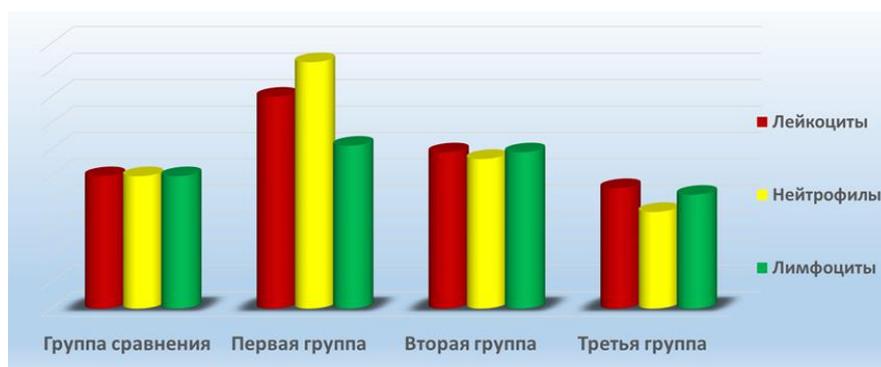


Рисунок 4.4 – Динамика изменения показателей гемограмм у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

По результатам исследования гемограмм у детей с различным стажем СД 1 типа выявлено, что наибольший уровень лейкоцитов, превышающий показатели здоровых лиц в 1,5-1,6 раза, зафиксирован у пациентов первой группы, что, очевидно, связано сформированием острого осложнения

(диабетического кетоацидоза). По отношению к здоровым детям, у пациентов второй группы отмечается повышение содержания лейкоцитов в 1,1-1,2 раза, а у пациентов третьей группы – снижение уровня лейкоцитов в 1,1-1,2 раза. Наиболее существенные отклонения от физиологической нормы отмечаются у детей 2-ой подгруппы, подтверждая данные авторов о более выраженном напряжении механизмов системной иммунной регуляции у детей с очагами одонтогенной хронической инфекции. Уменьшение содержания лейкоцитов при увеличении стажа эндокринопатии обусловлено, по нашему мнению, нарушением поглотительной (фагоцитарной) и хемотаксической функции, чему способствует гиперкетонемия и гипергликемия.

В сравнении со здоровыми пациентами, у детей первой группы наблюдается увеличение абсолютного числа нейтрофилов в 1,7-1,9 раза, у детей второй группы – в 1,1-1,2 раза, у пациентов третьей группы – снижение уровня нейтрофилов в 1,2-1,4 раза. Диабетический кетоацидоз, вероятно, является причиной максимального увеличения абсолютного числа нейтрофилов у детей первой группы по отношению к пациентам с большим стажем СД 1 типа. Кроме того, существенное снижение числа нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих маркеры апоптоза, у детей со стажем эндокринопатии более 5 лет, влияет на их дезинтоксикационные, эмиграционные и адгезивные свойства, затрудняя киллинг, переваривание чужеродных тел, а также выработку антимикробных веществ.

При сопоставлении с показателями здоровых детей, у пациентов первой группы выявляется увеличение абсолютного содержания лимфоцитов в 1,1-1,2 раза, у детей второй группы – в 1,0-1,1 раза, у пациентов третьей группы – снижение уровня лимфоцитов в 1,1-1,2 раза. Пик уровня лимфоцитов, связанный с выработкой антител для нейтрализации чужеродных вирусов и бактерий у пациентов первой и второй группы, обусловлен наличием активной фазы иммунного воспаления.

Таким образом, данные исследования гемограмм указывают, что на ранних сроках развития СД 1 типа у детей отмечается наибольший уровень

лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов), что, вероятно, свидетельствует о развитии диабетического кетоацидоза и активного иммунного воспаления. У детей с длительным течением эндокринной патологии (свыше пяти лет) отмечается функциональное истощение фагоцитирующих клеток. Это является ключевым фактором, обуславливающим снижение резистентности (местной, общей), повышая, при этом, риск развития бактериальных осложнений и инфекционных заболеваний.

Динамика изменения показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у санированных детей с СД 1 типа представлена в таблице 4.4 и на рисунке 4.5.

Таблица 4.4 – Показатели кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у санированных детей с СД 1 типа, (M±m)

Показатели, единицы измерений	Референсные интервалы	Группы исследований			
		Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=19)	Третья группа (n=23)
Са общий, ммоль/л	2,12-2,55	2,39±0,03	2,33±0,04*	2,24±0,01*	2,02±0,05*
Са ²⁺ ионизированный, ммоль/л	1,12-1,32	1,23±0,02	1,19±0,03*	1,07±0,01*	0,99±0,04*
Р неорганический, ммоль/л	1,12-2,05	1,76±0,05	1,83±0,04*	1,69±0,02*	1,88±0,01*
Соотношение Са _{общий} /Р	1/0,5-1/1,2	1/0,74	1/0,79	1/0,75	1/0,93
Соотношение Са ²⁺ /Р	1/1,10-1/1,50	1/1,43	1/1,54	1/1,58	1/1,89
Общая щелочная фосфатаза, ЕД/л	145,0-560,0	397,9±15,7	563,4±19,2*	303,8±9,7*	189,6±16,4*
Кальцитонин, пг/мл	0,0-10,0	5,37±0,29	7,04±0,37*	3,76±0,46*	22,27±1,68*
Остеокальцин, нг/мл	2,8-41,0	30,38±2,96	106,71±7,84*	139,35±12,13*	25,09±1,74*
Паратгормон, пг/мл	11,0-65,0	28,23±4,06	38,62±1,57*	69,63±3,86*	19,37±0,25*
Кальциферол, нг/мл	27,7-70,0	47,63±1,84	36,17±2,52*	39,46±1,38*	29,81±2,04*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

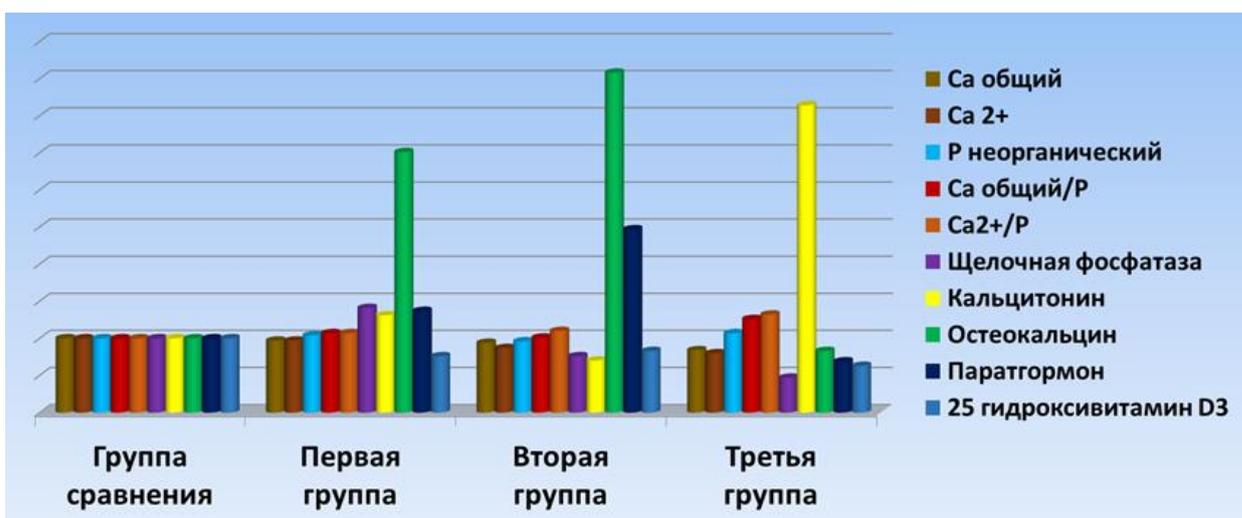


Рисунок 4.5 – Динамика изменения показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у санированных детей с СД 1 типа

Динамика изменения показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлена в таблице 4.5 и на рисунке 4.6.

Таблица 4.5 – Показатели кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, ($M \pm m$)

Показатели, единицы измерений	Референсные интервалы	Группы исследований			
		Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=24)	Третья группа (n=31)
Са общий, ммоль/л	2,12-2,55	2,39±0,03	2,26±0,04*	2,15±0,05*	1,94±0,02*
Са ²⁺ ионизированный, ммоль/л	1,12-1,32	1,23±0,02	1,14±0,05*	1,01±0,03*	0,94±0,02*
Р неорганический, ммоль/л	1,12-2,05	1,76±0,05	1,91±0,03*	1,78±0,05*	1,98±0,02*
Соотношение Са _{общий} /Р	1/0,5-1/1,2	1/0,74	1/0,85	1/0,83	1/1,02
Соотношение Са ²⁺ /Р	1/1,10-1/1,50	1/1,43	1/1,67	1/1,76	1/2,11
Общая щелочная фосфатаза, ЕД/л	145,0-560,0	397,9±15,7	570,1±12,6*	314,2±6,8*	178,3±11,8*
Кальцитонин, пг/мл	0,0-10,0	5,37±0,29	7,12±0,31*	3,83±0,37*	23,14±1,22*
Остеокальцин, нг/мл	2,8-41,0	30,38±2,96	108,14±5,36*	141,09±10,43*	24,18±1,96*
Паратгормон, пг/мл	11,0-65,0	28,23±4,06	39,87±1,74*	70,86±3,17*	21,07±0,49*
Кальциферол, нг/мл	27,7-70,0	47,63±1,84	35,19±2,04*	38,03±1,12*	28,64±1,66*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

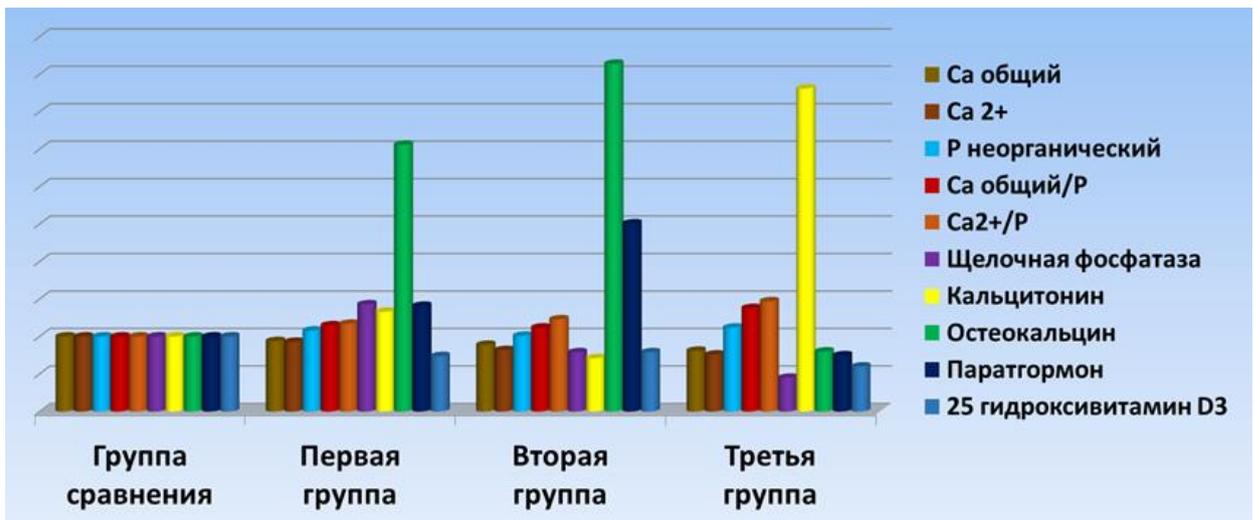


Рисунок 4.6 – Динамика изменения показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

Содержание С-концевого телопептида коллагена I типа (β -CrossLaps), как маркера дезорганизации внеклеточного матрикса и деградации коллагена I типа, в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп представлено в таблице 4.6 и на рисунке 4.7.

Таблица 4.6 – Содержание β -CrossLaps в сыворотке крови у детей исследуемых групп, ($M \pm m$), (нг/мл)

Группа сравнения	Санитарованные дети с СД 1 типа			Дети с СД 1 типа, нуждающиеся в санации		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
0,97 \pm 0,04	1,36 \pm 0,09*	1,84 \pm 0,07*	1,41 \pm 0,06*	1,43 \pm 0,05*	2,01 \pm 0,11*	1,57 \pm 0,08*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

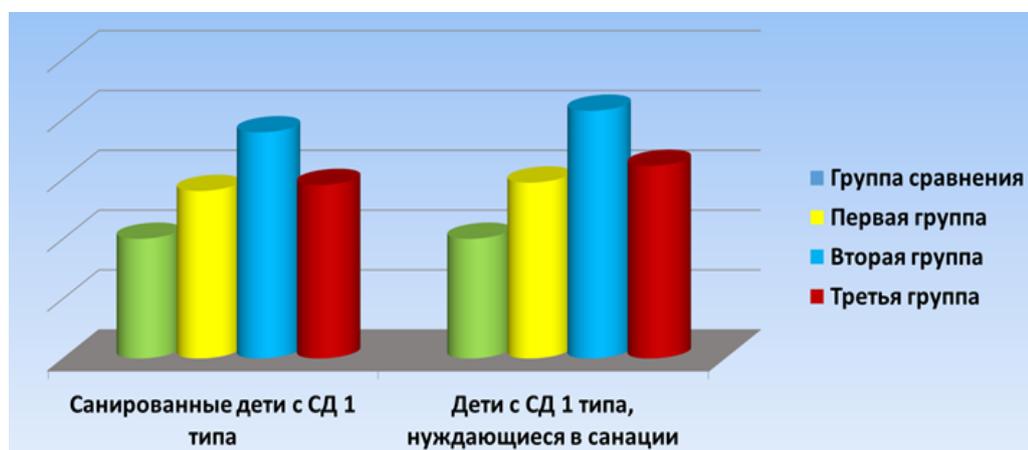


Рисунок 4.7 – Динамика изменения содержания β -CrossLaps в сыворотке крови у детей исследуемых групп

Анализ результатов изучения сывороточных показателей фосфорно-кальциевого метаболизма у детей с СД 1 типа выявил статистически достоверную разнонаправленную динамику изменений при увеличении стажа эндокринной патологии. Так, с увеличением длительности эндокринопатии в сыворотке крови у пациентов 1-ой (санированные) и 2-ой (нуждающиеся в санации) подгрупп основной группы установлено снижение показателей общего ($Ca_{общий}$) и ионизированного кальция (Ca^{2+}) ниже референсных величин, при этом уровень неорганического фосфора (P) находится в пределах физиологических значений. С увеличением продолжительности СД 1 типа у детей зафиксирован прирост соотношений $Ca_{общий}/P$ и Ca^{2+}/P , однако уровень соотношения $Ca_{общий}/P$ находится в референсных интервалах, а Ca^{2+}/P – превышает нормативные параметры, коррелируя с интенсивностью метаболических нарушений. Полученные результаты исследования согласуются с данными других авторов о том, что прогрессирующая убыль $Ca_{общий}$ и Ca^{2+} в крови при увеличении стажа СД 1 типа обусловлена усилением процессов деминерализации, нарушением синтеза неколлагеновых белков и коллагена, что потенцирует снижение минеральной плотности костной ткани.

Существенный прирост активности ЩФ, являющейся маркером формирования костной ткани и параметром оценки состояния костного метаболизма, у детей первой группы до максимальных пороговых величин свидетельствует, что на ранних стадиях СД 1 типа возрастает скорость ремоделирования костной ткани. На поздних стадиях развития СД 1 типа у детей отмечается снижение активности ЩФ до минимальных пороговых значений, что указывает на сокращение интенсивности костеобразования и постепенного превалирования в организме процессов костной резорбции. Во всех группах исследования у пациентов, нуждающихся в санации, сдвиг процессов в сторону ремоделирования и деминерализации, по уровню активности ЩФ, наиболее выражен, в сравнении с санированными пациентами.

Регулирование метаболической активности одонтобластов и остеобластов является чрезвычайно сложным и многоуровневым процессом, а к наиболее значимым факторам регуляции относятся паратгормон, остеокальцин и кальцитонин. Уровень паратгормона и кальцитонина у детей со стажем СД 1 типа до года практически не отличается от параметров здоровых детей, что свидетельствует о сбалансированности механизмов гормональной регуляции на начальных стадиях эндокринопатии. Резкий скачок содержания паратгормона у детей со стажем СД 1 типа от 1 года до 5 лет необходимо рассматривать как компенсаторный гиперпаратиреоз, направленный на поддержание в крови оптимального уровня кальция за счёт стимуляции активности остеокластов и торможения экскреции кальция с мочой. По нашему мнению, увеличение продукции паратгормона, наряду с дефицитом инсулина и гипокальциемией, является одним из ключевых факторов в патогенезе диабетической остеопении. У детей с СД 1 типа на поздних стадиях развития эндокринопатии установлено существенное снижение уровня кальций-регулирующего гормона до референсных величин, что доказывает недостаточную ответную реакцию паратгормона на гипокальциемию. У детей со стажем СД 1 типа от 1 года до 5 лет содержание кальцитонина, являющегося функциональным антагонистом паратгормона, находится в пределах физиологических значений. Резкий скачок уровня кальцитонина у детей с длительностью СД 1 типа более 5 лет необходимо рассматривать, с одной стороны, как суммарный результат дискоординации механизмов, обеспечивающих процессы костного ремоделирования, с другой – как компенсаторную реакцию, направленную на снижение резорбции костной ткани. У детей со стажем СД 1 типа до года и от 1 года до 5 лет прогрессивное нарастание содержания β -CrossLaps, коррелирующее с повышением уровня биохимического маркера костеобразования остеокальцина, с нашей позиции, обусловлено следующими процессами: усиление костного ремоделирования и минерализации, сочетающееся с активизацией костной резорбции; подъём метаболической активности

остеобластов и одонтобластов; потенцирование скорости образования и гистоморфометрической перестройки «незрелой» костной ткани; увеличение процессов деградации коллагена I типа. Данные процессы лежат в основе нарастающих клинических проявлений СД 1 типа, и протекают на фоне активных воспалительных процессах в инсулинпродуцирующих β -клетках поджелудочной железы. Существенное уменьшение уровня фрагментов коллагена I типа (β -Cross-Laps) у детей с длительностью эндокринопатии более 5 лет, сопровождающееся уменьшением уровня остеокальцина, свидетельствует о пониженном костеобразовании. По нашему мнению, на поздних стадиях развития СД 1 типа отмечается развитие следующих патофизиологических механизмов: усиление распада интерстициального коллагена; увеличение активности деструктивных процессов (дезорганизации) во внеклеточном матриксе; сокращение интенсивности костного метаболизма; преобладание процессов резорбции над процессами остеобразования; недостаток образования «незрелой» костной ткани, сочетающийся с нарушением оссификации (окостенения, формирования костной ткани). Уменьшение содержания кальциферола (25 гидроксивитамина D₃) у детей с СД 1 типа при увеличении продолжительности эндокринопатии в пределах референсных интервалов, доказывает наличие «напряжений» в механизмах, обеспечивающих регулирование кальций-фосфорного и костного метаболизма. Снижение уровня кальциферола на поздних стадиях развития СД 1 типа у детей до минимальных пороговых величин потенцирует нарушение процессов всасывания кальция в кишечнике, увеличивая, тем самым, активность остеокластов, а также подъём уровня паратгормона (вторичный гиперпаратиреоз). Необходимо отметить, что у всех детей с эндокринопатией, нуждающихся в санации полости рта, активность процессов резорбции, деминерализации костной ткани и твёрдых тканей зубов, в сравнении с санированными пациентами, наиболее интенсивная.

Инсулиновая недостаточность при СД 1 типа, с нашей точки зрения,

является ключевым патогенетическим механизмом, определяющим нарушение метаболизма костной ткани и провоцирующим развитие диабетической остеопатии (остеопении). Специалистами установлено, что инсулин оказывает прямой стимулирующий эффект на синтез коллагена и гиалуроната, непосредственное анаболическое влияние на процессы кальций-фосфорного метаболизма в кости, потенцирует рост клеток в различных тканях, транспорт аминокислот, биосинтез белка. Доказано участие инсулина в механизме дифференцировки остеобластов, пролонгировании всасывания аминокислот и кальция в кишечнике при усилении их включения в костную ткань. Возникающий абсолютный дефицит инсулина при СД 1 типа подавляет активность остеобластов, снижает продукцию остеобластами коллагена, необходимого для формирования и минерализации костного матрикса, а также потенцирует метаболический ацидоз, повышающий активность остеокластов. По результатам биохимических исследований маркеров костного метаболизма у детей с диагнозом «СД 1 типа» и стажем эндокринопатии более пяти установлено, разобщение процессов костного ремоделирования в сторону замедления костного метаболизма, а также преобладание процессов костной резорбции при снижении интенсивности костного формирования. Длительное течение СД 1 типа у детей, сочетающееся с выраженными метаболическими нарушениями при эндокринопатии, можно отнести к раннему проявлению поражения костной ткани (диабетической остеопении).

4.2. Результаты иммунологических исследований крови

Опубликованные данные отечественных и зарубежных специалистов указывают, что у детей с СД 1 типа в системе гуморального иммунитета против панкреатических островков выявляются реактивные аутоантитела, что позволяет причислить данную эндокринопатию к аутоиммунному заболеванию. Однако сведения о принадлежности аутоантител к тем или иным классам иммуноглобулинов не систематизированы, и имеют

разрозненный характер. Кроме того, недостаточно изученными остаются ключевые патогенетические механизмы реализации действия В-лимфоцитов и IgA, IgM, IgG в развитии СД 1 типа у детей, а также степень участия каждой составляющей в гуморальном звене иммунитета. Для объективной оценки гуморального иммунитета в периферической крови исследовано содержание В-лимфоцитов (CD20⁺), уровень IgA, IgM, IgG, что позволит изучить В-систему иммунитета не только с функциональной, но и с количественной стороны.

Динамика изменения сывороточных показателей гуморального иммунитета у санированных детей с СД 1 типа представлена в таблице 4.7 и на рисунке 4.8.

Таблица 4.7 – Показатели гуморального иммунитета в сыворотке крови у санированных детей с СД 1 типа, (M±m)

Показатели	Единицы измерения	Группы исследований			
		Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=19)	Третья группа (n=23)
Ig A	(г/л)	1,27±0,21	1,86±0,37*	1,33±0,16*	0,74±0,03*
Ig M	(г/л)	1,86±0,48	3,51±0,26*	2,23±0,14*	2,09±0,04*
Ig G	(г/л)	9,43±0,76	10,97±0,84*	14,91±0,62*	10,66±0,37*
CD20 ⁺ -лимфоциты	(%)	16,7±3,1	25,1±1,7*	18,1±1,2*	15,1±0,7*
	(10 ⁹ /л)	0,41±0,09	0,81±0,16*	0,52±0,11*	0,38±0,07*

Примечание: * – p≤0,05 статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

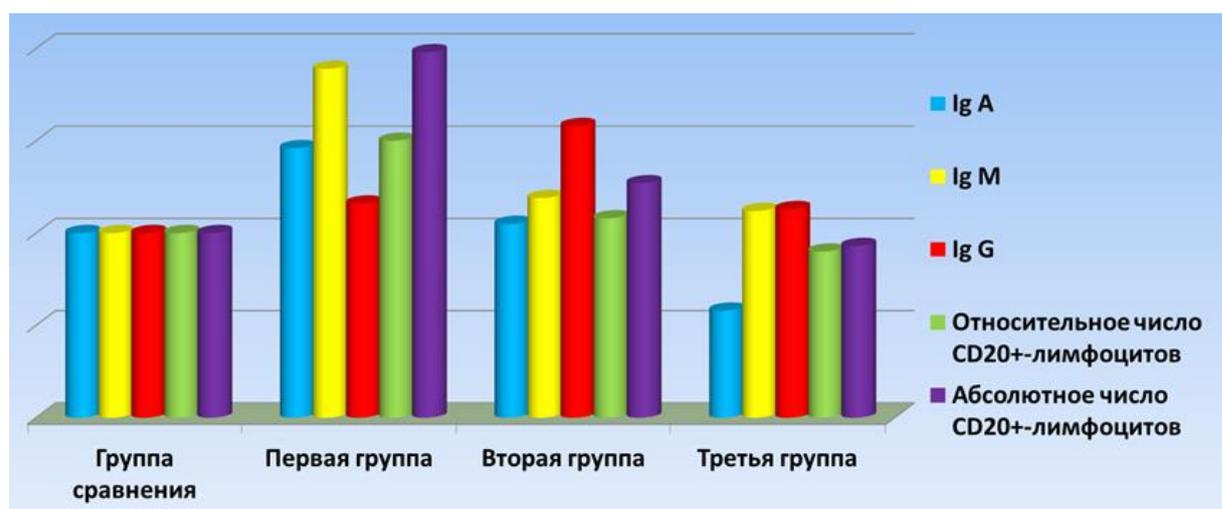


Рисунок 4.8 – Динамика изменения показателей гуморального иммунитета в сыворотке крови у санированных детей с СД 1 типа

Динамика изменения сывороточных показателей гуморального иммунитета у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлена в таблице 4.8 и на рисунке 4.9.

Таблица 4.8 – Показатели гуморального иммунитета в сыворотке крови у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	Группы исследований			
		Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=24)	Третья группа (n=31)
Ig A	(г/л)	1,27±0,21	1,97±0,56 *	1,41±0,23 *	0,63±0,02 *
Ig M	(г/л)	1,86±0,48	3,81±0,17 *	2,53±0,19 *	2,01±0,05 *
Ig G	(г/л)	9,43±0,76	11,36±0,42 *	16,02±0,31 *	10,07±0,14 *
CD20 ⁺ -лимфоциты	(%)	16,7±3,1	27,2±1,9 *	19,4±0,8 *	14,6±0,5 *
	(10 ⁹ /л)	0,41±0,09	0,92±0,12 *	0,65±0,07 *	0,34±0,03 *

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

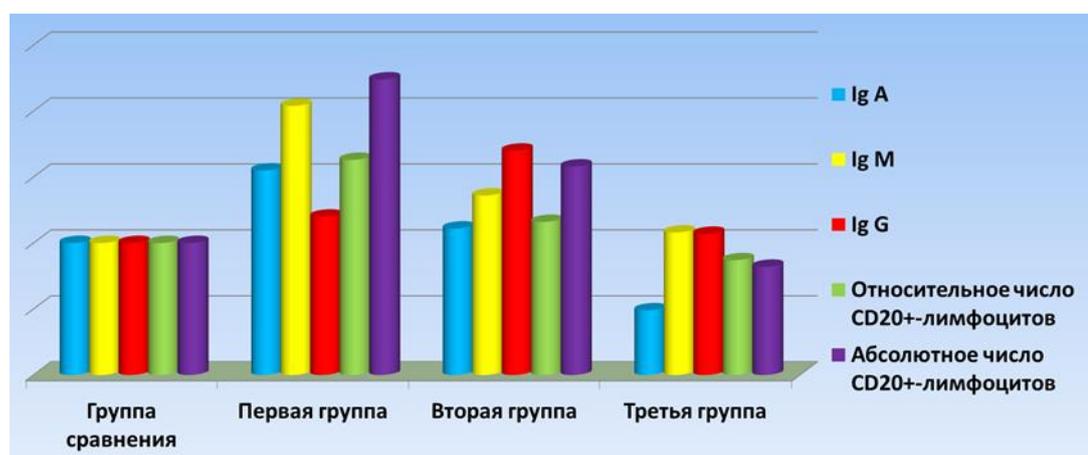


Рисунок 4.9 – Динамика изменения показателей гуморального иммунитета в сыворотке крови у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

У детей со стажем эндокринопатии до одного года, согласно полученным результатам, регистрируется активизация гуморального звена иммунитета. По отношению к здоровым детям, у санированных детей с СД 1 типа прирост абсолютного числа CD20⁺- лимфоцитов составил – 97,6±4,3%, IgA – 46,4±2,1%, IgM – 88,7±3,9%, IgG – 13,3±0,8%, а у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, увеличение данных показателей зарегистрировано на уровне 124,4±5,8%, 55,1±2,4%, 104,5±4,9% и 20,4±1,2% соответственно. Активизация гуморального иммунитета у детей со стажем СД 1 типа до одного года свидетельствует о специфике иммунопатогенетических механизмов на ранних стадиях эндокринопатии и в первый год заболевания.

Отличительной особенностью дебюта эндокринной патологии является увеличение абсолютного, относительного уровня В-лимфоцитов и прирост содержания основных классов иммуноглобулинов (А,М,Г). Максимальная активность иммунного воспаления в фазе клинического дебюта проявляется развитием не только локального воспалительного процесса в островковых (β-клетках) поджелудочной железы, но и системных иммуновоспалительных реакций в макроорганизме. Установлено, что на начальной стадии диабета иммунный ответ выражается согласованной работой всех составляющих гуморального звена при усиленной продукции IgA, IgM, IgG. У детей со стажем СД 1 типа от года до пяти лет, в сравнении с показателями детей первой группы, выявлена разнонаправленная динамика: уменьшение абсолютного уровня CD20⁺ - лимфоцитов (27,9±1,1% и 28,6±1,4%), IgA (28,4±1,2% и 28,5±1,3%), IgM (36,4±1,6% и 33,6±1,9%), при увеличении уровня IgG на 35,9±1,5% и 41,0±2,2% соответственно. У детей со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет, по отношению к исследуемым параметрам гуморального иммунитета пациентов второй группы, установлено снижение всех показателей: абсолютного уровня CD20⁺ - лимфоцитов (26,9±0,9% и 47,7±2,2%), IgA (44,3±1,9% и 55,3±2,5%), IgM (6,3±0,4% и 20,6±0,7%), IgG (28,5±1,1% и 37,1±1,6% соответственно).

У детей со стажем СД 1 типа до пяти лет, в связи с продолжающейся антигенной стимуляцией, отмечается сохранение признаков активации В-системы при гиперпродукции IgA, IgM, IgG. По нашему мнению, в данный период происходит нарушение баланса между процессами воспаления и репарации при активации регуляторных механизмов иммунных реакций. Иммунные нарушения у пациентов первой и второй групп являются устойчивыми, активность воспалительных реакций в течение данного периода сохраняется на высоком уровне, являясь патогенетической основой формирования очагов хронической инфекции. Уменьшение содержания CD20⁺ - лимфоцитов при увеличении длительности СД 1 типа обусловлено дифференциацией В-клеток в плазмочиты, которые, в дальнейшем,

мигрируют в очаги иммунопатологических процессов. Нормализация или снижение уровня реактивности гуморального звена иммунитета у пациентов со стажем СД 1 типа более пяти лет связана, с нашей точки зрения, с отсутствием антигенной стимуляции в связи с исчезновением аутоантигенов островковых β -клеток поджелудочной железы. Надо отметить, что наиболее выраженные отклонения от нормативных значений выявлены у детей 2-ой подгруппы, что свидетельствует о более активных иммунных реакциях у детей со стоматологическими очагами инфекции.

При СД 1 типа, из-за нарушения иммунологической толерантности, Т-лимфоциты участвуют в аутоиммунных реакциях, приводящих к деструкции инсулин продуцирующих β -клеток поджелудочной железы. В связи с этим, в сыворотке крови нами изучен субпопуляционный состав клеточного иммунитета: $CD3^+$ (зрелые Т-лимфоциты), $CD4^+$ (Т-хелперы/индукторы), $CD8^+$ (Т-цитотоксические лимфоциты), $CD25^+$ (активированные Т-лимфоциты), а также рассчитан иммунорегуляторный индекс (соотношение Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток – $CD4^+/CD8^+$). Показатели клеточного иммунитета в сыворотке крови у санированных детей с СД 1 типа представлены в таблице 4.9 и на рисунке 4.10.

Таблица 4.9 – Показатели клеточного иммунитета в сыворотке крови у санированных детей с СД 1 типа, (M \pm m)

Иммунные показатели	Единицы измерения	Группы исследований			
		Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=19)	Третья группа (n=23)
Т-лимфоциты, $CD3^+$	(%)	67,9 \pm 2,8	67,1 \pm 2,1 *	58,8 \pm 2,4 *	56,2 \pm 3,3 *
	(10 ⁹ /л)	1,47 \pm 0,38	1,93 \pm 0,47 *	1,71 \pm 0,36 *	1,07 \pm 0,19 *
Т-хелперы, $CD4^+$	(%)	29,4 \pm 1,1	41,6 \pm 2,4 *	31,9 \pm 3,4 *	24,3 \pm 2,3 *
	(10 ⁹ /л)	0,67 \pm 0,19	1,13 \pm 0,26 *	0,89 \pm 0,19 *	0,49 \pm 0,11 *
Т-супрессоры, $CD8^+$	(%)	25,1 \pm 1,4	20,6 \pm 2,9 *	22,3 \pm 2,4 *	25,8 \pm 2,2 *
	(10 ⁹ /л)	0,57 \pm 0,13	0,56 \pm 0,16 *	0,62 \pm 0,18 *	0,52 \pm 0,13 *
Активированные Т-лимфоциты, $CD25^+$	(%)	24,2 \pm 0,9	23,1 \pm 0,7 *	21,6 \pm 1,1 *	17,4 \pm 0,6 *
	(10 ⁹ /л)	0,94 \pm 0,07	1,47 \pm 0,19 *	1,16 \pm 0,13 *	0,76 \pm 0,04 *
Иммуно-регуляторный индекс	(единицы)	1,17 \pm 0,06	2,02 \pm 0,13 *	1,43 \pm 0,09 *	0,94 \pm 0,03 *

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

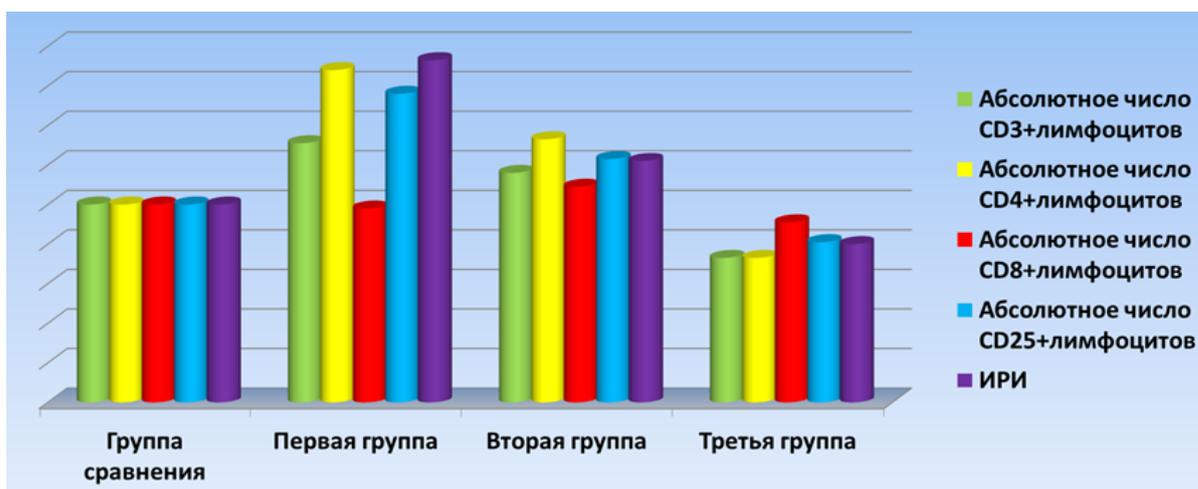


Рисунок 4.10 – Динамика изменения показателей клеточного иммунитета в сыворотке крови у санированных детей с СД 1 типа

Показатели клеточного иммунитета в сыворотке крови у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлены в таблице 4.10, на рисунке 4.11.

Таблица 4.10 – Показатели клеточного иммунитета в сыворотке крови у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, ($M \pm m$)

Иммунные показатели	Единицы измерения	Группы исследований			
		Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=24)	Третья группа (n=31)
Т-лимфоциты, CD3 ⁺	(%)	67,9±2,8	70,1±3,2 *	62,1±2,4 *	55,7±3,9 *
	(10 ⁹ /л)	1,47±0,38	2,04±0,53 *	1,79±0,41 *	1,01±0,13 *
Т-хелперы, CD4 ⁺	(%)	29,4±1,1	43,5±2,7 *	33,4±3,4 *	23,6±2,1 *
	(10 ⁹ /л)	0,67±0,19	1,26±0,34 *	0,97±0,23 *	0,43±0,09 *
Т-супрессоры, CD8 ⁺	(%)	25,1±1,4	21,0±2,6 *	22,4±2,9 *	26,8±3,1 *
	(10 ⁹ /л)	0,57±0,13	0,61±0,18 *	0,65±0,21 *	0,49±0,16 *
Активированные Т-лимфоциты, CD25 ⁺	(%)	24,2±0,9	25,1±0,8 *	22,3±0,6 *	16,8±0,8 *
	(10 ⁹ /л)	0,94±0,07	1,53±0,16 *	1,19±0,15 *	0,73±0,06 *
Иммуно-регуляторный индекс	(единицы)	1,17±0,06	2,07±0,15 *	1,49±0,11 *	0,88±0,05 *

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

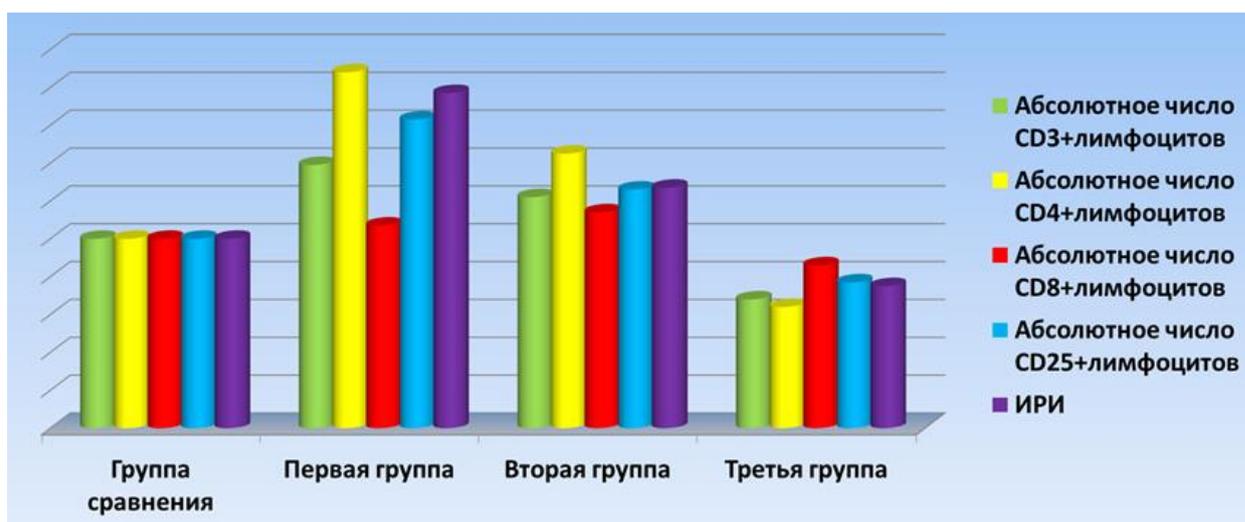


Рисунок 4.11 – Динамика изменения показателей клеточного иммунитета в сыворотке крови у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

Анализ абсолютного уровня CD3⁺-Т-зрелых лимфоцитов у детей с длительностью СД 1 типа до одного года, в сравнении со здоровыми, установил статистически достоверное повышение величин (санированные – 31,3±1,4%, нуждающиеся в санации – 38,8±1,7%). При увеличении стажа эндокринопатии отмечается уменьшение абсолютного уровня CD3⁺ клеток. Так, у детей со стажем СД 1 типа от года до пяти лет относительно контрольных величин прирост показателей составил 16,3±0,6% и 21,8±0,9%, в то время как у детей с продолжительностью эндокринопатии более пяти лет наблюдается снижение абсолютного уровня CD3⁺ клеток на 27,2±1,2% и 31,3±1,5% соответственно. По нашему мнению, понижение уровня CD3⁺-Т-зрелых лимфоцитов при длительном течении эндокринопатии свидетельствует либо о нарушении их дифференцировки и созревании, либо об интенсивном апоптозе, вызванном усилением функциональной активности данной субпопуляции лимфоцитов.

Статистически значимый подъём уровня CD4⁺-Т-хелперов/индукторов у детей со стажем СД 1 типа до одного года, по отношению к пациентам группы сравнения, составил: у санированных пациентов – 68,6±3,2%, у нуждающихся в санации – 88,1±4,1%. Уменьшение абсолютного уровня CD4⁺ клеток у детей со стажем СД 1 типа свыше пяти лет, относительно контрольных показателей, составило 26,8±1,1% и 35,8±1,9% соответственно.

С нашей точки зрения, снижение уровня CD4⁺-Т-хелперов/индукторов при увеличении длительности эндокринопатии указывает, с одной стороны, на умеренную миграцию CD4⁺ клеток в островки Лангерганса (очаг аутоиммунного воспаления), с другой – на угнетение активности иммунного ответа, происходящее на фоне торпидного течения аутоиммунного процесса. Полученные результаты согласуются с данными исследований, проведенных Zh. Zhou (2007). У детей со стажем СД 1 типа более пяти лет, в сравнении со здоровыми пациентами, выявлено сокращение в периферической крови абсолютного уровня CD8⁺-Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов на 8,8% (санитарованные) и 14,0% (нуждающиеся в санации). По нашему мнению, снижение содержания CD8⁺ клеток на поздних стадиях развития эндокринопатии указывает на угнетение супрессивных механизмов, а также подтверждает участие данной субпопуляции лимфоцитов в этиологии инсулита (местного аутоиммунного воспаления).

Достоверное повышение абсолютного содержания CD25⁺ активированных Т-лимфоцитов у детей с длительностью СД 1 типа до одного года, по отношению к пациентам группы сравнения, составляет: у санитарованных – 56,4±2,7%, у нуждающихся в санации – 62,7±2,9%. Повышение уровня CD25⁺ клеток на ранней стадии эндокринопатии обусловлено гиперактивностью клеточного звена иммунитета, которое проявляется усилением цитотоксичности и антителообразования, а также увеличением способности лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке. Снижение абсолютного уровня CD25⁺ активированных Т-лимфоцитов в периферической крови у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет, в сравнении со здоровыми, составляет 19,1±0,7% у санитарованных пациентов, и 22,3±1,0% – у пациентов, нуждающиеся в санации. С нашей точки зрения, снижение количества CD25⁺ клеток у детей с длительным стажем эндокринопатии указывает на недостаточность клеточного звена иммунитета, а также на нарушение иммунного гомеостатического равновесия.

Уровень иммунорегуляторного индекса, как информативного показателя состояния иммунной системы, нами оценивался по отношению к фазе иммунного ответа. Подъём уровня иммунорегуляторного индекса (фаза разгара клинических проявлений) у детей со стажем СД 1 типа до года в 1,7-1,8 раза, в сравнении со здоровыми детьми, обусловлен высоким (абсолютным, относительным) содержанием $CD4^+$ -Т-хелперов/индукторов. Снижение величины иммунорегуляторного индекса (фаза утихания клинических проявлений) у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет в 1,2-1,3 раза, по отношению к здоровым детям, обусловлено нарастанием относительного числа $CD8^+$ -Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, свидетельствуя о неадекватности иммунного ответа.

Таким образом, у детей, страдающих СД 1 типа более пяти лет, установлено снижение уровня реактивности гуморального звена иммунитета и недостаточность клеточного звена иммунитета. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований отечественных и зарубежных специалистов о том, что при длительном течении и декомпенсированной форме СД 1 типа, из-за уменьшения числа и снижения функции иммунокомпетентных клеток, возникает иммунодепрессивное состояние. По нашему мнению, иммунодепрессия является следствием существенных метаболических нарушений, происходящих на фоне декомпенсации углеводного обмена, снижения степени утилизации глюкозы, нарушения структуры и функций мембранных и секретируемых белков в связи с образованием гликопротеинов (гликолипидов) из-за процессов гликозилирования. В формировании иммунодепрессивного состояния также принимает участие и повышение относительного уровня $CD8^+$ -Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов.

Авторами аргументированно доказано, что ключевую роль в патогенезе развития СД 1 типа, как и при других аутоиммунных заболеваниях, играет цитотоксический эффект системы иммунитета по отношению к собственным тканям, причём аутоспецифические Т-лимфоциты являются главным

фактором иммунного поражения. Непосредственное участие в формировании локального воспаления поджелудочной железы, приводящего к нарушению функции и поражению инсулинпродуцирующих островковых β -клеток, принимают цитокины, которые синтезируются Т-лимфоцитами, моноцитами, тканевыми макрофагами. Цитокины играют существенную роль в этиологии множества заболеваний, в том числе эндокринных расстройств. Цитокины являются эндогенными биологически активными медиаторами, низкомолекулярными белками, которые обеспечивают обмен информацией посредством передачи сигналов между различными видами клеток как внутри одного органа, так и между органами (системами).

Цитотоксические Т-лимфоциты вызывают не только цитолиз островковых клеток, но и усиливают процесс ферментативного клеточного растворения путём апоптоза с помощью специфических рецепторов (FasR, CD95), которые могут экспрессироваться практически на всех клетках организма. Установлено также выделение макрофагами активных форм азота, кислорода, обладающих цитотоксическим эффектом на β -клетки.

Результаты опубликованных исследований свидетельствуют, что провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), оказывающие цитотоксическое действие на инсулин продуцирующие β -клетки, при СД 1 типа принимают активное участие в развитии аутоиммунного процесса. В связи с этим, для изучения степени активности иммунной воспалительной реакции у детей с различным стажем СД 1 типа исследован уровень провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. Содержание сывороточных цитокинов у санированных детей с СД 1 типа представлено в таблице 4.11 и на рисунке 4.12.

Таблица 4.11 – Уровень цитокинов в сыворотке крови у санированных детей с СД 1 типа, (пг/мл), (M±m)

Параметры	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=19)	Третья группа (n=23)
ИЛ-1β	20,37±1,08	209,81±19,64*	146,19±12,36*	51,82±4,27*
ИЛ-6	5,41±0,36	47,92±3,82*	21,08±1,64*	9,46±1,13*
ФНОα	18,66±1,27	159,09±10,44*	106,51±6,98*	42,43±2,74*
ИЛ-4	10,83±0,74	0,49±0,06*	2,85±0,41*	9,04±1,48*
ИЛ-10	5,09±0,53	0,34±0,07*	1,43±0,09*	4,06±0,59*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

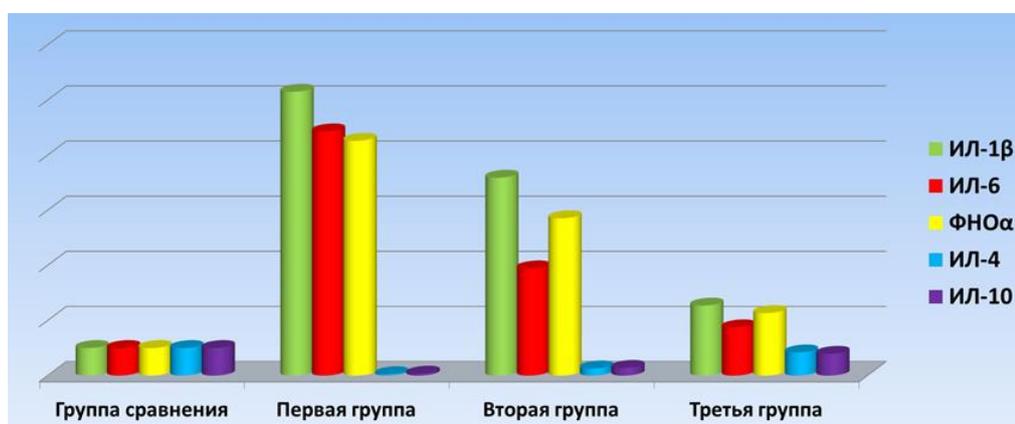


Рисунок 4.12 – Динамика изменения уровня цитокинов в сыворотке крови у санированных детей с СД 1 типа

Содержание сывороточных цитокинов у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлено в таблице 4.12 и на рисунке 4.13.

Таблица 4.12 – Уровень цитокинов в сыворотке крови у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, (пг/мл), (M±m)

Параметры	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=24)	Третья группа (n=31)
ИЛ-1β	20,37±1,08	246,28±22,06*	181,33±15,16*	66,04±6,35*
ИЛ-6	5,41±0,36	60,67±5,14*	29,46±2,23*	11,17±1,43*
ФНОα	18,66±1,27	194,31±12,03*	132,74±8,11*	54,36±3,14*
ИЛ-4	10,83±0,74	0,57±0,09*	3,99±0,62*	10,26±1,72*
ИЛ-10	5,09±0,53	0,42±0,08*	1,96±0,13*	5,19±0,47*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

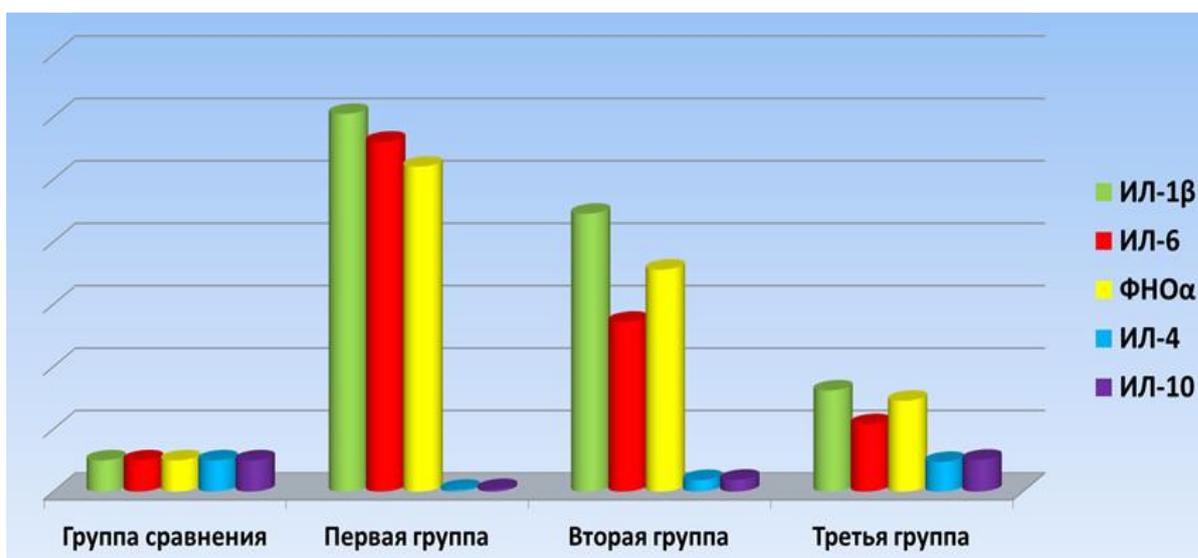


Рисунок 4.13 – Динамика изменения уровня цитокинов в сыворотке крови у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

Анализ результатов изучения уровня цитокинов в сыворотке крови у детей с СД 1 типа свидетельствует, что у детей, нуждающихся в санации полости рта, в сравнении с санированными пациентами, отмечается увеличение продукции провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. С нашей точки зрения, у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации полости рта, в сравнении с санированными пациентами с СД 1 типа, очаги стоматологической инфекции (бактерии, вирусы), а также продукты их жизнедеятельности (метаболиты, токсины) являются дополнительными индукторами повышенного синтеза про-, и противовоспалительных цитокинов. Оценка результатов исследований содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей с различной длительностью СД 1 типа, по отношению к показателям здоровых детей, выявила разнонаправленную динамику при увеличении стажа эндокринопатии: снижение уровня ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα при приросте содержания ИЛ-4, ИЛ-10. Функция цитокинов заключается в активации функциональной активности эффекторных клеток, контроле процессов миграции эффекторных клеток в очаг воспаления, а также регуляции процессов восстановления поврежденных тканей. У детей со стажем СД 1 типа до года выявлены высокие уровни ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα,

превышающие аналогичные показатели группы сравнения в $8,5\pm 0,4-12,1\pm 0,7$ раз, при этом содержание ИЛ-4, ИЛ-10 снижено, соответственно, в $12,1\pm 0,8-22,1\pm 1,3$ раз. Существенный подъём уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α на ранних стадиях развития эндокринопатии указывает на высокую активность («острую» фазу) иммунного воспаления, подтверждая роль провоспалительных цитокинов в реализации ответной реакции со стороны иммунной системы. Аккумуляция в сыворотке крови у детей с СД 1 типа ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α при выраженной воспалительной реакции обусловлена ещё и тем, что цитокины являются маркерами тканевого повреждения с преобладанием ауто-, и паракринных эффектов, которые реализуются, преимущественно, в очаге воспаления и в реагирующих лимфоидных органах. С увеличением продолжительности СД 1 типа у детей отмечается статистически достоверное повышение уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Так, у детей со стажем СД 1 типа свыше пяти лет, в сравнении с параметрами детей, имеющих стаж эндокринной патологии до одного года, прирост уровня ИЛ-4 составил $18,0\pm 0,8-18,4\pm 1,1$ раза, ИЛ-10 – $11,9\pm 0,6-12,4\pm 0,7$ раза. Специалистами доказано, что ИЛ-4 оказывает защитный эффект при аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы, способствует процессам репарации, ограничивает интенсивность воспаления, инициирует синтез иммуноглобулинов, ослабляет клеточный иммунитет при стимулировании гуморального иммунитета. Доказано также и защитное действие ИЛ-10 в развитии СД 1 типа, за счёт блокировки синтеза провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α), секретлируемых макрофагами. Выявленная динамика увеличения содержания противовоспалительных цитокинов свидетельствует об уменьшении активности иммунного воспаления на поздних стадиях развития СД 1 типа. Результаты собственных исследований согласуются с данными авторов о том, что при увеличении длительности эндокринопатии метаболические расстройства усугубляются, иммунные нарушения усиливаются при

истощении иммунных механизмов, что обеспечивает неблагоприятный прогноз в развитии осложнений.

4.3. Результаты биохимических исследований ротовой жидкости

Показатели кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в ротовой жидкости у санированных детей с СД 1 типа представлены в таблице 4.13 и на рисунке 4.14.

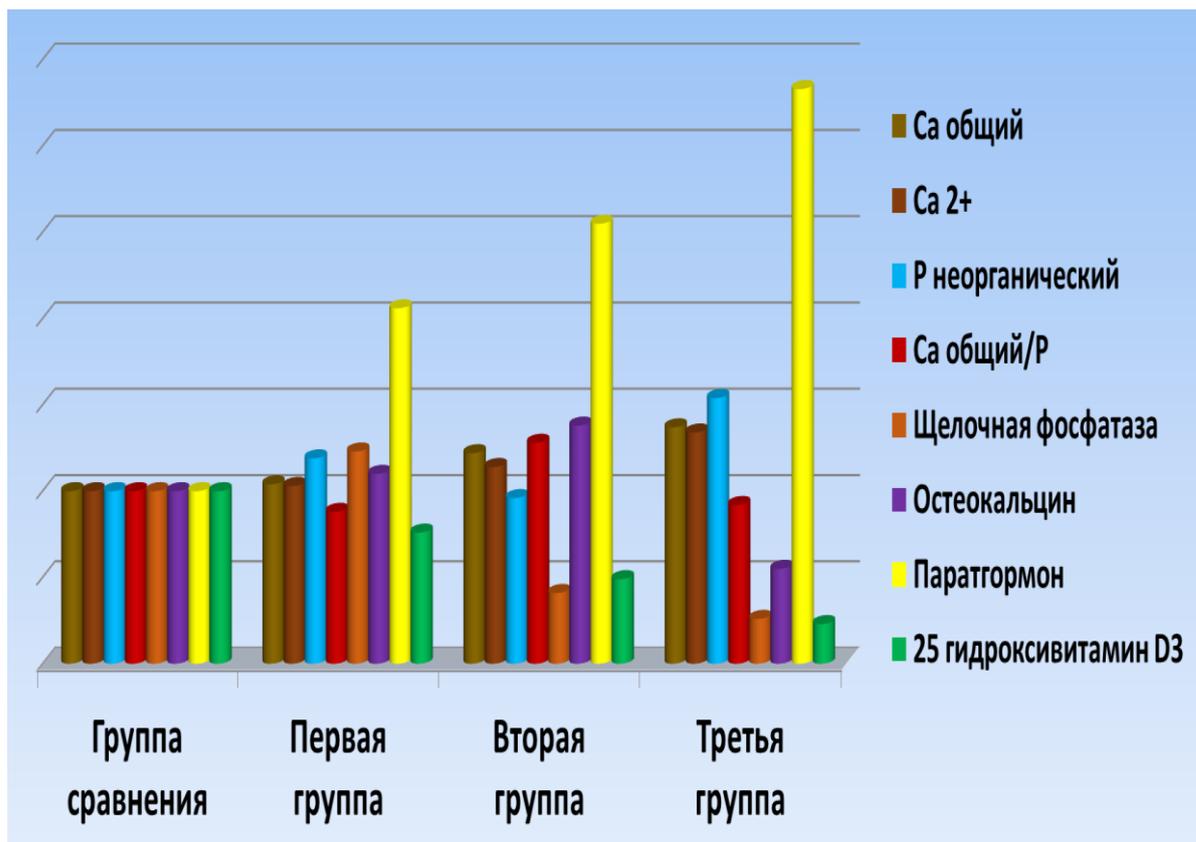


Рисунок 4.14 – Динамика изменения показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в НРЖ у санированных детей с СД 1 типа

Таблица 4.13 – Показатели кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в ротовой жидкости у санированных детей с СД 1 типа, (M±m)

Показатели, единицы измерений	Референсные интервалы	Группы исследований			
		Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=19)	Третья группа (n=23)
Са общий, ммоль/л	0,75-3,00	0,76±0,04	0,79±0,03*	0,93±0,06*	1,04±0,02*
Ca ²⁺ ионизированный, ммоль/л	0,5-0,8	0,56±0,02	0,58±0,03*	0,64±0,05*	0,75±0,07*
Р неорганический, ммоль/л	1,23-5,07	2,98±0,13	3,56±0,19*	2,87±0,09*	4,59±0,12*
Соотношение Са _{общий} /Р	0,18-0,25	0,25	0,22	0,32	0,23
Общая щелочная фосфатаза, ЕД/л	53,0-65,0	47,81±7,26	58,72±6,54*	23,88±2,39*	12,07±3,04*
Остеокальцин, нг/мл	4,5-6,5	4,53±0,47	4,96±0,31*	6,27±0,29*	2,71±0,12*
Паратгормон, пг/мл	3,5-7,0	6,27±1,18	12,94±0,58*	15,97±1,83*	20,89±1,47*
Кальциферол, нмоль/л	51,0-64,0	58,62±4,13	44,07±4,56*	28,86±3,21*	13,67±2,09*

Примечание: * – p≤0,05 статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

Показатели кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в ротовой жидкости у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлены в таблице 4.14 и на рисунке 4.15.

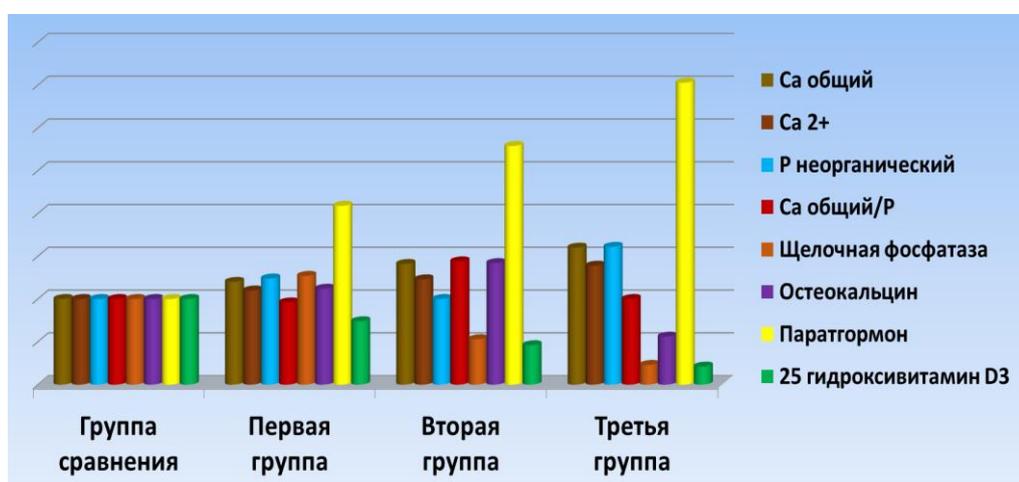


Рисунок 4.15 – Динамика изменения показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в НРЖ у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

Таблица 4.14 – Показатели кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в ротовой жидкости у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, (M±m)

Показатели, единицы измерений	Референсные интервалы	Группы исследований			
		Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=24)	Третья группа (n=31)
Са общий, ммоль/л	0,75-3,00	0,76±0,04	0,91±0,09*	1,07±0,06*	1,21±0,07*
Ca ²⁺ ионизированный, ммоль/л	0,5-0,8	0,56±0,02	0,62±0,05*	0,69±0,07*	0,78±0,03*
Р неорганический, ммоль/л	1,23-5,07	2,98±0,13	3,69±0,12*	2,98±0,19*	4,81±0,08*
Соотношение Са _{общий} /Р	0,18-0,25	0,25	0,24	0,36	0,25
Общая щелочная фосфатаза, ЕД/л	53,0-65,0	47,81±7,26	60,07±5,14*	25,41±2,06*	10,94±2,28*
Остеокальцин, нг/мл	4,5-6,5	4,53±0,47	5,09±0,27*	6,42±0,33*	2,54±0,13*
Паратгормон, пг/мл	3,5-7,0	6,27±1,18	13,14±0,37*	17,54±1,28*	22,16±0,93*
Кальциферол, нмоль/л	51,0-64,0	58,62±4,13	42,96±3,39*	27,18±3,63*	12,44±2,37*

Примечание: * – p≤0,05 статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

Количественное содержание β-CrossLaps, как маркера деструкции остеомаатрикса и деградации коллагена I типа, в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп представлено в таблице 4.15 и на рисунке 4.16.

Таблица 4.15 – Содержание β-CrossLaps в ротовой жидкости у детей исследуемых групп, (M±m), (нг/мл)

Группа сравнения	Санированные дети с СД 1 типа			Дети с СД 1 типа, нуждающиеся в санации		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
0,12±0,01	0,17±0,01*	0,26±0,04*	0,18±0,02*	0,19±0,02*	0,31±0,05*	0,22±0,03*

Примечание. * – p≤0,05 статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

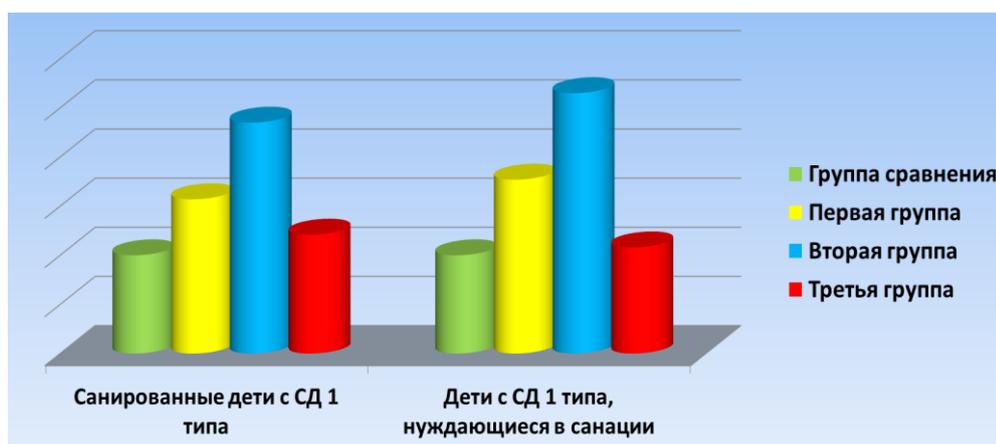


Рисунок 4.16 – Динамика изменения содержания β -CrossLaps в ротовой жидкости у детей исследуемых групп

Результаты исследований слюварных показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов у детей с диагнозом «СД 1 типа» выявили статистически достоверный разнонаправленный сдвиг изменений с учётом длительности эндокринопатии. При увеличении стажа СД 1 типа установлен прирост уровня общего ($Ca_{общий}$), ионизированного кальция (Ca^{2+}), неорганического фосфора (P) в пределах референсных величин, причём у пациентов, нуждающихся в санации, темпы прироста выше, чем у санированных пациентов. Превалирующее положение кальция в конкуренции с другими соединениями и металлами на всех этапах кальций-фосфорного обмена обусловлено его химическими особенностями (наличие двух валентностей, сравнительно небольшой атомный радиус). Сохранение гомеостаза ротовой жидкости обеспечивается, в том числе, и за счёт высокой биологической активности кальция, поддерживающего осмотическое давление и ионное равновесие. Кальций, входящий в состав гидроксиапатитов зубной эмали, за счёт замещения из состава апатита гидроксильных групп, повышает резистентность эмали зубов к действию кислот, способствует преципитации апатита из слюны, участвует в формировании кристаллической структуры зубной эмали, а также ингибирует патогенную и условно-патогенную микрофлору ротовой полости. Ввиду того, что Ca^{2+} вступает во взаимодействие с отрицательно заряженными группами белковых молекул, стабильность образующихся

связей зависит от уровня pH: алкалоз ведёт к снижению ионизированного кальция и повышению отрицательного заряда молекулы белка; ацидоз – к увеличению свободного кальция и понижению отрицательного заряда молекулы белка. Достижение уровня Ca^{2+} , являющегося наиболее биологически активной и гомеостатически регулируемой фракцией, к предельной границе физиологической нормы, особенно у не санированных пациентов, свидетельствует об активной фазе кариозного процесса. У детей с диагнозом «СД 1 типа», имеющим стаж эндокринопатии более 5 лет, зафиксировано критическое повышение в НРЖ уровня ионизированного кальция. Нарушение сбалансированности гомеостатического равновесия по кальцию связано, по-нашему мнению, с вымыванием Ca^{2+} из зубной эмали, усилением проницаемости Ca^{2+} через гематосаливарный барьер, а также снижением кальций связанного белка в слюне. Инициатором выхода из апатитов зубной эмали ионизированного кальция в слюну являются протоны органических кислот, образующиеся в зубном налёте из легко ферментируемых углеводов. У детей со стажем СД 1 типа более 5 лет, особенно нуждающихся в стоматологическом лечении, критические значения ионизированного кальция в НРЖ связаны с нарушением ионообменных процессов в среде «эмаль-слюна» за счёт следующих положений. Во-первых, объективно отражающие дисфункцию инсулин продуцирующих β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы гипогликемические симптомы на доклиническом этапе СД 1 типа, провоцируют повышенное желание у ребёнка к употреблению высококалорийной углеводистой пищи, сохраняя, тем самым, гиперкальциемию. Во-вторых, расширение площади микробной колонизации, увеличение общей микробной массы, максимальная активность ассоциаций условно-патогенных бактерий с преобладанием контаминации гемолитического стрептококка и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, существенное усиление патогенной активности кариесогенной микрофлоры, значительно повышает концентрации органических кислот, снижая, при этом, активность буферных (фосфатной, гидрокарбонатной,

белковой) систем и функцию слюны (защитную, очищающую). Кумулятивный эффект патогенетических факторов усиливает действие деминерализующих кислотных агентов, снижает саливарный минерализующий потенциал, нарушает структурообразование, а также биофизический, химический состав слюны, ускоряет растворение минеральных компонентов гидроксиапатитов, провоцируя, тем самым, выход Ca^{2+} из эмали зубов. На ранних стадиях развития СД 1 типа у детей наибольшая активность ЩФ обеспечивает высокую интенсивность минерализации поверхности эмали, сочетающуюся со снижением центростремительной проницаемости к слюне. Прогрессирующее уменьшение активности костного изофермента ЩФ при увеличении продолжительности СД 1 типа у детей, достигающее критических показателей в НРЖ уже при стаже эндокринопатии более 1 года, указывает на напряжение механизмов, регулирующих кальций-фосфорный обмен. По нашему мнению, в условиях дискоординации гомеостатических механизмов регулирования эмалевой проницаемости, ЩФ участвует не только в гидролизе органических фосфатов, но и выступает в качестве инициатора процессов кальцификации. Биологическая роль ЩФ при реминерализации твёрдых тканей зубов заключается в следующем: потенцирование, отщепление фосфатов от органических соединений в щелочной среде; связывание, аккумуляция фосфатов и ионизированного кальция на поверхности зубной эмали до оптимальных концентраций с последующим их включением в гидроксиапатит; укрепление устойчивости мицеллярных структур слюны. Критическое снижение активности ЩФ в НРЖ у детей с длительностью СД 1 типа более 5 лет свидетельствует о нарушении сбалансированного равновесия в системе «ремоделирование-деминерализация» в сторону деминерализации эмали за счёт невыполнимости дальнейшего высвобождения фосфатов, необходимых для поддержания перенасыщенного раствора слюны минеральными веществами.

Результаты исследований кальций-регулирующих гормонов (медиаторов) в ротовой жидкости, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, позволили объективно оценить выраженность процессов «ремоделирование – деструкция» в твёрдых тканях зубов и костной ткани при различной продолжительности СД 1 типа у детей. При увеличении стажа эндокринопатии в НРЖ установлена разнонаправленная динамика – гиперпродукция паратгормона, β -CrossLaps при снижении уровня кальциферола, остеокальцина. Уровень паратиреоидного гормона у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, превышает аналогичный уровень этого гормона у санированных пациентов, что обусловлено дефицитом кальциферола и гиперпродукцией паратгормона с целью мобилизации фосфора и кальция из костной ткани для поддержания их оптимального уровня в слюне. Гиперпродукция паратгормона у детей со стажем СД 1 типа более 1 года, существенно превышающая верхние границы референсных интервалов, свидетельствует о высоких темпах деминерализации костной ткани и твёрдых тканей зубов. Уменьшение уровня остеокальцина в НРЖ, являющегося высокочувствительным маркером формирования костной ткани, обусловлено недостаточным синтезом данного кальций связывающего белка, что доказывает торможение на поздних фазах развития СД 1 типа процессов костного ремоделирования. Прирост концентрации β -CrossLaps в НРЖ у детей при увеличении стажа СД 1 типа свидетельствуют о нарушении сбалансированности механизмов «моделирование – ремоделирование» и «резорбция – репарация» в костной ткани. Таким образом, прогрессирование метаболических расстройств при повышении длительности СД 1 типа у детей указывает на усиление остеопороза и деминерализации, замедление синтетических процессов в твёрдых тканях зубов и костной ткани. Установленный патогенетический комплекс оказывает отрицательный сопряженный эффект на эмалевую резистентность и усиливает необратимые воспалительно-деструктивные изменения в тканях пародонта.

4.4. Результаты иммунологических исследований ротовой жидкости

Локальный иммунитет является составной частью системного иммунитета, поэтому целесообразность изучения слюварного гомеостаза, адекватно отображающего состояние общего гомеостатического равновесия, аргументирована как отечественными, так и зарубежными исследователями. В связи с этим, по показателям НРЖ, как трансудате плазмы и биологическом субстрате, объективно отражающем уровень системного гомеостаза и иммунореактивности организма, нами изучено состояние местного гуморального иммунитета. Иммунологические показатели (sIgA, сывороточные иммуноглобулины А, М, G) в НРЖ у санированных детей с СД 1 типа представлены в таблице 4.16 и на рисунке 4.17.

Таблица 4.16 – Иммунологические показатели в ротовой жидкости у санированных детей с СД 1 типа, (мкг/мл), (M±m)

Иммуно-глобулины	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=19)	Третья группа (n=23)
IgA	41,29±3,78	28,17±2,06*	24,09±2,31*	16,38±1,43*
IgG	19,53±2,84	30,66±5,24*	39,48±5,13*	51,26±7,17*
IgM	3,91±0,64	4,43±0,71*	5,16±1,05*	6,54±1,69*
sIgA	483,56±51,83	421,28±64,72*	243,31±39,96*	157,63±26,36*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

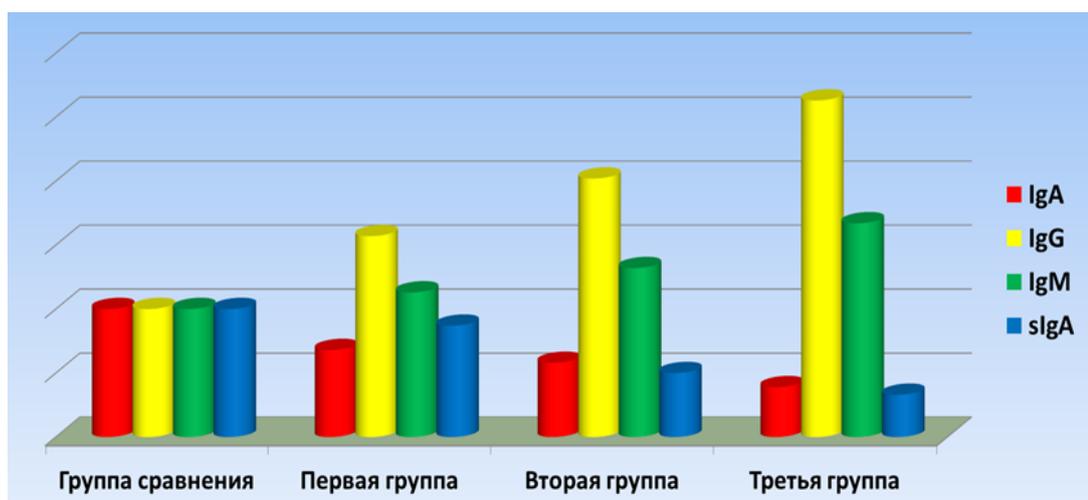


Рисунок 4.17 – Динамика изменения иммунологических показателей в НРЖ у санированных детей с СД 1 типа

Иммунологические показатели в НРЖ у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлены в таблице 4.17 и на рисунке 4.18.

Таблица 4.17 – Иммунологические показатели в ротовой жидкости у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, (мкг/мл), ($M \pm m$)

Иммуно-глобулины	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=24)	Третья группа (n=31)
IgA	41,29±3,78	25,03±1,63*	19,78±1,81*	14,66±1,09*
IgG	19,53±2,84	34,21±4,87*	44,11±6,42*	57,25±8,33*
IgM	3,91±0,64	4,88±0,93*	5,72±1,26*	7,07±1,92*
sIgA	483,56±51,83	374,62±58,18*	189,64±31,15*	126,43±18,84*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

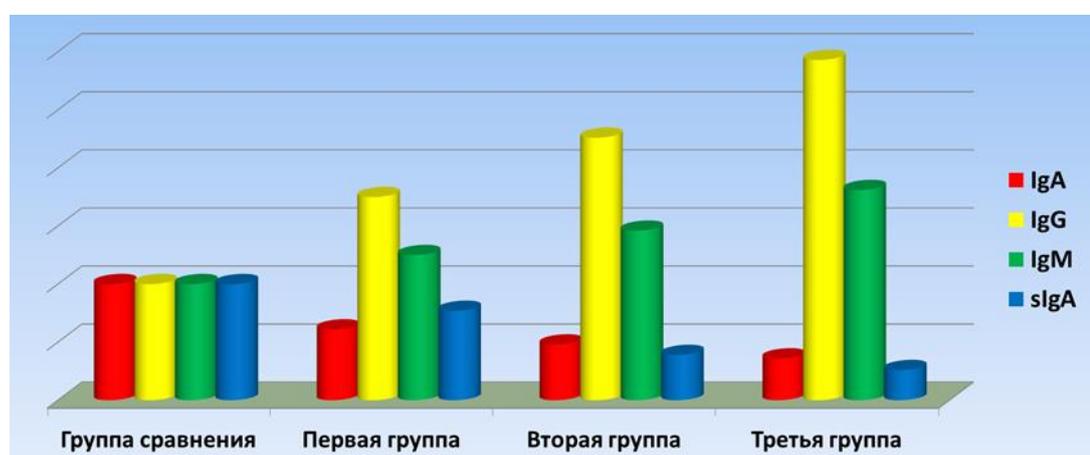


Рисунок 4.18 – Динамика изменения иммунологических показателей в НРЖ у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

Лизоцимная активность НРЖ у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 4.18 и на рисунке 4.19.

Таблица 4.18 – Лизоцимная активность в ротовой жидкости у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, (%), ($M \pm m$)

Группа сравнения	Санитарованные дети с СД 1 типа			Дети с СД 1 типа, нуждающиеся в санации		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
36,74±2,08	28,34±1,97*	26,16±1,84*	25,63±1,66*	27,15±2,19*	25,89±1,74*	24,41±1,83*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

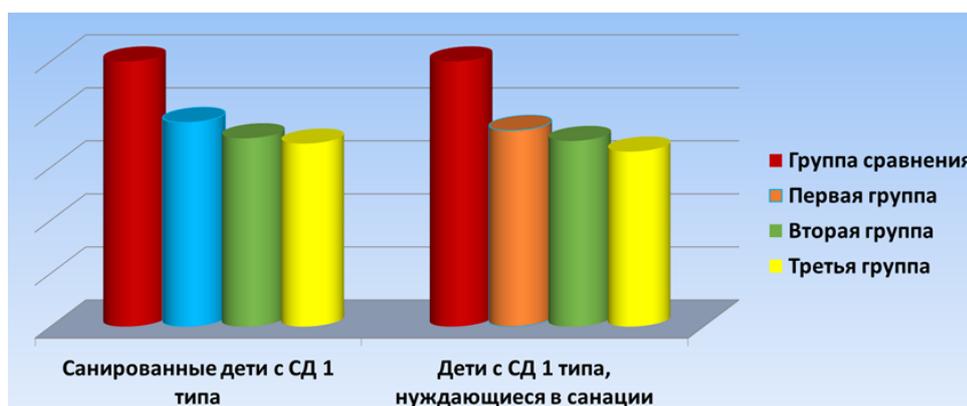


Рисунок 4.19 – Динамика изменения лизоцимной активности в НРЖ у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

По данным научной литературы, изменения в паренхиме околоушных, подчелюстных, малых, подъязычных слюнных желёз воспалительно-дистрофического характера при СД 1 типа, аналогичные изменениям при гипосаливации, служат причиной развития дегенеративно-дистрофических и инфекционных поражений пародонта, а также слизистой оболочки полости рта, определяя бурное течение процесса. Доказано, что эпителиоциты слизистых оболочек являются механическим барьером для антигенов (вирусных, микробных, бактериальных), причём продуцируемый ими секрет ограничивает проникновение микробной флоры. Важно отметить, что к одним из наиболее значимых защитных механизмов с участием ротовой жидкости, относится процесс слущивания эпителиальных клеток. Также, включению иммунных механизмов в процесс лизиса СОПР и тканей пародонта способствует развитие иммуноконфликтной реакции по типу гиперчувствительности замедленного типа. Систематизируя имеющиеся сведения очевидно, что адекватным отображением общего гомеостаза является динамика изменений иммунологических показателей ротовой жидкости, охватывающая идентичный диапазон с иммуноглобулинами сыворотки крови. Результаты исследования иммунологических показателей в НРЖ у детей с СД 1 типа свидетельствуют о разнонаправленной динамике при увеличении стажа эндокринопатии. Так, с увеличением длительности СД 1 типа в НРЖ у санитированных и нуждающихся в санации детей, выявлено

снижение лизоцимной активности, содержания sIgA, IgA при повышении уровня IgM, IgG. Лизоцим, наряду с антибактериальным эффектом, обладает противовоспалительным, муколитическим действием, участвует в процессах заживления и регенерации СОПР, относится к центральным звеньям неспецифической защиты организма и является высокочувствительным иммунологическим показателем. Можно предполагать, что снижение лизоцимной активности в НРЖ у детей с СД 1 типа свидетельствует о существенном сдвиге в системе локального иммунитета на фоне выраженных, необратимых изменений в β -островковых клетках поджелудочной железы. Являющийся одним из главных факторов локальной иммунной защиты IgA, препятствует адгезии микрофлоры к эпителию слизистых оболочек, участвует в нейтрализации вирусов, усиливает фагоцитоз, опсонизирует патогены, подавляет, совместно с лизоцимом, рост бактерий (семейство Enterobacteriaceae), активирует комплемент. Существенное понижение уровня IgA в НРЖ у детей с эндокринопатией связано, по нашему мнению, с усиленным воздействием на макроорганизм антигенов при несостоятельности локального иммунного ответа, причём антигенная стимуляция у нуждающихся в санации детей превышает антигенную нагрузку у санированных пациентов. Увеличение содержания IgG и IgM в НРЖ у детей с СД 1 типа является компенсаторным замещением недостатка sIgA вследствие иммунодефицитного состояния по гуморальному типу. Прирост уровня IgG и IgM в НРЖ у детей с эндокринной патологией является маркером воспалительного процесса, характеризуя неадекватность гуморальной локальной иммунной защиты, обусловленную увеличением качественного, количественного состава микрофлоры (патогенной и условно-патогенной), сенсibilизацией организма к агрессивным микробным факторам, угнетением естественной (нормальной) микрофлоры ротовой полости, а также снижением колонизационной резистентности слизистых оболочек. Обладающий прямым бактерицидным эффектом и блокировкой взаимодействия эпителиоцитов с патогенной, условно-патогенной

микрофлорой, а также антивирусной защитой поверхности СОПР, sIgA поддерживает специфический иммунитет против вирусов и патогенных бактерий, устойчив к деструктивному действию ферментов слюны, участвует в выработке иммунологической памяти и активного иммунитета. Значительное уменьшение содержания sIgA, коррелирующее с понижением IgA в НРЖ у детей с СД 1 типа свидетельствует, по нашему мнению, не только о снижении антимикробной (биоцидной) защитной функции СОПР, но и усилении воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта, создавая предпосылки для образования первичных форм иммунодефицитов. Таким образом, при увеличении длительности и снижении степени компенсации СД 1 типа у детей отмечается усугубление дисбаланса специфических (sIgA, IgA, IgM, IgG) и неспецифических (лизоцим) факторов иммунитета (локального, общего). Выявленный дисбаланс гуморального звена иммунитета у детей с СД 1 типа, протекающий на фоне прогрессирующего увеличения площади деструкции β -островковых клеток, указывает на перенапряжение регуляторно-компенсаторных механизмов, что приводит к нарушению иммунологической реактивности и формированию дисбиотических сдвигов. Дисбаланс гуморального звена иммунитета у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет, особенно у несанированных, проявляющийся на фоне снижения местной противоинойфекционной защиты ротовой полости, обоснованно рассматривать в качестве пускового механизма для развития сопутствующих инфекций органно-системной локализации, протекающих тяжело и усугубляющих течение основной (эндокринной) патологии.

В нашем исследовании, при определении степени сбалансированности местного иммунитета полости рта у детей с различным стажем СД 1 типа изучен уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ), их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНО α RII), и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13). Показатели цитокинового профиля у санированных детей с СД 1 типа в НРЖ представлены в таблице 4.19, на рисунке 4.20.

Таблица 4.19 – Показатели цитокинового профиля ротовой жидкости у санированных детей с СД 1 типа, (пг/мл), (M±m)

Параметры	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=19)	Третья группа (n=23)
ИЛ-1β	27,04±4,23	69,38±9,91*	48,63±7,04*	31,26±5,66*
ИЛ-6	19,67±1,18	45,58±3,07*	37,94±4,25*	23,14±2,38*
ИЛ-6SR	128,76±12,87	184,47±21,48*	168,61±13,57*	139,73±16,19*
ФНОα	4,09±0,94	39,56±8,06*	26,81±5,16*	12,38±2,17*
ФНОαRII	102,38±13,61	76,72±14,41*	83,52±13,74*	97,57±19,33*
ИФН-γ	17,78±4,18	16,87±5,01*	18,14±3,69*	16,23±5,40*
ИЛ-4	12,33±2,72	3,65±1,68*	4,97±1,17*	8,48±2,29*
ИЛ-10	173,24±52,68	54,36±18,94*	116,41±23,70*	151,54±37,62*
ИЛ-13	64,57±26,28	17,81±6,14*	30,09±9,55*	49,63±18,94*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

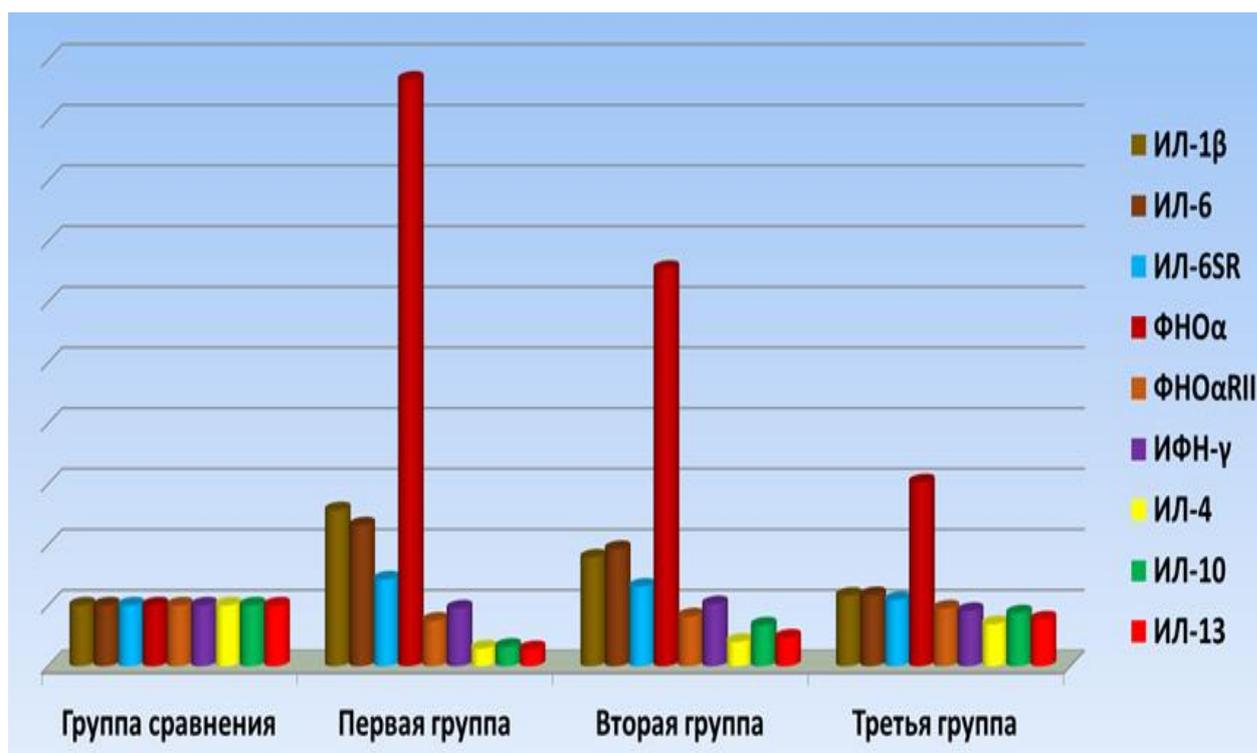


Рисунок 4.20 – Динамика изменения показателей цитокинового профиля ротовой жидкости у санированных детей с СД 1 типа

Показатели цитокинового профиля ротовой жидкости у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлены в таблице 4.20, на рисунке 4.21.

Таблица 4.20 – Показатели цитокинового профиля ротовой жидкости у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, (пг/мл), (M±m)

Параметры	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=24)	Третья группа (n=31)
ИЛ-1β	27,04±4,23	81,24±11,07*	59,72±9,51*	42,33±8,07*
ИЛ-6	19,67±1,18	57,36±5,82*	46,26±3,97*	31,68±3,20*
ИЛ-6SR	128,76±12,87	207,13±25,32*	181,87±22,08*	155,41±19,29*
ФНОα	4,09±0,94	48,74±11,31*	31,05±5,72*	16,13±3,07*
ФНОαRII	102,38±13,61	70,41±11,76*	79,30±14,17*	93,04±18,81*
ИФН-γ	17,78±4,18	19,32±3,61*	20,19±2,45*	18,53±4,34*
ИЛ-4	12,33±2,72	4,46±1,92*	6,09±1,54*	10,22±2,71*
ИЛ-10	173,24±52,68	60,63±17,46*	128,77±28,39*	165,16±44,41*
ИЛ-13	64,57±26,28	19,59±8,03*	36,26±11,27*	58,38±19,75*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателями детей группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

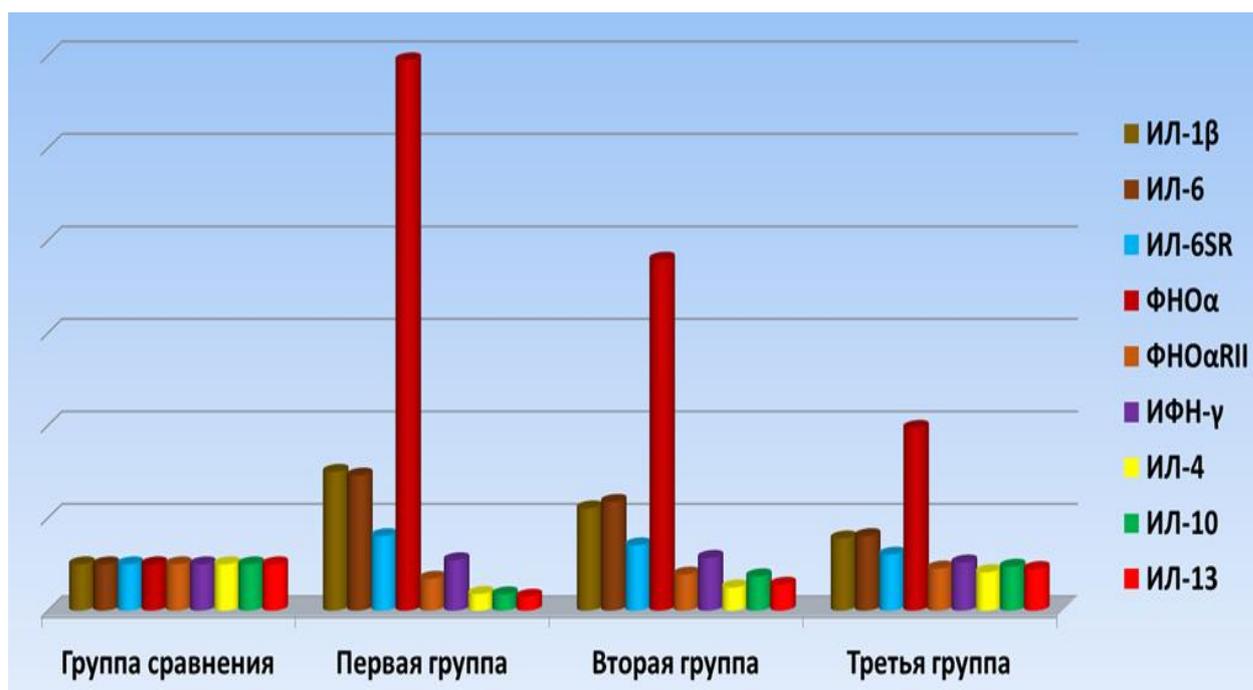


Рисунок 4.21 – Динамика изменения показателей цитокинового профиля ротовой жидкости у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

Опубликованные научные данные свидетельствуют, что в состоянии относительного покоя иммунной системы продукция цитокинов отсутствует. Инициирование синтеза цитокинов, содержащего, с одной стороны, провоспалительные цитокины, с другой – противовоспалительные

медиаторы, возникает при воздействии стимулирующих агентов (антигенов). Цитокиновый каскад является основой развития любого воспалительного процесса, причём исход и характер течения воспаления характеризуется степенью сбалансирования между оппозитными группами. Установлено, что объективным фактором генерализации воспаления является активация секреции цитокинов при увеличении их содержания в биологических жидкостях, причём активированные моноциты и тканевые макрофаги продуцируют как противо-, так и провоспалительные цитокины. Цитокины – растворимые низкомолекулярные секреторные информационные белки, продуцируемые клонами лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, которые обеспечивают кооперацию межклеточных сигналов, и являются основными регуляторами активности иммунной системы. Цитокины относятся к межклеточным медиаторам иммунной системы, а также принимают участие в патологических и физиологических реакциях организма. Специалистами доказано, что обладающие цитотоксическим эффектом по отношению к островковым инсулинпродуцирующим β -клеткам поджелудочной железы провоспалительные цитокины принимают активное участие в инициации и развитии аутоиммунного процесса при СД 1 типа.

Оценка результатов изучения цитокинового профиля НРЖ у детей с СД 1 типа позволяет утверждать, что у детей, нуждающихся в санации ротовой полости, по отношению к санированным пациентам, зафиксировано статистически значимое увеличение локального уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИФН- γ), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), а также рецептора ИЛ-6SR. Исключение составляет рецептор ФНО α RII, содержание которого у санированных детей с СД 1 типа превышает аналогичный уровень пациентов, нуждающихся в санации. По нашему мнению, у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации полости рта, отмечается более выраженная антигенная нагрузка, усиливающая, в сравнении с санированными пациентами с СД 1 типа, активность локальных (общих) иммунных воспалительных реакций.

Провоспалительные цитокины выполняют защитную функцию, т.к. не только привлекают в очаг воспаления эффекторные клетки (макрофаги, нейтрофилы), но и стимулируют их бактерицидную, фагоцитарную активность, а также потенцируют запуск специфического иммунного ответа. Защитная функция провоспалительных цитокинов эффективна только в том случае, если эти медиаторы действуют в очаге воспаления (местно), однако гиперпродукция провоспалительных цитокинов, имеющая системный характер, может привести к развитию дисфункций на тканевом и органном уровне. Анализ результатов исследований содержания провоспалительных саливарных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИФН- γ) и их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНО α RII) у детей с различной продолжительностью СД 1 типа, по отношению к аналогичным показателям детей группы сравнения, выявил разнонаправленную динамику при увеличении стажа эндокринопатии: снижение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , растворимого рецептора ИЛ-6SR при приросте содержания растворимого рецептора ФНО α RII. У детей со стажем СД 1 типа до 1 года, в сравнении со здоровыми детьми, отмечается высокое содержание циркулирующих макрофагальных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), обладающих дистанционным и локальным эффектом. Для детей, находящихся в доклинической стадии СД 1 типа, свойственна гиперпродукция цитокинов, преимущественно первого типа (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), оказывающих ингибирующее действие на продукцию инсулина β -клетками, а также стимулирование экспрессии гена, ответственного за кодирование индуцибельной синтазы оксида азота (NOS₂), приводящей к смерти β -клеток путем апоптоза. Гиперпродукция саливарного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , обладающего способностью активировать остеокласты и усиливать проницаемость и резорбцию костной ткани на ранних стадиях эндокринопатии, обусловлена развитием активных иммунных процессов в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, подтверждая научные сведения о регулирующем действии ИЛ-1 на функцию β -клеток. Усиление образования и повышение уровня саливарного

ИЛ-6 и его растворимого рецептора ИЛ-6SR в НРЖ в ранние фазы СД 1 типа, свидетельствует об усилении антигенной нагрузки, адекватно отображая общее (системное) воспаление в макроорганизме, и создавая, тем самым, предпосылки для хронизации острых и обострения хронических воспалительных процессов в ротовой полости. Повышение секреции ФНО- α и его поступления в циркуляторное русло на начальных стадиях СД 1 типа характеризует ранние стадии деструкции β -клеток, адекватно отражая выраженность аутоиммунных процессов, происходящих в поджелудочной железе. С нашей точки зрения, подъем уровня ФНО- α в НРЖ отображает пик аутоиммунного процесса на ранних стадиях деструкции β -клеток поджелудочной железы, и является прогностическим параметром (предиктором) проявлений клинически диагностированного СД 1 типа.

Прирост содержания слюварного растворимого рецептора ФНО α II типа при увеличении стажа СД 1 типа у детей свидетельствует о снижении биологической активности провоспалительного цитокина ФНО α , полной деструкции β -клеток и стихании аутоиммунного процесса. По нашему мнению, разнонаправленная динамика изменения уровня слюварных растворимых рецепторов (увеличение ФНО α II типа при снижении ИЛ-6SR) при увеличении длительности эндокринопатии, обусловленная дисбалансом уровня растворимых рецепторов и перенапряжением регуляторных механизмов, указывает на снижение провоспалительной активности и уменьшении провоспалительных свойств цитокина ИЛ-6 и ФНО α . У детей с длительностью эндокринопатии более 5 лет, в сравнении с детьми, страдающими СД 1 типа до 1 года, зафиксировано значительное понижение содержания слюварных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , что подтверждает процесс разрушения β -клеток, убывания неспецифического генерализованного воспаления, ослабления активности иммунных воспалительных реакций. Статистически достоверные изменения уровня ИФН- γ в НРЖ у детей с различным стажем СД 1 типа не выявлены.

Противовоспалительные цитокины ограничивают развитие воспаления не только путём подавления синтеза провоспалительных цитокинов, но и за счёт стимулирования продукции рецепторных антагонистов интерлейкинов. У детей на ранних стадиях развития СД 1 типа (стаж эндокринопатии до 1 года) установлено существенное снижение уровня циркулирующего ИЛ-4 в НРЖ, в сравнении со здоровыми детьми с нормогликемией. Повышение содержания слюварного ИЛ-4 при увеличении продолжительности СД 1 типа у детей, по нашему мнению, свидетельствует о выраженной защитной роли данного цитокина в развитии эндокринопатии. Полученные нами данные о защитной функции ИЛ-4 в развитии СД 1 типа подтверждаются данными (Santangelo C., 2001), установившего, что при преинкубации ИЛ-4 с β -клетками островков Лангерганса не развивается апоптоз, инициируемый «комплексом: ИЛ-1 + ФНО- α + ИФН- γ », а также результатами исследований (Steck A.K., 2005), определившего существенный полиморфизм области INS-гена, не относящийся к HLA-региону, который контролирует синтез ИЛ-4. Результаты о снижении содержания слюварного противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на ранних стадиях СД 1 типа у детей согласуются с данными, полученными Rapoport M.J. (1998), Leech N.J. (1999), Marchase R.V. (1999), Mysliwska J. (2005). Прирост уровня ИЛ-10 в НРЖ при увеличении стажа СД 1 типа у детей, с нашей точки зрения, указывает на его антидиабетическое действие, что подтверждается данными экспериментальных исследований Rabinovitch A. (2003), Bonato V. (2005), Chang Y. (2005). У детей со стажем СД 1 типа до 1 года выявлено значительное понижение уровня ИЛ-13 в НРЖ, по отношению к здоровым детям. Повышение уровня ИЛ-13 при увеличении длительности эндокринной патологии, по нашему мнению, объективно отражает активацию клеточно-опосредованного компонента иммунитета в полости рта и доказывает антидиабетическую роль данного противовоспалительного цитокина. Полученные результаты согласуются с данными Steck A.K. (2005), установившего значительное нарушение кодирующих ИЛ-13 генов у детей с

развившимся СД 1 типа, которые локализованы на хромосоме 5q31 и хромосоме 16p1111.2-1-12.1. Таким образом, результаты оценки цитокинового профиля НРЖ у детей с диагнозом «СД 1 типа» демонстрируют диссонанс (дисбаланс) интерлейкинового статуса с преобладанием провоспалительных цитокинов и их рецепторов, дисбиотические нарушения, наличие хронического вялотекущего процесса при системных расстройствах иммунной регуляции. Саливарный цитокиновый дисбаланс потенцирует формирование сдвигов в локальном иммунном ответе слизистых оболочек (метаболическая иммунологическая супрессия, активация гуморального звена иммунитета), которые, в дальнейшем, являются толчком в развитии (прогрессировании) аутоиммунных и воспалительных процессов в ротовой полости. У детей, страдающих СД 1 типа, изменения цитокинового профиля в НРЖ отвечают синдрому воспалительного ответа системного характера. На ранних стадиях развития эндокринопатии отмечается перенапряжение регуляторных механизмов с дисбалансом уровня растворимых рецепторов, потенцирующих реализацию провоспалительных свойств данных цитокинов. Поздние стадии СД 1 типа характеризуются прогрессированием системных нарушений – абсолютным снижением в НРЖ практически всех провоспалительных цитокинов на фоне усугубляющегося дисбаланса их растворимых рецепторов при повышении секреции противовоспалительных цитокинов. Важно отметить, что цитокины выполняют регулируемую функцию в патогенезе СД1 типа: одна группа вызывает функциональное угнетение и гибель β -клеток островков Лангерганса, другая обладает защитным (антидиабетическим) действием. Действие цитокинов осуществляется непосредственно на островковые β -клетки, а также опосредованно, через влияние на различные иммунорегуляторные клетки, которые участвуют в продукции цитотоксических соединений, образовании инсулитов, а также в сохранении иммунного гомеостаза организма.

4.5. Результаты биофизических исследований ротовой жидкости

Специалистами доказано, что ротовая жидкость, как строго структурированная система с определёнными свойствами и постоянством состава, за счёт способности к реминерализации твёрдых тканей зубов, нейтрализации кислот, снижения активности микрофлоры, выполняет ключевую роль в регуляции орального гомеостаза. Ротовая жидкость, как связующий элемент между макроорганизмом и органами ротовой полости, с одной стороны, отображает происходящие на тканевом (органном) уровне изменения, с другой – оказывает непосредственное воздействие на них путём модификации физико-химических параметров, биологических свойств, структурных показателей. Результаты изучения биофизических показателей НРЖ у санированных детей с СД 1 типа представлены в таблице 4.21 и на рисунке 4.22.

Таблица 4.21 – Биофизические показатели ротовой жидкости у санированных детей с СД 1 типа, ($M \pm m$)

Параметры, единицы измерений	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=26)	Вторая группа (n=19)	Третья группа (n=23)
Скорость саливации, (мл/мин)	0,57±0,09	0,48±0,06*	0,41±0,07*	0,31±0,04*
Суточное выделение, (мл)	820,8±31,7	691,2±28,4*	590,4±29,6*	446,4±23,7*
Вязкость, (ед)	2,54±0,17	2,83±0,13*	3,48±0,19*	4,61±0,22*
Тягучесть, (ед)	3,26±0,19	3,07±0,12*	2,63±0,14*	2,12±0,07*
Уровень pH, (ед)	7,02±0,13	6,79±0,08*	6,57±0,11*	6,43±0,06*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

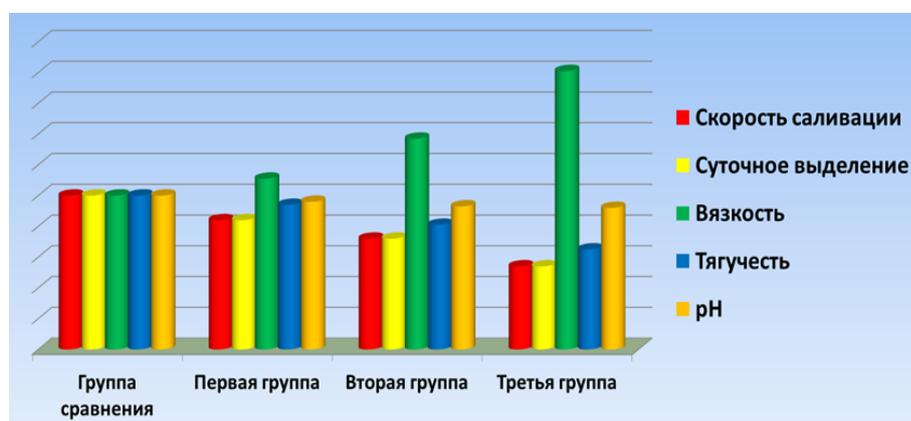


Рисунок 4.22 – Динамика изменения биофизических показателей ротовой жидкости у санированных детей с СД 1 типа

Минерализующая функция ротовой жидкости выполняется только при слабощелочном или нейтральном уровне рН, когда степень насыщения ионами фосфора и кальция является максимальной. Сдвиг рН в сторону ацидоза ($pH < 6,4$) способствует деминерализации эмали в связи с созданием условий для поступления ионов фосфора и кальция в слюну из минерализованных тканей. Важную роль в потенцировании процесса играет развитие ацидофильной микрофлоры, которая ферментирует сахарозу и образует большое количество молочной кислоты.

Результаты изучения биофизических показателей НРЖ у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, представлены в таблице 4.22, на рисунке 4.23.

Таблица 4.22 – Биофизические показатели ротовой жидкости у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, ($M \pm m$)

Параметры, единицы измерений	Группы исследований			
	Группа сравнения (n=37)	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=24)	Третья группа (n=31)
Скорость саливации, (мл/мин)	0,57±0,09	0,49±0,03*	0,38±0,08*	0,32±0,05*
Суточное выделение, (мл)	820,8±31,7	705,6±24,8*	547,2±30,1*	460,8±25,1*
Вязкость, (ед)	2,54±0,17	2,81±0,16*	3,51±0,13*	4,57±0,24*
Тягучесть, (ед)	3,26±0,19	3,05±0,11*	2,66±0,12*	2,09±0,04*
Уровень рН, (ед)	7,02±0,13	6,77±0,05*	6,51±0,14*	6,34±0,09*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

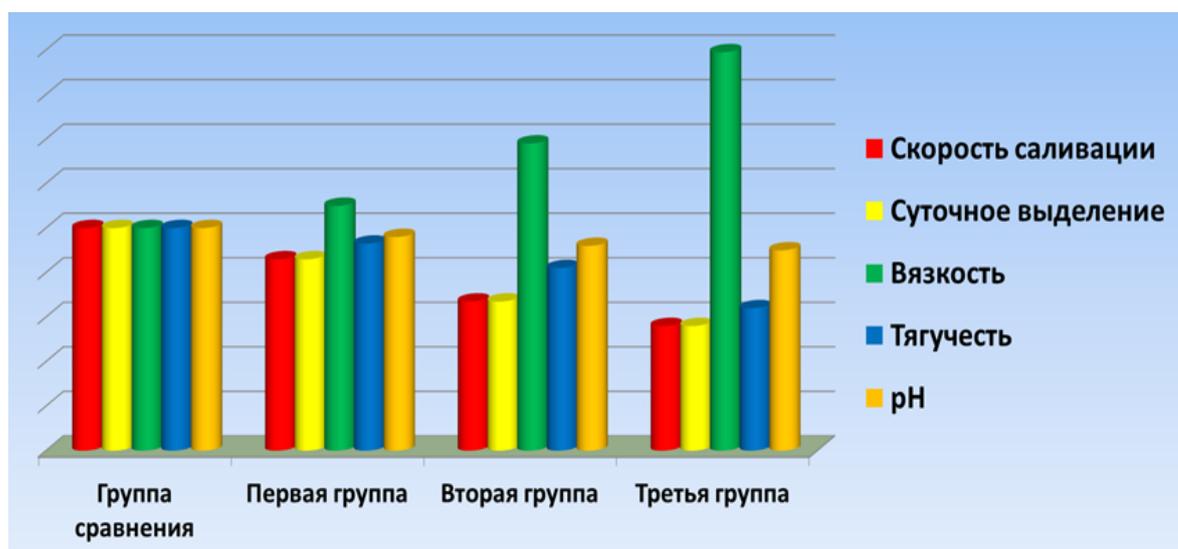


Рисунок 4.23 – Динамика изменения биофизических показателей ротовой жидкости у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации

Результаты изучения биофизических показателей НРЖ у детей с СД 1 типа свидетельствуют о разнонаправленной динамике изменения величин с увеличением длительности эндокринопатии: повышение вязкости при уменьшении тягучести, скорости слюноотделения, сочетающееся со сдвигом уровня рН в сторону ацидоза. У детей со стажем эндокринопатии до года, в сравнении со здоровыми детьми, отмечается не значительное снижение скорости слюноотделения ($14,0 \pm 0,6\%$ - $15,8 \pm 0,9\%$), тягучести ($5,8 \pm 0,3\%$ - $6,4 \pm 0,5\%$), повышение вязкости ($10,6 \pm 0,4\%$ - $11,4 \pm 0,7\%$). Несущественный сдвиг уровня рН ротовой жидкости в сторону ацидоза ($3,3 \pm 0,1\%$ - $3,6 \pm 0,2\%$) на ранних стадиях СД 1 типа доказывает эффективную работу буферных систем, подтверждая исследования специалистов о широких функциональных возможностях слюны, способности слюнных желез к избирательности при ионной проницаемости, а также мобилизацией защитных механизмов. Отсутствие выраженных изменений в состоянии орального гомеостаза в начальную фазу эндокринопатии свидетельствует о сохранении в полости рта саморегуляции минерального обмена, что обеспечивает относительную физиологическую реминерализацию зубной эмали при возникновении кариесогенной ситуации.

У детей с длительностью СД 1 типа от пяти до десяти лет, в сравнении с детьми группы сравнения, установлено выраженное снижение скорости саливации ($43,8 \pm 1,8\%$ - $45,6 \pm 2,1\%$), тягучести ($34,9 \pm 1,6\%$ - $35,9 \pm 1,8\%$), увеличение вязкости ($79,9 \pm 3,6\%$ - $81,5 \pm 3,9\%$). Деструкция инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы и развитие абсолютной инсулиновой недостаточности у детей с длительным стажем СД 1 типа приводит к нарушению функциональной активности слюнных желез, что проявляется в изменении метаболизма, гипосаливации, снижении иммунитета (клеточного, гуморального) в полости рта и эмалевой резистентности к влиянию органических кислот. Аккумуляция в ротовой жидкости углеводов провоцирует, так называемый, «взрыв» метаболических процессов в ротовой полости, что проявляется накоплением кислых

продуктов, активизацией анаэробного гликолиза. Функциональная напряжённость синтетических процессов в слюнных железах, по данным авторов, характеризуется нарушением процессов секреторного образования и снижением ферменто-выделительной функции, а существенный прирост уровня глюкозы нарушает минерализующий потенциал и процессы минерализации твёрдых тканей, ускоряет процессы деминерализации, усиливает активность микробной флоры ротовой полости, способствуя дисбалансу ферментных систем. Значительный сдвигу ровня рН ротовой жидкости в сторону ацидоза ($8,4 \pm 0,3\%$ - $9,7 \pm 0,4\%$) на поздних стадиях эндокринопатии указывает на не эффективную работу буферных систем, истощение функциональных возможностей и защитных механизмов слюны, дисбаланс гомеостатических реакций в ротовой полости.

Гомеостатические регуляторные механизмы наиболее чувствительны к изменениям кислотно-основного равновесия в ротовой полости. Это связано с нарушением электрохимических взаимодействий, определяющих физиологические параметры слюны (структурированность, степень минерализации, скорость ионообменных процессов), ферментативную активность, состав (качественный, количественный) микрофлоры, состояние клеточного (гуморального) иммунитета. У детей на ранних стадиях развития СД 1 типа в фазе компенсации при мобилизации приспособительных механизмов наблюдается сбалансированность гомеостатических реакций в ротовой полости. На поздних стадиях развития СД 1 типа у детей отмечается снижение резервного потенциала с вовлечением механизмов специфической адаптации, которые мобилизуют функциональные возможности организма. Возникновение данного комплекса приводит к перенапряжению адаптационно-регуляторных механизмов, отвечающих за гомеостатическое равновесие, а также к необратимым морфологическим изменениям на клеточном и тканевом уровне.

Специалистами доказано, что уровень *pH* ротовой жидкости (активность ионов водорода) играет ключевую роль в регуляции гомеостаза полости рта.

Нарушение структурных свойств ротовой жидкости, увеличение эмалевой растворимости за счёт уменьшения насыщенности ионами HPO_4^{2-} и Ca^{2+} , отмечается при критическом уровне ($\text{pH}=6,2$), когда слюна представляет собой деминерализующую жидкость. Сбалансированным (оптимальным) для процессов реминерализации (минерализации) эмали зубов является слабощелочное значение pH, при котором ротовая жидкость перенасыщена ионами Ca^{2+} и HPO_4^{2-} . По нашему мнению, падение уровня pH ротовой жидкости (ацидоз) при увеличении стажа СД 1 типа у детей определяется следующими факторами: высокое содержание глюкозы в слюне; нарушение углеводного и транскапиллярного обмена; утилизация азотистых материалов для анаболических реакций, стимулирующих накопление энергии; увеличение микробной кислотопродукции и ацидогенной активности микрофлоры зубного налёта и кариозных полостей; снижение эффективности работы буферных (бикарбонатной, фосфатной) систем слюны. Установленный комплекс усиливает начальный дисбаланс функциональных реакций слюны, которые включены в гомеостатические механизмы ротовой полости, создаёт напряжение адаптационных механизмов, регулирующих кислотно-основное состояние в полости рта, а также снижает структурно-функциональную кислотоустойчивость зубной эмали. Целесообразно отметить, у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, в сравнении с санированными пациентами, из-за более существенного сдвига pH в сторону ацидоза и дисбаланса гомеостатических реакций, выявлено усугубление локальных нарушений в системе орального гомеостаза, причём степень выраженности данных изменений усиливается при увеличении длительности эндокринопатии.

Систематизируя полученные данные, а также результаты исследований других авторов, выявлено формирование при СД 1 типа, так называемого, «замкнутого порочного круга». С одной стороны, возникающие при СД 1 типа иммуно-метаболические расстройства, обусловленные нарушением углеводного обмена и нейроэндокринных механизмов регуляции,

расстройствами электролитного баланса, являются причиной снижения минеральной плотности костной ткани, деструкции твёрдых тканей зубов, изменения биохимических показателей минерального обмена, развития патологии пародонта. С увеличением стажа СД 1 типа у детей отмечается снижение структурно-функциональной резистентности эмали, повышение риска активного кариеса зубов, обеспечивающего прирост интенсивности и распространённости кариозных поражений, а также изменения в структуре заболеваний пародонта, связанные с появлением необратимых (деструктивных) форм (пародонтит). С другой стороны, избыточное накопление токсинов в очагах хронической стоматологической инфекции (множественные кариозные поражения, пародонтальные карманы, минерализованные зубные отложения), микроциркуляторные нарушения в тканях пародонтального комплекса, недостаточность локальной иммунной защиты и фагоцитарной функции, а также снижение колонизационной резистентности к патогенной микробной флоре ротовой полости существенно утяжеляют течение эндокринопатии, повышая, при этом, резистентность к инсулину. Таким образом, целесообразность комплексного подхода в лечении кариозных поражений зубов и заболеваний пародонта при СД 1 типа у детей с использованием легкоусвояемых препаратов кальция в сочетании с витамином D₃, а также лечебно-профилактических комплексов, содержащих минералы, витамины, синбиотики, адаптогены, сорбенты, в виде ополаскивателей, бальзамов, эликсиров, аппликаций, мазей, гелей с выраженным антимикробным, антиоксидантным, противовоспалительным эффектом, позволит значительно облегчить течение эндокринопатии, повысить уровень стоматологического здоровья, снизить риск развития осложнений и рецидивов, улучшить качество жизни детей с эндокринной патологией.

ГЛАВА V

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сахарный диабет 1 типа в детском, подростковом возрасте относится к наиболее сложной и актуальной проблеме медицинской науки, практического здравоохранения и социальной защиты, важность решения которой закреплена международными нормативно-правовыми документами (Сент-Винсентская декларация ВОЗ, 1989; Веймарская инициатива, 1997; резолюция ООН, 2007) [350, 392, 404, 412]. По заключению American Diabetes Association (2017), European Association for the Study of Diabetes (2015), International Expert Committee (2018) СД 1 типа в педиатрии относится к одному из наиболее распространённых эндокринных и метаболических состояний, когда порядка 81,2% случаев эндокринопатии диагностируется в фазы интенсивного роста (4-6 лет, 8-12 лет, пубертатный период) [206, 250, 339, 340, 348, 380]. Специалистами доказано, что отсутствие пожизненной заместительной инсулинотерапии у больных пациентов с СД 1 типа способствует нарушению всех видов метаболизма и, как следствие, летальному исходу [61, 116, 123, 141, 205, 243, 316, 394].

Специфика СД 1 типа в детской популяции заключается в выраженной лабильности течения заболевания, склонности к развитию аутоиммунных реакций, сочетающихся с повышенной реактивностью иммунной системы, а также сложностью достижения и клинико-метаболической компенсации, что приводит к развитию осложнений (цереброваскулярных, сердечно-сосудистых, нефропатий, ретинопатий и т.д.), ранней инвалидизации в социально активном жизненном периоде, сокращению длительности и качества жизни, смертности [62, 204, 238, 242, 263, 291, 312, 314, 349].

Работы отечественных и зарубежных исследователей доказывают, что СД 1 типа у детей диагностируется, в основном, в декомпенсаторную фазу, когда разрушено более 85% инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы. Специалистами установлено, что развивающиеся в

поджелудочной железе патологические процессы, как правило, приводят к сдвигам в системе орального гомеостаза, дисбиотическим расстройствам, органическим и функциональным нарушениям в пародонте, слизистой оболочки полости рта, инициируют процессы деминерализации твёрдых тканей зубов и резорбции костных структур челюстно-лицевой области. Важно отметить, что для заболеваний органов полости рта при СД 1 типа присуще волнообразное течение, выраженные клинические симптомы, высокая интенсивность поражений, значительное число обострений. Морфологические и функциональные нарушения в зубочелюстной системе у больных с СД 1 типа обусловлены сдвигами иммунологического и минерального гомеостаза на клеточном, тканевом, органном, организменном уровнях. Патогенетическим фактором, связывающим хронический воспалительный процесс в островковых β -клетках поджелудочной железы и полости рта, является иммунный и цитокиновый дисбаланс, а также расстройство кальций-фосфорного метаболизма [14, 44, 59, 209, 241,254,361].

Несмотря на большое количество опубликованных работ по данной тематике, целостное представление о состоянии адаптационных механизмов, гомеостатического, метаболического, иммунологического статуса у детей с различным стажем СД 1 типа отсутствует. Не разработан единый методологический подход к ранней диагностике СД 1 типа у детей, а имеющиеся алгоритмы междисциплинарного комплексного взаимодействия в решении данного вопроса требуют дальнейшей доработки. Недостаточно освещены сведения о нарушениях гуморального, клеточного звена иммунитета и функционирующих с ним факторов неспецифической защиты, а также кальций-фосфорного метаболизма в проекции на стоматологический статус детей с эндокринопатией. Исходя из вышперечисленного, важность и актуальность изучения механизмов взаимоотношений между патологией поджелудочной железы и уровнем стоматологического здоровья у детей с различным стажем СД 1 типа очевидна.

Для реализации цели диссертационной работы, которая заключалась в

повышении эффективности диагностики СД 1 типа у детей с различным стажем эндокринопатии путём оценки лабораторных показателей и уровня стоматологического здоровья, выполнены клинические и лабораторно-диагностические исследования.

На этапах выполнения работы проведено комплексное (общеклиническое, иммунологическое, биохимическое, стоматологическое) обследование 143 детей (68 мальчиков, 75 девочек) в возрасте от 7 до 12 лет с диагнозом «СД 1 типа». Стаж эндокринопатии у детей с СД 1 типа составил от пяти месяцев до десяти лет. Пациенты с диагнозом «СД 1 типа», в зависимости от стажа заболевания, разделены на три группы. Первую группу составили 46 детей, имеющих стаж заболевания до года (средняя длительность эндокринопатии – 8 месяцев \pm 3 месяца), вторую группу – 43 ребёнка с длительностью СД 1 типа от одного года до пяти лет (средняя продолжительность эндокринопатии – 3 года 2 месяца \pm 1 год 2 месяца), третью группу – 54 ребёнка, страдающих СД 1 типа от шести до десяти лет (средняя длительность эндокринопатии – 8 лет 7 месяцев \pm 1 год 1 месяц). Диагноз «СД 1 типа» устанавливался по результатам лабораторных исследований (биохимический анализ крови с установлением уровня содержания глюкозы в крови; общий анализ крови; анализ мочи) и общеклинического обследования врача-эндокринолога в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Статистически значимых отличий по половому признаку в группах обследованных детей не выявлено. По результатам стоматологического обследования пациенты каждой группы разделены на две подгруппы: санированные и нуждающиеся в санации.

По результатам сведений амбулаторных карт и опроса родителей больных детей установлено, что 131 ребёнок (91,6% от общего числа детей с диагнозом «СД 1 типа») регулярно осуществлял контроль гликемии, режим питания и диету. Наиболее существенным провоцирующим фактором манифестации среди факторов риска формирования эндокринопатии является вирусная инфекция (37 детей – 25,9% от общего числа больных с СД

1 типа). Среди других триггерных факторов развития СД 1 типа следует выделить стрессовые ситуации (28 детей – 19,6%); употребление коровьего молока в первые месяцы жизни (14 детей – 9,8%); отягощённая семейная наследственность (I степень родства) по СД 1 типа (13 детей – 9,1%). Оставшийся 51 ребёнок (35,6%) с СД 1 типа и его родители не связывали начало эндокринопатии с факторами риска. Отставание в физическом развитии отмечено у 7 (15,2%) детей первой группы; 9 (20,9%) детей второй группы; 17 (31,5%) детей третьей группы. Дефицит массы тела в группах исследования зафиксирован у 19 (41,3%) детей с компенсированной формой СД 1 типа; 6 (13,9%) детей с диагнозом «СД 1 типа» в фазе субкомпенсации; 5 (9,3%) детей с СД 1 типа в декомпенсаторной фазе. Ожирение (избыточный вес) выявлено у 5 (10,9%) больных первой группы; 7 (16,2%) больных второй группы; 12 (22,2%) больных третьей группы.

Из общего числа пациентов первой группы осложнения установлены у 4 (8,6%) пациентов: диабетическая нефропатия (стадия микроальбуминурии) диагностирована у 2 (4,3%) больных, диабетическая ретинопатия – у 2 (4,3%) больных. Без осложнений СД 1 типа протекал у 42 (91,4%) пациентов.

Во второй группе исследований диабетические осложнения отмечены у 31 (72,1%) ребёнка: диабетическая нефропатия (стадия микроальбуминурии) встречается у 14 (32,6%) больных, диабетическая ретинопатия – у 4 (4,7%) больных, диабетическая нейропатия – у 15 (34,9%) больных. Более одного осложнения диагностировано у 6 (13,9%) больных детей. Эндокринопатия не сопровождалась осложнениями у 12 (27,9%) пациентов второй группы. У пациентов второй группы из общего числа осложнений доля диабетической нейропатии составила 47%, доля диабетической нефропатии (стадия микроальбуминурии) – 44%, доля диабетической ретинопатии – 9%.

Диабетические осложнения в третьей группе исследований выявлены у 47 (87,0%) больных детей: диабетическая нефропатия (стадия микроальбуминурии) диагностирована у 21 (38,9%) пациента, диабетическая ретинопатия – у 18 (33,3%) пациентов, диабетическая нейропатия – у 39

(72,2%) пациентов. Сочетанные осложнения установлены у 28 (51,8%) детей. Не выявлено осложнений у 7 (13,0%) пациентов третьей группы. Из общего числа осложнений у пациентов третьей группы доля диабетической нейропатии составила 51%, доля диабетической нефропатии (стадия микроальбуминурии) – 26%, доля диабетической ретинопатии – 23%.

Ранние субъективные признаки эндокринопатии, по данным анамнеза, возникли в период от 2-3 недель до 6-8 месяцев до момента окончательной постановки диагноза. На раннем этапе эндокринопатии жалобы на ухудшение общего состояния предъявляли 134 (93,7%) больных ребёнка, однако 9 (6,3%) детей не наблюдали тех или иных нарушений, а диагноз поставлен врачом-педиатром при профилактическом осмотре. Среди наиболее часто предъявляемых жалоб у детей с СД 1 типа отмечена общая слабость, недомогание, снижение работоспособности, быстрая утомляемость, потеря аппетита, сокращение массы тела ребёнка. Дети с СД 1 типа жаловались полидипсию, частые позывы к мочеиспусканию, халитоз.

Детализация жалоб в челюстно-лицевой области у больных детей с СД 1 типа по степени распространённости позволила установить следующую последовательность: жалобы на кровоточивость дёсен при приёме пищи и чистке зубов предъявляли 138 (96,5%) пациентов; сухость во рту (ксеростомия) и снижение слюноотделения – 126 (88,1%) пациентов; отёк, покраснение дёсен – 122 (85,3%) пациента; изменение внешнего вида углов рта и красной каймы губ – 91 (63,6%) пациент; неприятный запах изо рта – 41 (28,7%) пациент; нарушение обоняния и вкусовых ощущений – 14 (9,8%) пациентов; онемение в области языка – 11 (7,7%) пациентов. Следует отметить, что у детей с СД 1 типа, имеющих небольшой стаж заболевания, выраженность клинических проявлений превышает аналогичные показатели детей с длительным стажем эндокринопатии. Данный факт обусловлен тем, что большинство исследуемых детей с впервые выявленным СД 1 типа госпитализированы в состоянии выраженной декомпенсации, которая сопровождается абсолютным дефицитом инсулина (кетоацидоз).

При оценке распространённости стоматологических заболеваний у детей исследуемых групп установлено, что у детей с СД 1 типа при увеличении стажа заболевания выявлена тенденция перехода воспалительных форм поражения пародонта к поражениям воспалительно-деструктивного характера, сочетающаяся с приростом распространённости кариозных поражений зубов (рисунок 5.1).

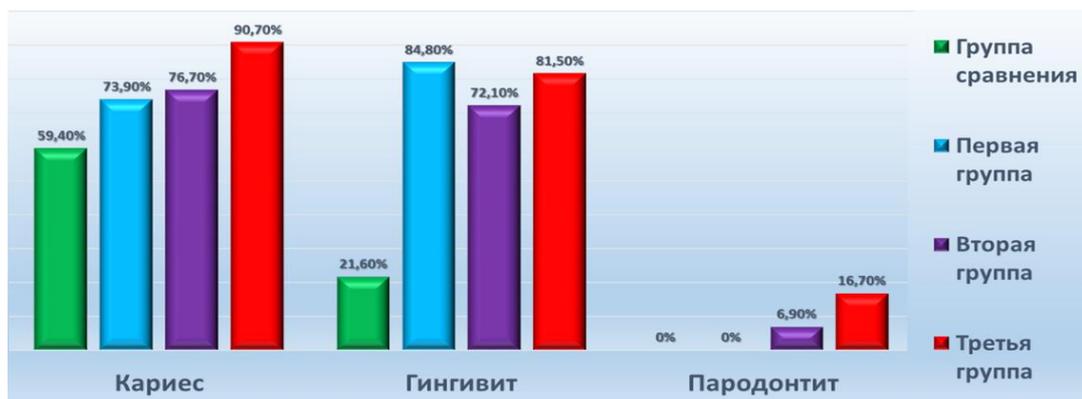


Рисунок 5.1– Распространённость стоматологических заболеваний у детей исследуемых групп, (%)

Анализ индексной оценки уровня гигиены полости рта у детей с СД 1 типа выявил, что при увеличении длительности эндокринной патологии отмечается несущественное ухудшение гигиенического состояния ротовой полости, причём статистически достоверные отличия в структуре уровня гигиены не установлены (рисунок 5.2).

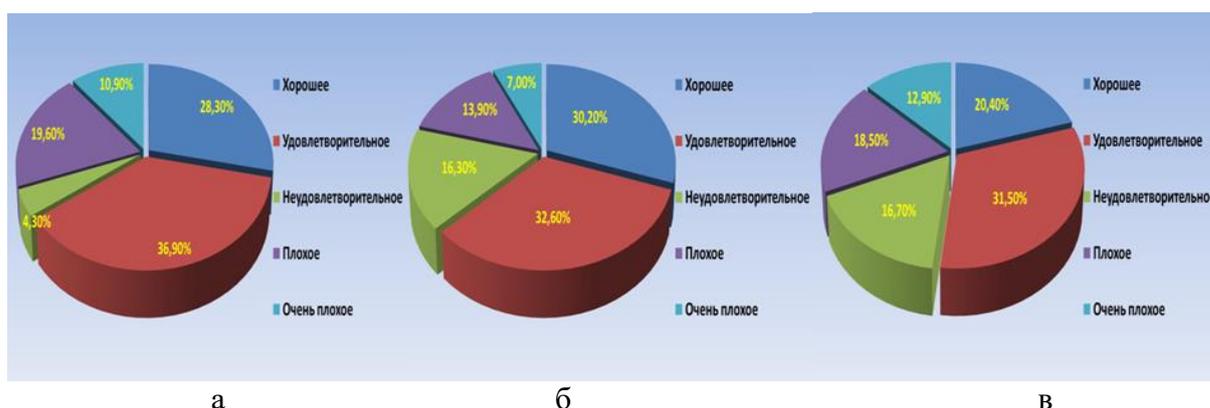


Рисунок 5.2 – Структура гигиенического состояния полости рта у детей с СД 1 типа: первой группы (а), второй группы (б), третьей группы (в)

Так, «удовлетворительный» уровень гигиены у пациентов первой (ИГ=1,74±0,27; ОНІ-S=1,28±0,36) и второй (ИГ=1,91±0,33; ОНІ-S=1,43±0,54)

групп изменился на «неудовлетворительный» уровень ($ИГ=2,27\pm0,39$; $ОНП-S=1,87\pm0,74$) у пациентов третьей группы, причём «неудовлетворительное» гигиеническое состояние полости рта у нуждающихся в санации детей с СД 1 типа встречается значительно чаще, чем у санированных детей с эндокринопатией, не зависимо от стадии (длительности) заболевания.

Систематизация данных оценки показателей кариозных поражений и кислотоустойчивости эмали в исследуемых группах свидетельствует, что с увеличением стажа и степени тяжести СД 1 типа у детей зафиксирован прирост интенсивности кариеса (рисунок 5.3), превышение числа кариозных зубов над пломбированными при снижении структурно-функциональной эмалевой резистентности (рисунок 5.4).

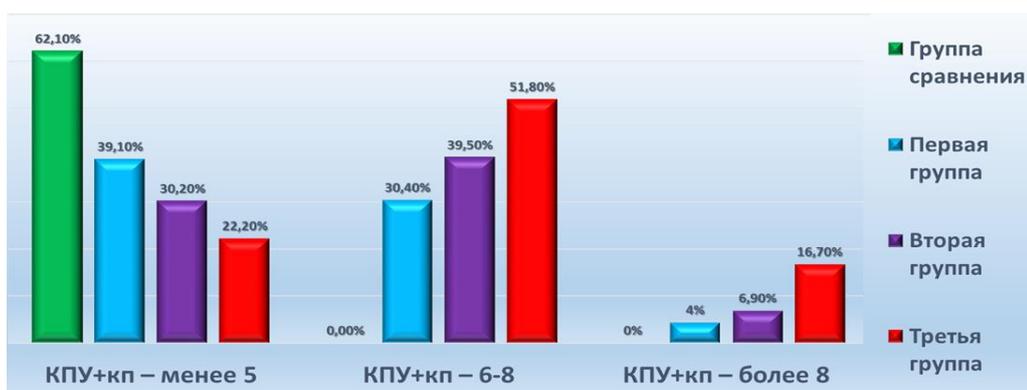


Рисунок 5.3 – Интенсивность кариеса у детей исследуемых групп, (индекс КПУ+кп)

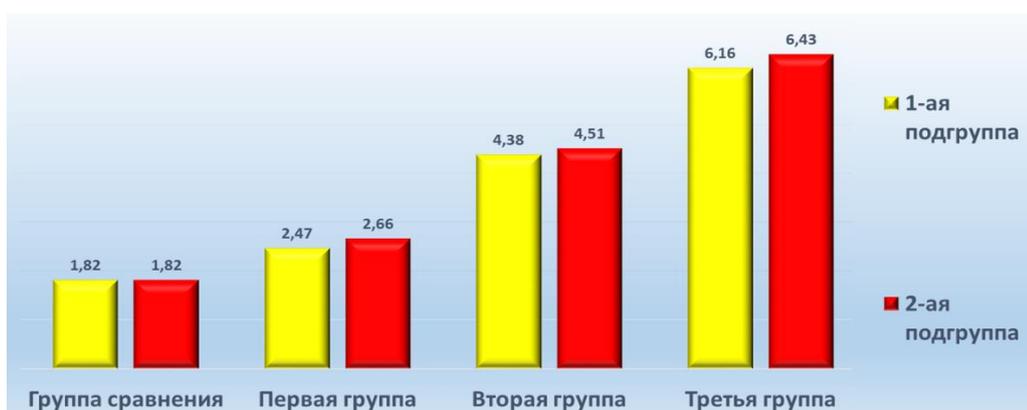


Рисунок 5.4 – Кислотоустойчивость эмали у детей исследуемых групп, (ТЭP тест)

У здоровых детей и детей со стажем СД 1 типа до года (индекс КПУ+кп по группе $1,8\pm0,6$ и $2,6\pm0,9$; ТЭP-тест – $1,82\pm0,09$ и $2,56\pm0,12$ соответственно) выявлена «низкая» интенсивность кариозного процесса при «высокой»

кислотостойкости эмали. Дети, страдающие СД 1 типа от 1 года до 5 лет (индекс КПУ+кп по группе $4,3 \pm 0,7$; ТЭР-тест – $4,44 \pm 0,21$), имеют «среднюю» интенсивность кариозного процесса, которая сочетается с «умеренной» кислотостойкостью эмали. У детей со стажем СД 1 типа от 5 до 10 лет (индекс КПУ+кп по группе $6,7 \pm 1,2$; ТЭР-тест – $6,29 \pm 0,33$) установлена «высокая» интенсивность кариозного процесса при «низкой» эмалевой кислотостойкости. Важно отметить, что у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, кислотоустойчивость эмали (ТЭР-тест) ниже, чем у санированных детей с СД 1 типа, не зависимо от стажа эндокринопатии. В ходе исследования выявлено, что у детей ранние стадии развития СД 1 типа характеризуются компенсированной, субкомпенсированной формами течения кариозного процесса, повышением эмалевой проницаемости, за счёт снижения образования фторопатитов, незначительным преобладанием в твёрдых тканях зубов деминерализации над процессами реминерализации. Клинические закономерности, обусловленные возможностью саморегуляции минерального обмена в ротовой полости на фоне компенсации кариозного процесса, подтверждают сохранение физиологических процессов реминерализации эмали у детей с малым стажем заболевания. Превышение числа пломбированных зубов над кариозными, в структуре индекса интенсивности кариеса (КПУ+кп) у детей первой и второй групп, также доказывает относительно благополучную ситуацию. У детей со стажем СД 1 типа более 5 лет и декомпенсацией углеводного обмена, отмечается декомпенсированная форма кариозных поражений, низкая структурно-функциональная эмалевая резистентность при выраженных процессах деминерализации твёрдых тканей. Незначительная эмалевая кислотостойкость у детей третьей группы не имеет возможности противостоять комплексу кариесогенных факторов: тотальному поражению инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы; частой метаболической декомпенсацией; гипосаливацией; обильному отложению минерализованного зубного налета; транзитному обновлению ротовой

полости и агрессивным характером патогенной и условно-патогенной микрофлоры; снижением минерализующего потенциала ротовой жидкости; недостаточным уровнем оказания стоматологической помощи.

Результаты изучения пародонтологического статуса у детей с СД 1 типа выявили высокую частоту воспалительных изменений в пародонте. Анализ показателей пародонтальных индексов (ИК (Н.Р. Muhlemann, 1971); РМА (Parma С., 1960); РI (Russel, 1956); СРITN (ВОЗ, 1989)) свидетельствует, что интенсивность воспаления и тяжесть поражения тканей пародонтального комплекса существенно ниже у санированных детей (рисунок 5.5) в сравнении с детьми, нуждающимися в санации (рисунок 5.6).

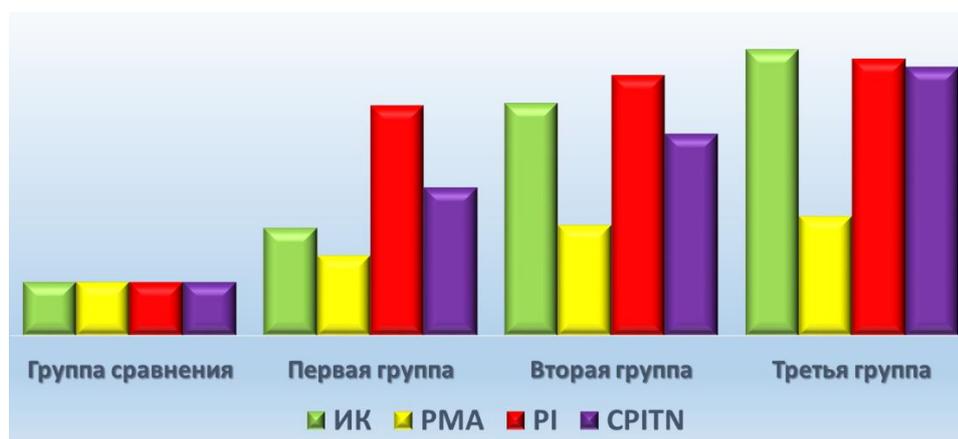


Рисунок 5.5 – Динамика изменения индексных показателей состояния тканей пародонта у санированных детей с СД 1 типа, (%)



Рисунок 5.6 – Динамика изменения индексных показателей состояния тканей пародонта у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, (%)

У детей со стажем СД 1 типа менее года патология пародонта встречается у 39 (84,8%) человек, интактный пародонт – у 7 (15,2%) человек.

Соотношения детей с интактным пародонтом к числу лиц с пародонтопатиями составили: в 1-ой подгруппе – 1/4,2; во 2-ой подгруппе – 1/9,0. Структура патологии пародонта у детей со стажем эндокринопатии до года распределилась таким образом, что у санированных пациентов хронический катаральный гингивит (65,4%) встречался в 4,2 раза чаще, чем гипертрофический гингивит (15,4%), а у детей, нуждающихся в санации, встречаемость хронического катарального гингивита (65,0%) превышала аналогичные показатели гипертрофического гингивита (25,0%) в 2,6 раза.

Заболеваемость тканей пародонта у детей с СД 1 типа, имеющим стаж заболевания от года до пяти лет, наблюдается у 34 (79,1%) человек, здоровый пародонт – у 9 (20,9%) человек. Соотношения детей с интактным пародонтом к количеству детей с пародонтопатиями составляют: в 1-ой подгруппе – 1/2,8; во 2-ой подгруппе – 1/5,0. У детей с длительностью СД 1 типа от года до пяти лет структура патологии пародонта распределилась таким образом, что хронический катаральный гингивит (47,4%) у санированных пациентов отмечался в 2,2 раза чаще, чем гипертрофический гингивит (21,0%), а встречаемость хронического катарального гингивита (50,0%) у детей, нуждающихся в санации, превышала аналогичные показатели гипертрофического гингивита (25,0%) в 2,0 раза. Обращает на себя внимание то, что у детей второй группы выявлено наличие более тяжёлых поражений пародонта (хронический локализованный пародонтит), которые отмечались у одного ребёнка (5,3%) 1-ой подгруппы, и у двух – (8,2%) 2-ой подгруппы.

У детей со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет пародонтопатии отмечаются у 53 (98,1%) человек, здоровый пародонт – у 1 (1,9%) человека, при этом интактный пародонт диагностирован у пациента с санированной полостью рта. У детей третьей группы структура заболеваний пародонта распределилась таким образом, что у санированных пациентов хронический катаральный гингивит (52,2%) выявлялся в 1,7 раза чаще гипертрофического гингивита (30,5%), а встречаемость хронического катарального гингивита (45,3%) у детей, нуждающихся в санации, превышала аналогичные

показатели гипертрофического гингивита (35,5%) в 1,3 раза. Из общего числа детей третьей группы, число пациентов с гингивитами, в сравнении с детьми первой группы, уменьшилось с 84,8% до 81,5%, а по отношению к детям второй группы – увеличилось с 72,1% до 81,5%. В группе детей со стажем СД 1 типа от пяти до десяти лет, численность пациентов с хроническим пародонтитом, по отношению к аналогичным показателям детей второй группы, увеличилась с 6,9% до 16,7%. Число больных с хроническим локализованным пародонтитом увеличилось в 1,6 раза (с 6,9% до 11,1%), при этом именно у 5,6% детей третьей группы диагностирован хронический генерализованный пародонтит.

На основании полученных данных оценки уровня стоматологического здоровья пациентов исследуемых групп установлено, что у детей с СД 1 типа, в сравнении со здоровыми детьми, отмечается статистически значимый прирост всех индексных величин (ИГ, ОНI-S, КПУ+кп, ТЭР-тест, ИК, РМА, PI, CPITN). Неудовлетворительный уровень гигиены полости рта у детей основной группы не зависит от стажа СД 1 типа, а обусловлен, с одной стороны, отсутствием мотивированного контроля за образованием зубного налёта, с другой – невозможностью адекватной индивидуальной гигиены в связи с ухудшением соматического состояния и болезненными ощущениями у ребёнка в полости рта при проведении гигиенических процедур. Интенсивное образование мягких зубных отложений у детей с СД 1 типа связано с высоким уровнем глюкозы в ротовой жидкости, а усиленному формированию минерализованных зубных отложений способствует сокращение щелочных резервов организма.

Полученные результаты клинических исследований убедительно доказывают, что увеличение длительности и степени тяжести СД 1 типа у детей напрямую коррелирует с ухудшением состояния тканей пародонта. В структуре пародонтопатий у детей второй и третьей групп отмечается переход обратимых форм к необратимым, сопровождающихся потерей зубодесневого прикрепления. Наличие необратимых, воспалительно-

деструктивных изменений на фоне хорошего уровня гигиены, указывает на ключевую роль эндокринной патологии в увеличении частоты и тяжести морфологических, функциональных изменений в тканях пародонтального комплекса. Следует отметить, что при нарушении углеводного обмена на фоне СД 1 типа ротовая полость принимает непосредственное участие в общем патологическом механизме, а морфологические изменения возникают до постановки основного диагноза. Полученные данные подтверждаются работами Леонтьева В.К. (1998), который определил СД 1 типа у детей как фактор, не только провоцирующий развитие патологии пародонта, но и усугубляющий течение уже имеющегося воспалительного процесса.

Анализ степени метаболической компенсации у детей с различным стажем СД 1 типа свидетельствует о разнонаправленной динамике изменения показателей при увеличении длительности заболевания: повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии, снижение содержания С-пептида. Выраженная гипергликемия (ключевой признак диабета и основной показатель контроля компенсации) при существенном суточном колебании уровня глюкозы в крови, выявлена у всех детей с СД 1 типа. Прирост уровня гликемии, по отношению к здоровым детям, у детей со стажем СД 1 типа до года составил $185,8 \pm 7,9\%$, со стажем от года до пяти лет – $210,3 \pm 9,1\%$, со стажем от пяти до десяти лет – $210,9 \pm 9,7\%$. Доказано, что HbA1c объективно отражает состояние углеводного обмена за последние два-три месяца, являясь показателем метаболического контроля, а наличие прямой корреляционной связи между уровнем гликемии содержанием HbA1c в крови позволяет определить не только степень, но и длительность компенсации СД 1 типа. Прирост содержания HbA1c, в сравнении со здоровыми детьми, у детей со стажем СД 1 типа до года составил $48,1 \pm 2,7\%$, со стажем от года до пяти лет – $76,6 \pm 3,4\%$, со стажем свыше пяти лет – $92,1 \pm 4,6\%$. Существенный прирост уровня HbA1c у детей с СД 1 типа, имеющих стаж заболевания более двух лет, указывает на более выраженную декомпенсацию углеводного обмена у пациентов данных групп.

Уровень продукции С-пептида определяет не только остаточную секрецию инсулина (функциональное состояние поджелудочной железы), но и степень метаболической компенсации. Результаты исследований крови показали, что у детей с СД 1 типа в сравнении со здоровыми детьми, существенно понижена не только базальная, но и стимулированная секреция С-пептида. Так, у детей первой группы уровень базального С-пептида сократился в $3,6 \pm 0,2$ раза, стимулированного – в $4,4 \pm 0,3$ раза, что указывает на остаточную секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. У детей второй группы также зафиксировано существенное падение уровня С-пептида: базального – в $11,3 \pm 0,6$ раза, стимулированного – в $17,2 \pm 0,9$ раза. Прирост стимулированного С-пептида, в сравнении с базальным, на $49,4 \pm 2,2\%$ у данных пациентов, подтверждает минимальную секрецию гормона и относительную инсулиновую недостаточность. Значительное сокращение уровня базального (в $30,1 \pm 1,3$ раза) и стимулированного (в $62,2 \pm 2,9$ раза) С-пептида при отсутствии достоверного прироста, стимулированного С-пептида, в сравнении с базальным, у детей третьей группы, указывает на абсолютную недостаточность инсулинпродуцирующих β -клеток. Полученные данные свидетельствуют, что с увеличением стажа СД 1 типа и сокращением секреторной способности β -клеток, прогрессирует абсолютная инсулиновая недостаточность, проявляющаяся подавлением секреции С-пептида. Важно отметить, что у длительно болеющих детей, получающих адекватную заместительную терапию, достижение полной компенсации углеводного обмена отсутствует, но возрастает вероятность осложнений. Кроме того, введение высоких доз инсулина пациентам третьей группы увеличивает уровень HbA_{1c}, что доказывает метаболическую декомпенсацию углеводного обмена у данной категории больных.

Результаты исследования гемограмм у детей с СД 1 типа позволяют утверждать, что на фоне развития диабетического кетоацидоза у пациентов первой группы отмечается стрессорный лейкоцитоз, когда уровень лейкоцитов превышает показатели здоровых лиц в 1,5-1,6 раза. У пациентов

второй группы, в сравнении со здоровыми детьми, содержание лейкоцитов повышается в 1,1-1,2 раза, у пациентов третьей группы уровень лейкоцитов снижается в 1,1-1,2 раза. Нами установлено, что наибольшие отклонения от физиологической нормы фиксируются у детей, нуждающихся в санации ротовой полости, подтверждая данные о существенном напряжении иммунорегуляторных механизмов у пациентов с очагами одонтогенной хронической инфекции. Кроме того, возникающая при длительном стаже СД 1 типа гиперкетонемия и гипергликемия снижает уровень лейкоцитов, нарушая, при этом, их фагоцитарную и хемотаксическую функцию.

Максимальное увеличение абсолютного числа нейтрофилов у детей первой группы по отношению к здоровым пациентам (в 1,7-1,9 раза), а также к пациентам с большим стажем СД 1 типа, также является следствием диабетического кетоацидоза. Значительное снижение экспрессирующих маркеры апоптоза нейтрофильных гранулоцитов у детей третьей группы оказывает влияние на их дезинтоксикационные, эмиграционные и адгезивные свойства, что затрудняет выработку противомикробных веществ, а также киллинг и переваривание чужеродных тел. Пик уровня абсолютного числа лимфоцитов у пациентов первой (1,1-1,2 раза) и второй (1,1раза) групп, в сравнении со значениями здоровых детей, связан с наличием активной фазы иммунного воспаления, и обусловлен выработкой антител для нейтрализации чужеродных вирусов и бактерий. Таким образом, анализ гемограмм детей с СД 1 типа показал, что на ранних стадиях заболевания отмечается пиковое содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов свидетельствующее о диабетическом кетоацидозе и активном иммунном воспалении. У детей со стажем СД 1 типа более пяти лет выявляется функциональное истощение фагоцитирующих клеток, что потенцирует снижение резистентности с риском развития бактериальных осложнений и инфекционных заболеваний.

Согласно данным научной литературы, костной ткани принадлежит одно из ключевых позиций в системе фосфорно-кальциевого гомеостаза и кальций-регулирующих механизмов, причём процессы ремоделирования-

деминерализации непосредственно связаны с обменом кальция. Поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза, обеспечивающего сбалансированность процессов резорбции и образования костной ткани, достигается с помощью многоуровневых физиологических систем, включающих в себя исполнительные и регулирующие структуры, которые, с помощью нейрогуморальных механизмов, тесно взаимодействуют между собой. Анализ результатов изучения сывороточных показателей фосфорно-кальциевого метаболизма у детей с СД 1 типа выявил разнонаправленную динамику изменений при увеличении стажа эндокринопатии. С увеличением стажа СД 1 типа в сыворотке крови у пациентов 1-ой (санированные) и 2-ой (нуждающиеся в санации) подгрупп установлено снижение содержания кальция (общего, ионизированного) ниже референсных величин, при этом уровень P находится в пределах физиологических значений. С увеличением длительности СД 1 типа у детей зафиксирован прирост соотношений $Ca_{\text{общий}}/P$ и Ca^{2+}/P , однако уровень соотношения $Ca_{\text{общий}}/P$ находится в референсных интервалах, а Ca^{2+}/P – превышает нормативные параметры, коррелируя с выраженностью метаболических нарушений. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей о том, что убыль $Ca_{\text{общий}}$ и Ca^{2+} в крови при увеличении стажа СД 1 типа обусловлена усилением деминерализации, нарушением синтеза неколлагеновых белков и коллагена, потенцируя снижение минеральной плотности костной ткани.

Прирост активности ЩФ, как маркера образования костной ткани и индикатора костного метаболизма, у детей первой группы до наибольших пороговых величин указывает на усиление скорости ремоделирования костной ткани. Снижение активности ЩФ до минимальных пороговых значений на поздних стадиях развития СД 1 типа у детей свидетельствует о снижении костеобразования и превалирования процессов костной резорбции. По уровню активности ЩФ у пациентов с различным стажем СД 1 типа, нуждающихся в санации, сдвиг процессов в сторону ремоделирования и деминерализации, в сравнении с санированными, наиболее выражен.

Наиболее значимыми факторами регуляции метаболической активности остеобластов и одонтобластов являются ПТГ, остеокальцин и кальцитонин. Наличие сбалансированности механизмов гормональной регуляции на ранних стадиях СД 1 типа у детей подтверждает соответствие уровня ПТГ и кальцитонина параметрам здоровых детей. Прирост уровня ПТГ у детей второй группы является компенсаторным, и направленным на сохранение оптимального уровня кальция в крови за счёт торможения экскреции кальция с мочой и стимуляции активности остеокластов. На поздних стадиях СД 1 типа снижение уровня ПТГ обусловлено недостаточной ответной реакцией ПТГ на гипокальциемию. Резкий подъём уровня кальцитонина, как функционального антагониста ПТГ, у детей третьей группы, необходимо рассматривать не только как суммарный результат дискоординации механизмов костного ремоделирования, но и как компенсаторную реакцию, направленную на снижение резорбции костной ткани.

Прогрессивное нарастание β -Cross Laps, коррелирующее с повышением уровня маркера костеобразования остеокальцина у детей первой, второй групп является результатом усиления костного ремоделирования и минерализации, сочетающегося с активизацией костной резорбции, подъёма метаболической активности остеобластов и одонтобластов, потенцирования скорости образования «незрелой» костной ткани, увеличения деградации коллагена I типа. Снижение β -Cross Laps, сопровождающееся понижением уровня остеокальцина у детей третьей группы, указывает на активизацию деструктивных процессов во внеклеточном матриксе, сокращение интенсивности костного метаболизма, преобладание процессов резорбции над процессами костеобразования, дефиците формирования «молодой» костной ткани, сочетающимся с нарушением процессов оссификации. Уменьшение уровня кальциферола у детей с СД 1 типа на ранних стадиях заболевания в пределах референсных величин подтверждает наличие «напряжений» в механизмах поддержания кальций-фосфорного и костного метаболизма. Снижение уровня кальциферола на поздних стадиях СД 1 типа

до минимальных пороговых величин потенцирует нарушение процессов всасывания кальция в кишечнике, увеличивая, тем самым, активность остеокластов и подъём уровня ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз). Полученные результаты позволяют утверждать, что у всех детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации полости рта, активность процессов резорбции, деминерализации костной ткани и твёрдых тканей зубов, в сравнении с санированными пациентами, наиболее выраженная.

Ключевым патогенетическим механизмом, нарушающим метаболизм костной ткани при СД 1 типа, является инсулиновая недостаточность. Учёными доказано прямое стимулирующее действие инсулина на синтез гиалуроната и коллагена, анаболическое влияние на процессы кальций-фосфорного метаболизма в кости, потенцирование биосинтеза белков, транспорта аминокислот, роста клеток в различных тканях. Обоснована роль инсулина в дифференцировке остеобластов, пролонгировании всасывания кальция в кишечнике с усилением включения в костную ткань. Абсолютный дефицит инсулина у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет подавляет активность остеобластов, снижает продукцию остеобластами коллагена, необходимого для формирования и минерализации костного матрикса, потенцирует метаболический ацидоз, повышающий активность остеокластов, создавая предпосылки для развития диабетической остеопении.

Результаты научных исследований убедительно доказывают, что гипергликемия при СД 1 типа ослабляет работу иммунокомпетентных клеток путём изменения конформационно-зависимых связей рецепторного аппарата, при этом данные о состоянии гуморального, клеточного звеньев иммунитета, а также цитокинового статуса единичны и не имеют системного характера.

Особенностью дебюта СД 1 типа является максимальная активность иммунного воспаления, проявляющаяся развитием воспалительного процесса в β -клетках поджелудочной железы, а также иммуновоспалительных системных реакциях. У детей со стажем СД 1 типа до года, иммунный ответ выражается согласованной работой всех составляющих гуморального звена

(гиперпродукция IgA, IgM, IgG и увеличение абсолютного, относительного уровня CD20⁺-клеток). По отношению к здоровым детям, прирост абсолютного числа CD20⁺-клеток составил 1,9 раза (санитированные) -2,2 раза (нуждающиеся в санации), IgA – 1,5-1,6 раза, IgM – 1,9-2,0 раза, IgG – 1,2-1,3 раза соответственно. У детей со стажем СД 1 типа от года до пяти лет, в сравнении с данными детей первой группы, установлена разнонаправленная динамика: сокращение абсолютного уровня CD20⁺-лимфоцитов (1,6-1,4 раза), IgA (1,4-1,3 раза), IgM (1,6-1,5 раза), при увеличении уровня IgG (1,3-1,4 раза соответственно). У пациентов первой, второй групп иммунные нарушения являются устойчивыми, а нарушения баланса между процессами воспаления и репарации сочетаются с высокой активностью воспалительных реакций. У детей третьей группы, в сравнении с показателями гуморального иммунитета пациентов второй группы, выявлено снижение всех показателей: абсолютного уровня CD20⁺-клеток (1,4-1,9 раза), IgA (1,8-2,2 раза), IgM (1,1-1,3 раза), IgG (1,4-1,6 раза соответственно). В данной категории снижение показателей гуморального иммунитета обусловлено отсутствием антигенной стимуляции из-за исчезновения аутоантигенов инсулинпродуцирующих клеток. Наиболее существенные отклонения от референсных интервалов детей, нуждающихся в санации, указывают на более высокую интенсивность иммунных реакций у детей с одонтогенной инфекцией.

Исходя из того, что дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов и нарушения иммунологической толерантности, возникающие при СД 1 типа, приводят к деструкции инсулинпродуцирующих клеток, нами изучен субпопуляционный состав клеточного иммунитета в сыворотке крови у детей с разным стажем эндокринопатии. Статистически достоверное повышение абсолютного уровня CD3⁺-лимфоцитов отмечается у детей с малым стажем заболевания (первой, второй групп), в сравнении со здоровыми пациентами. У детей третьей группы наблюдается снижение уровня CD3⁺ клеток, что указывает на нарушения их созревании или апоптоз, вызванный усилением их функциональной активности. Статистически значимый подъём уровня

CD4⁺клеток, по отношению к здоровым пациентам, наблюдается у детей первой, второй групп. Сокращение абсолютного числа CD4⁺ клеток у детей третьей группы, относительно контрольных величин, обусловлено умеренной миграцией CD4⁺ клеток в очаги аутоиммунного воспаления и угнетением активности иммунного ответа на фоне торпидного течения процесса. Зафиксированное у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет сокращение абсолютного уровня CD8⁺-лимфоцитов доказывает участие данной субпопуляции в этиологии инсулита, а также подавление супрессивных механизмов на поздних стадиях развития эндокринопатии. Увеличение абсолютного содержания CD25⁺ клеток у детей первой, второй групп, по отношению к здоровым пациентам, связано с гиперактивностью клеточного звена иммунитета (усиление антителообразования и цитотоксичности), а также увеличением способности данной субпопуляции к пролиферации и дифференцировке. Сокращение уровня CD25⁺ клеток у детей третьей группы, в сравнении с пациентами группы сравнения, доказывает несостоятельность клеточного иммунитета и нарушение сбалансированности иммунного гомеостаза у детей с длительным стажем заболевания. Подъем величины ИРИ у детей со стажем СД 1 типа до года, в сравнении со здоровыми детьми, в 1,7-1,8 раза обусловлен высокой активностью иммунного воспаления в разгар клинических проявлений. Снижение показателя ИРИ у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет в 1,2-1,3 раза, по отношению к здоровым детям, свидетельствует о неадекватности иммунного ответа в фазе стихания клинических проявлений. Данные о нарушениях клеточного, гуморального звеньев иммунитета у детей, страдающих СД 1 типа более пяти лет, согласуются с опубликованными результатами других специалистов, установивших наличие иммунодепрессии при длительном течении СД 1 типа. Данное состояние, из-за снижения числа иммунокомпетентных клеток, является следствием метаболических расстройств на фоне декомпенсации углеводного обмена, снижения степени утилизации глюкозы, нарушения структуры и функций мембранных и секретируемых белков.

Научные данные свидетельствуют, что обладающие цитотоксическим эффектом на инсулинпродуцирующие β -клетки провоспалительные цитокины при СД 1 типа принимают активное участие в развитии аутоиммунного процесса, поэтому для изучения активности иммунной воспалительной реакции нами изучен уровень про- и противовоспалительных цитокинов у детей с различным стажем заболевания. С увеличением стажа заболевания был установлен дисбаланс цитокинового спектра: снижение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α при приросте содержания ИЛ-4, ИЛ-10. Значительный подъём уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α (в $8,5 \pm 0,4$ - $12,1 \pm 0,7$ раз) и сокращение ИЛ-4, ИЛ-10 (в $12,1 \pm 0,8$ - $22,1 \pm 1,3$ раз) на ранних стадиях заболевания указывает на существенную антигенную нагрузку и «острую» фазу иммунного воспаления, подтверждая роль провоспалительных цитокинов, как маркеров тканевого повреждения с преобладанием ауто-, и паракринных эффектов, которые реализуются в очагах воспаления и в реагирующих лимфоидных органах. Существенное повышение уровня ИЛ-4 (в $18,0 \pm 0,8$ - $18,4 \pm 1,1$ раза) и ИЛ-10 (в $11,9 \pm 0,6$ - $12,4 \pm 0,7$ раза) в сыворотке крови у детей третьей группы, в сравнении с аналогичными показателями первой группы, обусловлено снижением активности иммунного воспаления на поздних стадиях развития СД 1 типа. Полученные результаты согласуются с данными авторов о том, что с увеличением стажа СД 1 типа отмечается усугубление метаболических расстройств, усиление иммунных нарушений при истощении работы внутрисистемных иммунорегуляторных механизмов.

Установленный исследователями параллелизм между биохимическими, иммунологическими сывороточными и слюварными показателями, позволяет наиболее широко использовать ротовую жидкость в качестве биологического субстрата для неинвазивной диагностики при СД 1 типа у детей. Результаты исследований слюварных показателей фосфорно-кальциевого метаболизма у детей с СД 1 типа выявили разнонаправленный сдвиг изменений с учётом длительности заболевания. При увеличении стажа СД 1 типа установлен прирост уровня кальция (общего, ионизированного),

неорганического фосфора (Р) в пределах референсных величин, причём у пациентов, нуждающихся в санации, темпы прироста выше, чем у санированных. Достижение уровня Ca^{2+} , как биологически активной и гомеостатически регулируемой фракции, к максимальной границе физиологической нормы, особенно у детей третьей группы, нуждающихся в санации, свидетельствует об активной фазе кариозного процесса. Нарушение сбалансированности гомеостатического равновесия по кальцию связано с вымыванием Ca^{2+} из зубной эмали, усилением проницаемости Ca^{2+} через гематосаливарный барьер, снижением кальция связанного белков слюне. У детей со стажем СД 1 типа более 5 лет критические значения Ca^{2+} в НРЖ связаны с нарушением ионообменных процессов в среде «эмаль-слюна» за счёт следующих позиций: гипогликемические симптомы провоцируют у ребёнка повышенное желание к употреблению углеводистой пищи, сохраняя, тем самым, гиперкальциемию; снижение активности буферных (фосфатной, гидрокарбонатной, белковой) систем ротовой жидкости за счёт увеличения микробной массы, повышения активности ассоциаций условно-патогенных бактерий с преобладанием контаминации гемолитического стрептококка и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, существенного усиления патогенной активности кариесогенной микрофлоры, повышения концентрации органических кислот. Кумулятивный эффект патогенетических факторов усиливает действие деминерализующих кислотных агентов, снижает саливарный минерализующий потенциал, нарушает структурообразование, химический состав ротовой жидкости, ускоряет растворение минеральных компонентов гидроксиапатитов, провоцируя, выход Ca^{2+} из зубной эмали.

У детей на ранних стадиях развития СД 1 типа наибольшая активность ЩФ поддерживает высокую минерализацию эмали. Уменьшение активности костного изофермента ЩФ при увеличении стажа СД 1 типа, достигающее критических показателей у детей второй группы, указывает на напряжение механизмов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен. Критическое снижение активности ЩФ в НРЖ у детей со стажем СД 1 типа более пяти

лет, свидетельствует о нарушении сбалансированного равновесия в системе «ремоделирование-демнерализация» в сторону демнерализации эмали за счёт невозможности высвобождения фосфатов от органических соединений в щелочной среде, необходимых для поддержания перенасыщенного раствора НРЖ минеральными веществами, а также неспособности к связыванию фосфатов и Ca^{2+} на поверхности зубной эмали до оптимальных концентраций с последующим их включением в гидроксиапатит. Анализ уровня кальций-регулирующих гормонов в НРЖ, определяющих состояние минерального обмена, позволил оценить интенсивность процессов «ремоделирование – деструкция» в твёрдых тканях зубов и костной ткани на этапах развития СД 1 типа у детей. При увеличении стажа СД 1 типа в НРЖ установлена гиперпродукция ПТГ, сочетающаяся со снижением уровня остеокальцина и кальциферола. Содержание ПТГ у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, превышает уровень гормона у санированных пациентов, что обусловлено мобилизацией фосфора и кальция из костной ткани с целью поддержания оптимального уровня в слюне. Гиперпродукция ПТГ у детей со стажем СД 1 типа более года, превышающая границы референсных интервалов, указывает на высокие темпы демнерализации костной ткани и твёрдых тканей зубов. Увеличение уровня β -CrossLaps, коррелирующее с повышением содержания остеокальцина у детей первой, второй групп является результатом усиления синтетических процессов в твёрдых тканях зубов и костных структур зубочелюстной системы за счёт подъёма метаболической активности одонтобластов и остеобластов. Снижение уровня β -Cross Laps, сочетающееся с уменьшением содержания остеокальцина у детей третьей группы, свидетельствует о дисбалансе механизмов «резорбция – репарация» и «моделирование – ремоделирование» в твёрдых тканях зубов и костной ткани. Активизация патогенетических механизмов у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет оказывает отрицательный сопряженный эффект на эмалевую резистентность и усиливает необратимые воспалительно-деструктивные изменения в тканях пародонта.

Адекватным отображением общей иммунореактивности организма и системного гомеостаза у детей с различным стажем СД 1 типа является динамика изменения слюварных иммунологических показателей, охватывающая идентичный диапазон с сывороточными иммуноглобулинами. При увеличении стажа СД 1 типа в НРЖ у санированных и нуждающихся в санации детей, определяется снижение лизоцимной активности, содержания sIgA, IgA при повышении уровня IgM, IgG. Снижение активности лизоцима, как высокочувствительного иммунологического показателя, относящегося к центральному звену неспецифической защиты организма, в НРЖ у детей с длительным стажем СД 1 типа, подтверждает существенный сдвиг в местном иммунитете на фоне выраженных изменений в инсулинпродуцирующих клетках поджелудочной железы. Значительное понижение уровня IgA, как одного из главных факторов локальной иммунной защиты, в НРЖ у детей с СД 1 типа связано с усилением воздействия антигенов на макроорганизм при несостоятельности местного иммунного ответа, причём антигенная стимуляция у нуждающихся в санации детей превышает антигенную нагрузку у санированных пациентов. Прирост уровня IgG и IgM в НРЖ у детей с увеличением стажа СД 1 типа компенсирует недостаток sIgA вследствие иммунодефицитного состояния по гуморальному типу. Прирост уровня IgG и IgM в НРЖ у детей с СД 1 типа отражает неадекватность локальной иммунной защиты, проявляющейся сенсibilизацией организма к агрессивным микробным факторам, угнетением нормофлоры полости рта, снижением колонизационной резистентности СОПР. Значительное снижение уровня sIgA, поддерживающего специфический иммунитет против вирусов и патогенных бактерий, а также участвующего в выработке иммунологической памяти, сочетающееся с понижением IgA в НРЖ у детей с СД 1 типа, указывает не только на уменьшение защитной (биоцидной) функции СОПР, но и усиление воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта, создавая предпосылки для образования первичных форм иммунодефицитов. Полученные результаты указывают, что при увеличении стажа и снижении

степени компенсации СД 1 типа у детей усугубляется дисбаланс специфических (sIgA, IgA, IgM, IgG) и неспецифических (лизоцим) факторов локального иммунитета. Дисбаланс гуморального звена иммунитета у детей с СД 1 типа, протекающий на фоне прогрессирующего увеличения площади деструкции инсулинпродуцирующих клеток, способствует нарушению иммунологической реактивности и формированию дисбиотических сдвигов. Данное состояние у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет, особенно нуждающихся в санации, которое проявляется на фоне снижения локальной противомикробной защиты полости рта, целесообразно рассматривать в качестве пускового механизма для развития сопутствующих инфекций органно-системной локализации, протекающих тяжело и усугубляющих течение основного (эндокринного) заболевания.

Оценка результатов изучения цитокинового профиля НРЖ у детей с СД 1 типа выявила влияние гипергликемии на уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ), их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНО α RII), и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13).

У детей со стажем СД 1 типа до года, в сравнении со здоровыми детьми, отмечается гиперпродукция цитокинов, преимущественно первого типа (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), оказывающих ингибирующее действие на продукцию инсулина β -клетками. Усиление синтеза ИЛ-1 β , обладающего способностью активировать остеокласты и усиливать проницаемость и резорбцию костной ткани в ранние фазы СД 1 типа, обусловлено развитием активных иммунных процессов в инсулинпродуцирующих клетках, подтверждая научные данные о регулирующем действии ИЛ-1 β на функцию островковых клеток. Рост уровня саливарного ИЛ-6 и его растворимого рецептора ИЛ-6SR в НРЖ на ранних стадиях СД 1 типа, указывает на усиление антигенной нагрузки, адекватно отображая системное воспаление в макроорганизме, и создание предпосылок для хронизации воспалительных процессов в ротовой полости. Подъем уровня ФНО- α в НРЖ у детей первой группы отображает пик аутоиммунного процесса на ранних стадиях деструкции β -клеток

поджелудочной железы, являясь предиктором клинических проявлений СД 1 типа у детей. Разнонаправленная динамика изменения уровня саливарных рецепторов (повышение ФНО α II типа, сокращение ИЛ-6SR) при увеличении стажа СД 1 типа, обусловленная перенапряжением механизмов регуляции, указывает на затихание аутоиммунных процессов, полную деструкцию β -клеток при снижении биологической активности цитокина ИЛ-6 и ФНО α . Понижение содержания саливарных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α у детей третьей группы, в сравнении с детьми первой, второй групп, подтверждает факт разрушения β -клеток, убывания неспецифического генерализованного воспаления, ослабления активности иммунных воспалительных реакций.

Полученные данные о повышении уровня ИЛ-4 в НРЖ у детей со стажем СД 1 типа более года, свидетельствующие о выраженной защитной роли данного цитокина в развитии эндокринопатии, подтверждаются данными Santangelo C. (2001) и Steck A.K. (2005). Прирост содержания ИЛ-10 в НРЖ у детей второй, третьей групп, подтверждает его антидиабетический эффект, что согласуется с результатами экспериментальных исследований Rabinovitch A. (2003), Bonato V. (2005), Chang Y. (2005). Увеличение уровня ИЛ-13 у детей с длительностью СД 1 типа более года отражает активацию клеточно-опосредованного компонента иммунитета в ротовой полости рта, доказывая его антидиабетическую роль, что согласуются с данными Steck A.K. (2005), выявившего нарушение кодирующих ИЛ-13 генов у детей с развившимся СД 1 типа, локализованных на хромосоме 5q31 и 16p1111.2-1-12.1. Систематизация результатов оценки цитокинового профиля НРЖ у детей с СД 1 типа демонстрирует выраженный дисбаланс преобладанием провоспалительных цитокинов и их рецепторов, дисбиотические нарушения, наличие хронического вялотекущего процесса при системных расстройствах иммунной регуляции. Саливарный интерлейкиновый дисбаланс потенцирует формирование сдвигов в локальном иммунном ответе СОПР, которые являются толчком в развитии аутоиммунных и воспалительных процессов в ротовой полости. У детей с СД 1 типа изменения цитокинового профиля в

НРЖ соответствуют синдрому воспалительного ответа системного характера. Ранние стадии СД 1 типа характеризуются дисбалансом уровня рецепторов при перенапряжении регуляторных механизмов, что потенцирует реализацию провоспалительных свойств ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИФН- γ . На поздних стадиях СД 1 типа отмечается прогрессирование системных нарушений – снижение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α на фоне усугубляющегося дисбаланса их растворимых рецепторов при повышении продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13).

Оценивая полученные результаты важно отметить, что у детей, нуждающихся в санации ротовой полости, в сравнении с санированными пациентами, зафиксировано статистически значимое увеличение локального уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИФН- γ), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), а также рецептора ИЛ-6SR. Исключение составляет рецептор ФНО α RII, содержание которого у санированных детей с СД 1 типа превышает аналогичный уровень пациентов, нуждающихся в санации. Наиболее выраженная антигенная нагрузка у детей с СД 1 типа, имеющих очаги одонтогенной инфекции, усиливает, в сравнении с санированными пациентами с СД 1 типа, активность локальных иммунных воспалительных реакций.

По мнению учёных, ротовая жидкость, являясь структурированной системой с определёнными свойствами и постоянством состава, выполняет ключевую роль в регуляции орального гомеостаза за счёт способности к реминерализации твёрдых тканей зубов, нейтрализации кислот, снижения активности микрофлоры. Ротовая жидкость, как связующий элемент между организмом в целом и органами полости рта не только отображает изменения, происходящие на уровне макроорганизма, но и оказывает на них непосредственное влияние путём модификации биологических свойств, физико-химических параметров, структурных показателей.

У детей со стажем СД 1 типа до года, в сравнении со здоровыми детьми, выявлено не существенное снижение скорости саливации (санированные

-15,8±0,9%; нуждающиеся в санации - 14,0±0,6%), тягучести (5,8±0,3% - 6,4±0,5%), повышение вязкости (санированные - 11,4±0,7%; нуждающиеся в санации - 10,6±0,4%). Минимальный сдвиг уровня pH НРЖ в сторону ацидоза (санированные - 3,3±0,1%; нуждающиеся в санации - 3,6±0,2%) у детей первой группы доказывает эффективную работу буферных систем, подтверждая данные авторов о широких функциональных возможностях слюны, способности слюнных желез к избирательности при ионной проницаемости, а также мобилизацией защитных механизмов. Отсутствие выраженных нарушений в состоянии орального гомеостаза в начальную фазу СД 1 типа доказывает сохранение механизмов саморегуляции минерального обмена, обеспечивая, тем самым, поддержание физиологических реминерализующих свойств ротовой жидкости.

У детей со стажем СД 1 типа свыше пяти лет, в сравнении с детьми группы сравнения, установлено выраженное уменьшение скорости саливации (санированные - 45,6±2,1%; нуждающиеся в санации - 43,8±1,8%), тягучести (34,9±1,6% - 35,9±1,8%), повышение вязкости (санированные - 81,5±3,9%; нуждающиеся в санации - 79,9±3,6%). Развитие абсолютной инсулиновой недостаточности, деструкция β-клеток поджелудочной железы у детей третьей группы приводит к истощению функциональных возможностей слюнных желез, что проявляется гипосаливацией, изменением метаболизма, снижением клеточного, гуморального звена иммунитета в ротовой полости. Аккумуляция в НРЖ углеводов провоцирует «метаболический взрыв», который сочетается с накоплением кислых продуктов и активизацией анаэробного гликолиза. По данным авторов, функциональная напряжённость синтетических процессов в слюнных железах проявляется нарушением процессов секреции и снижением ферменто-выделительной функции, а прирост уровня глюкозы усиливает образование дополнительных структур фосфата кальция, выступающих в качестве основных минеральных компонентов ротовой жидкости и твёрдых тканей зубов, нарушая процессы минерализации зубной эмали за счёт дисбаланса ферментных систем.

Значительный сдвиг уровня рН НРЖ в сторону ацидоза (санированные – $8,4 \pm 0,3\%$; нуждающиеся в санации – $9,7 \pm 0,4\%$) у детей третьей группы свидетельствует о не эффективной работе буферных систем, дисбалансе гомеостатических реакций в полости рта, истощении функциональных возможностей и защитных механизмов слюны.

В связи с тем, что гомеостатические регуляторные механизмы восприимчивы к изменениям кислотно-основного состояния в полости рта, у детей со стажем СД 1 типа менее года наблюдается сбалансированность гомеостатических реакций при мобилизации адаптационных механизмов. Существенный сдвиг уровня рН НРЖ в «кислую» сторону в поздние стадии развития СД 1 типа у детей, обусловлен высоким уровнем глюкозы, нарушением углеводного и транскапиллярного обмена, утилизацией азотистых материалов, стимулирующих накопление энергии, увеличением микробной кислотопродукции и ацидогенной активности микрофлоры зубного налёта и кариозных полостей, а также снижением эффективности работы буферных систем. Снижение резервных возможностей орального гомеостаза у детей с СД 1 типа более пяти лет инициирует вовлечение механизмов специфической адаптации, мобилизующих функциональные возможности организма. Результатом данных процессов является перенапряжение отвечающих за гомеостаз адаптационно-регуляторных механизмов, регулирующих кислотно-основное состояние в полости рта, а также возникновение необратимых морфологических изменений на клеточном, тканевом и органном уровнях. Важно отметить, что у нуждающихся в санации детей с СД 1 типа, в сравнении с санированными пациентами, из-за более существенного сдвига рН в сторону ацидоза и дисбаланса гомеостатических реакций, выявлено усугубление локальных нарушений в системе орального гомеостаза, причём выраженности данных изменений усиливается при увеличении стажа эндокринопатии.

Анализируя лабораторно-диагностические и клинические данные детей с СД 1 типа, доказано развитие, так называемого, «порочного замкнутого

круга». С одной стороны, обусловленные напряжением аутоиммунных процессов и утратой секреции инсулина иммунометаболические нарушения, дискоординация работы нейроэндокринных регуляторных механизмов, расстройства электролитного баланса являются причиной изменения биохимических показателей минерального обмена, снижения структурно-функциональной резистентности эмали, развития пародонтопатий. С увеличением стажа СД 1 типа у детей данные нарушения прогрессируют, что проявляется приростом интенсивности, распространённости кариозных поражений, а также изменений в структуре заболеваний пародонта с появлением деструктивных форм. С другой стороны, избыточное накопление в очагах хронической стоматологической инфекции токсинов, развившиеся в тканях пародонта микроциркуляторные расстройства, несостоятельность местного иммунитета, незначительная колонизационная устойчивость к патогенной микрофлоре, существенно утяжеляют течение СД 1 типа, повышая резистентность к инсулину. Таким образом, проведение санации, как системы мероприятий, направленных на устранение очагов инфекции и нормализацию функционирования зубочелюстной системы в рамках оказания высококвалифицированной стоматологической помощи детям с СД 1 типа, целесообразно сочетать с применением легкоусвояемых витаминно-минеральных препаратов, а также лечебно-профилактических средств с выраженным антимикробным, антиоксидантным, противовоспалительным эффектом. Использование комплексного диагностического подхода у детей с СД 1 типа с учётом клинических данных стоматологического статуса, саливарных (иммунологических, биохимических) показателей, характеристик функционального состояния слюнных желёз, позволит значительно облегчить раннюю диагностику заболевания, снизить вероятность развития осложнений и рецидивов, улучшить качество жизни детей с эндокринной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Ранние стадии СД 1 типа у детей характеризуются увеличением интенсивности процессов костного ремоделирования за счёт прироста градиентов $Ca_{\text{общий}}/P$ и Ca^{2+}/P , активности ЩФ, уровня кальцитонина, остеокальцина, ПТГ, Beta-Cross laps и снижения содержания $Ca_{\text{общий}}$, Ca^{2+} , 25-ОН витамин D в сыворотке крови. Усиление костного формирования в периоде манифестации СД 1 типа у детей коррелирует с активизацией гуморального (IgA, IgM, IgG, CD20⁺-лимфоцитов), клеточного звеньев иммунитета (увеличение CD3⁺-, CD4⁺-, CD25⁺-лимфоцитов, ИРИ, снижение CD8⁺-лимфоцитов), за счет хелперной направленности иммунного ответа, повышения уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), уменьшения противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, что свидетельствует об активной «острой» фазе иммунного воспаления. Наиболее выраженный характер иммунометаболических расстройств, проявляющийся усилением активности иммунных реакций и процессов деминерализации костной ткани, установлен у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации полости рта.

2. Поздние стадии СД 1 типа у детей сопровождаются замедлением процессов костного ремоделирования за счёт повышения градиентов $Ca_{\text{общий}}/P$ и Ca^{2+}/P , уровня кальцитонина при снижении содержания $Ca_{\text{общий}}$, Ca^{2+} , активности ЩФ, остеокальцина, ПТГ, Beta-Cross laps, 25-ОН витамин D в сыворотке крови. Преобладание костной резорбции над костеобразованием у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет, по результатам динамики показателей периферической крови относительно детей с малым стажем СД 1 типа, сочетается со снижением реактивности гуморального (IgA, IgM, IgG, CD20⁺-лимфоцитов), клеточного звеньев иммунитета (CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD25⁺-лимфоцитов, ИРИ), сокращением уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) и гиперпродукции противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, доказывая об уменьшении активности иммунного воспаления и развитии иммуносупрессии.

3. Целесообразность применения ротовой жидкости в качестве объекта ранней неинвазивной экспресс-диагностики СД 1 типа доказана наличием корреляционных зависимостей между биохимическими, иммунологическими сывороточными и слюварными показателями при статистически значимой сопоставимости полученных результатов.

4. У детей с СД 1 типа выявлено нарушение фосфорно-кальциевого обмена в ротовой жидкости, проявляющееся приростом содержания $Ca_{\text{общий}}$, Ca^{2+} , P, ПТГ при снижении активности ЩФ, остеокальцина, Beta-Cross laps, 25-ОН витамин D. В структуре изменений орального гомеостаза у детей с СД 1 типа метаболические расстройства, сопровождающиеся слюварным цитокиновым дисбалансом (прирост уровня ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , истощение продукции ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), несогласованностью специфических, неспецифических факторов локального иммунитета (снижение sIgA, IgA, лизоцима, повышение IgM, IgG), соответствуют синдрому системного воспалительного ответа, причём у нуждающихся в санации детей, выраженность нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма, активность локальных иммунных воспалительных реакций, в сравнении с санированными пациентами, существенно выше.

5. У детей с продолжительностью СД 1 типа до года установлена эффективность механизмов саморегуляции слюварного минерального обмена при устойчивом минерализующем потенциале, что подтверждается незначительным изменением биофизических показателей ротовой жидкости (снижение тягучести, скорости слюноотделения, повышение вязкости, сдвиг pH в сторону ацидоза), увеличением активности ЩФ, подъёмом уровня остеокальцина, Beta-Cross laps, а также «высокой» эмалевой резистентностью при компенсированном течении кариеса зубов. У детей со стажем СД 1 типа более пяти лет отмечается нарушение гомеостаза по кальцию, истощение функциональных возможностей слюнных желёз, снижение минерализующего потенциала слюны, дестабилизация регуляторных систем кислотно-основного равновесия в ответ на наличие кариесогенных ситуаций, что доказывается

существенным изменением биофизических свойств ротовой жидкости, «низкой» эмалевой резистентностью, декомпенсированной формой течения кариеса, выраженными процессами деминерализации твёрдых тканей зубов.

6. Важность проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на оздоровление органов полости рта у детей на разных стадиях развития СД 1 типа, доказана наличием у нуждающихся в санации пациентов, в сравнении с санированными, наиболее выраженных расстройств фосфорно-кальциевого метаболизма, нарушений цитокинового профиля и гуморального, клеточного звеньев иммунитета в сыворотке крови и ротовой жидкости. Антигенная стимуляция очагов одонтогенной инфекции у детей с СД 1 типа, нуждающихся в санации, усугубляет реактивные сдвиги в системе орального гомеостаза, способствует снижению эмалевой резистентности и прогрессированию воспалительных процессов в тканях пародонта.

7. Доказано, что у детей с СД 1 типа интенсивность гомеостатических сдвигов в полости рта напрямую сопряжена с метаболическими, иммунологическими, гормональными нарушениями, а также расстройствами электролитного баланса. Уточнённые биохимические, иммунологические, биофизические референсные слюварные интервалы здоровых детей в проекции на стоматологический статус могут использоваться при ранней неинвазивной диагностике эндокринопатии, с целью оценки степени тяжести иммунометаболических изменений, а также эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий в амбулаторных условиях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании стоматологического лечения детей с СД 1 типа в комплексе санационных мероприятий необходима консультация врача-педиатра, эндокринолога, иммунолога, аллерголога.

2. У детей, имеющих подозрение на СД 1 типа, диагностической целесообразностью обладает исследование ротовой жидкости, как доступного, информативного, безопасного, экономически эффективного метода неинвазивной диагностики эндокринной патологии.

3. С целью повышения механизмов резистентности полости рта у детей с различным стажем СД 1 типа обосновано использование эликсиров, аппликаций, бальзамов-ополаскивателей, настоек, вытяжек, гелей, мазей, обладающих кариесстатическим, антиоксидантным, противовоспалительным эффектом за счёт включения в состав минералов, витаминов, синбиотиков, сорбентов, адаптогенов, биооксидантных комплексных соединений, токоферола, лекарственных экстрактов.

4. Детям в периоде манифестации СД 1 типа рекомендуется регулярно проводить оценку иммунологического статуса с целью установления необходимости включения в комплексную терапию препаратов иммунометаболической коррекции. У детей с длительностью СД 1 типа более пяти лет и декомпенсацией углеводного обмена обоснована необходимость иммунокорректирующей терапии для достижения оптимальной метаболической компенсации.

5. Лабораторно-диагностической значимостью при проведении исследований ротовой жидкости у детей с СД 1 типа обладает уровень следующих иммунологических маркеров: провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α ; противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13; специфических (sIgA, IgA, IgM, IgG) и неспецифических (лизоцим) факторов локального иммунитета.

6. В клинической практике референсные интервалы иммунологических, биохимических и биофизических слюварных показателей «здоровых» детей могут использоваться при оценке степени нарушений в системе орального гомеостаза у детей с различным стажем СД 1 типа, с целью формирования диспансерных групп, прогноза характера течения заболевания и вероятности развития осложнений.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ИГ	- индекс гигиены
ИК	- индекс кровоточивости
ИЛ	- интерлейкин
ИФН	- интерферон
ИРИ	- иммуно-регуляторный индекс
КПУ+кп	- индекс интенсивности кариеса зубов в сменном прикусе
Ксб	- коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета
М	- среднее арифметическое значение
НРЖ	- нестимулированная ротовая жидкость
ПТГ	- паратиреоидный гормон
СД	- сахарный диабет
СОПР	- слизистая оболочка полости рта
СС	- скорость слюноотделения
ТЭР	- тест эмалевой резистентности
ФНО	- фактор некроза опухоли
ЩФ	- щелочная фосфатаза
СРITN	- индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта
IgA	- иммуноглобулин А
IgG	- иммуноглобулин G
IgM	- иммуноглобулин M
ОHI-S	- упрощённый индекс гигиены полости рта
p	- статистическая значимость
pH	- водородный показатель ротовой жидкости
PI	- пародонтальный индекс
PMA	- папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
sIgA	- секреторный иммуноглобулин А
m	- стандартная ошибка среднего

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азова, Е.А. Осложнения сахарного диабета I типа у детей и подростков: региональный мониторинг, оптимизация медицинской помощи / Е.А. Азова // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – №4 (22). – С. 43-53.
2. Авраамова О.Г., Шевченко С.С. Комплексная школьная программа профилактики стоматологических заболеваний «Цепростом»-УОСО с участием гигиениста стоматологического // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2007. – №4. – С. 45-48.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. - / Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В. Издание четвертое, дополненное. 4-й выпуск. М., 2009.
4. Алимский, А. В. Возрастные изменения зубочелюстной системы / А. В. Алимский // Российский стоматологический журнал: Научно – практический журнал– М: Медицина, 2004. – № 4. – С 26-29.
5. Альбрант, Е.В. Особенности иммунного статуса и метаболизма лимфоцитов у детей и подростков с сахарным диабетом I типа / Е.В. Альбрант, А.А. Савченко, В.Т Маичук // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 19-23.
6. Альхаш, А.А. Профилактика кариеса и заболеваний пародонта у детей в период ортодонтического лечения: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – СПб., 2002. – 24 с.
7. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рекомендации/ А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб: Фолиант, 2010. – 104 с.
8. Афанасьева, Л.Р. Функциональные свойства и состав ротовой жидкости у детей с нарушением развития интеллекта / Л.Р. Афанасьева // Современная стоматология. – 2010– № 3– С 24-26.
9. Балаболкин, М.И. Возможности адекватного лечения сахарного

диабета I типа на современном этапе / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кременская // *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3, № 11, – С. 531-534.

10. Балаболкин, М.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете / М.М. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кременская // *Сахарный диабет* - 1999. – №1. – С. 2-8.

11. Башнина, Е. Сахарный диабет у детей и подростков на доклинических стадиях заболевания: проблемы диагностики / Е. Башнина // *Врач*. - 2003. - № 7. - С. 39-40.

12. Безруких, М.М. Возрастная физиология: учебное пособие / М.М. Безруких. – М.: Академия, 2009. – 415 с.

13. Белик, Л.П. Функциональные изменения ротовой жидкости и неспецифической резистентности слизистой полости рта у детей с хроническим гломерулонефритом / Л.П. Белик // *Здравоохранение*. – 2010– № 1– С 11-13.

14. Белых, О.А. Состояние кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом 1 типа / О. А. Белых, Е. А. Кочеткова // *Остеопороз и остеопатии*. – 2005. – № 1. – С. 12-15.

15. Березов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М: Медицина, 2007. – 286 с.

16. Бондарь, И.А. Клинические, метаболические и иммунные особенности формирования поздних осложнений сахарного диабета: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Новосибирск, 1997. - 44 с.

17. Бондарь И.А., Демин А.А., Королева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия: монография. – Новосибирск: НГТУ, 2006. – 164 с.

18. Бондаренко, О.В. Характеристика изменений слизистой оболочки полости рта при сахарном диабете: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2004. – 27 с.

19. Бондарь, Т.П. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений / Т.П. Бондарь. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 187 с.

20. Борисов, Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л.Б. Борисов. – М: МИА, 2010. – 682 с.
21. Борисов, Л.Б. Микробиология и иммунология стоматологических заболеваний / Под ред. Л.Б. Борисова // Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М: Медицина, 2004. – 692 с.
22. Боровский, Б.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М: МИА, 2011. – 312 с.
23. Боровский, Б.В. Состав и свойства слюны в норме и при кариесе зубов: Метод. рекомендации для субординаторов / Б.В. Боровский, П.А. Леус, Э.М. Кузьмина. – М, 2006. – 37 с.
24. Быков, В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В.Л. Быков. – СПб: «СОТИС», 2009– 143 с.
25. Быков, И.М. Биохимия ротовой и десневой жидкости: учебное пособие / И.М. Быков, А.А. Ладутько, Е.Е. Есауленко. – Краснодар, 2008– 100с.
26. Вавилова, Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т. П. Вавилова. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 257 с.
27. Вельтищев, Ю.А. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка (нормативы детского возраста) / Ю.Е. Вельтищев, В.П. Ветров // Российский вестник перинатологии и педиатрии (приложение). – М., 2000. – С. 96.
28. Взаимосвязь антител к клеткам островков Лангерганса с остаточной функцией поджелудочной железы у больных с сахарным диабетом I типа / Т.А. Тихомирова, СВ. Лапин, Н.Ф. Толкачева, А. Арег Тотолян // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 41-48.
29. Влияние инсулинзависимого сахарного диабета на физическое развитие детей / О.В. Папышева, М.И. Мартынова, Л.В. Клещева и др. // Педиатрия. - 1999. - №6. - С.4.
30. Воложин, А.И. Адаптация и компенсация – универсальный биологический механизм приспособления / А.И. Воложин, Ю.К. Субботин. –

М: Медицина, 2007. – 254 с.

31. Воложин, А.И. Иммуитет, типовые формы его нарушения и принципы коррекции: учебно-методическое пособие для студентов. / А.И. Воложин, Т.И. Сашкина, З.И. Савченко. – М: Медицина, 2005. –186 с.

32. Воложин, А.И. Патопфизиология кислотно-основного равновесия в общеклинической и стоматологической практике / А.И. Воложин, А.Ж. Петрикос, В.А. Румянцев. – М: Медицина, 2003. – 74 с.

33. Воложин, А.И. Патогенетические механизмы поражения пародонта при сахарном диабете / А.И. Воложин // Российский форум с международным участием «Стоматология нового тысячелетия»: сборник тезисов. - М., 2002. - С. 130-131.

34. Волошина, И. М. Микробиотический состав ротовой жидкости детей и подростков с различным уровнем интенсивности кариеса зубов: И. М. Волошина, М. Г. Чеснокова // Научно-практический журнал Dental Forum. – 2014 - № 4. – С 25.

35. Воробьев, А.В. Кристаллография слюны – новый неинвазивный метод диагностики инфекции *Helicobacter pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А.В. Воробьев, О.П. Алексеева // Вестник восстановительной медицины. – 2005. – № 1. – С. 43-45.

36. Воробьев, Д.В. Обоснование применения профессиональной гигиены полости рта при ортодонтическом лечении по результатам исследования биомаркеров десневой жидкости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2013– 26 с.

37. Гаврилова, О.А. Возрастные изменения микробиоценоза смешанной слюны и налета с поверхности зубов при декомпенсированном течении кариозного процесса / О. А. Гаврилова, Ю. В. Червинец // Институт стоматологии. – 2009 – № 1 (42). – С 80-81.

38. Гаврилова, О.А. Микроэкология полости рта и ее роль в этиопатогенезе стоматологических заболеваний у детей с хроническим гастроудоденитом: принципы комплексного лечения и профилактики:

автореф. дис. ... док. мед. наук. – Тверь, 2010– 47 с.

39. Галенок, В.А. Маркеры аутоиммунного процесса при инсулинозависимом сахарном диабете / В.А. Галенок, Е.А. Жук // Проблемы эндокринологии. - 1997. - Т. 43, № 3. - С. 13-16.

40. Гарагян, С.Ф. Связь васкулярных изменений и нарушений иммунного статуса у больных сахарным диабетом I типа / С.Ф. Гарагян // Врачебное дело - 1997. - №3. - С. 99-103.

41. Гарькавец, С.А. Влияние общесоматической патологии на стоматологический статус детей раннего возраста / С.А.Гарькавец // Институт стоматологии. – 2007. –№1. – С. 92-94.

42. Гарькавец, С.А. Гомеостаз и стоматологический статус у детей раннего возраста / С.А.Гарькавец // Материалы. I всероссийской конф. Молодых ученых. Воронеж. – 2007. – № 2. – С. 9-12.

43. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.

44. Генетические и иммунологические аспекты сахарного диабета I типа / Т.Л. Кураева, Е.В. Титович, Л.И. Зильберман // Успехи физиологических наук. - 2003. - Т. 34, № 1. - С. 45-62.

45. Гергель, Н.И. Перспективные направления саливодианостики / Н.И. Гергель, Э.М. Гильмияров. – Самара: Из-во «Содружество плюс», 2004– 132 с.

46. Гильмияров, Э.М. Стоматологический и соматический статус организма в показателях метаболизма ротовой жидкости: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Самара, 2002– 24 с.

47. Гильмиярова, Ф.Н. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости / Под редакцией Ф.Н. Гильмияровой. – М: Изд-во «Известие», 2012. – 346 с.

48. Гильмиярова, Ф.Н. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть I /

Ф.Н. Гильмиярова, Б.Н. Давыдов, Л.Г. Ивченко [и др.]. // Пародонтология. – 2017. – Том XXII. – № 2 (83). – С. 53-60.

49. Гильмиярова, Ф.Н. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть II / Ф.Н. Гильмиярова, Б.Н. Давыдов, Л.Г. Ивченко [и др.]. // Пародонтология. – 2017. – Том XXII. – № 3 (84). – С. 36-41.

50. Гильмиярова, Ф.Н. Ротовая жидкость: от идеи к реализации саливодиagnostики. Разработчикам диагностических наборов – перспективные наработки / Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, Е.А. Рыскина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008.– №9.– С. 53.

51. Гирш, Я.В. Современные подходы в лечении диабетической полинейропатии у детей / Я.В. Гирш // Мать и дитя в Кузбассе. – 2004. – №2. – С. 28-29.

52. Гончар, Ф.Л. Микрокристаллизация ротовой жидкости как общий показатель гомеостаза организма / Ф.Л. Гончар // Инновационные подходы в практическом решении актуальных вопросов современной ЧЛХ и стоматологии: сб. тр. респ. науч.-практ. конф. – Минск, 2010– С 70-72.

53. Григорев, И.В. Слюна как предмет лабораторной диагностики / И.В. Григорев, А.А. Чиркин // Медицинские новости. – 1998. – №4. – С.9-12.

54. Гудкова, Л. К. Популяционная физиология человека / Л. К. Гудкова. – М: Изд-во ЛКИ, 2008. – 316 с.

55. Гутнов, Б.М. Роль элементного статуса в изучении структурно-функциональных взаимосвязей в биологических тканях / Б.М. Гутнов, И.В. Матвейчук // Морфология. – 2006.– Т.129. – № 4.– С. 135-136.

56. Давыдова, Т. Р. К проблеме дисбиоза в стоматологической практике / Т. Р. Давыдова // Стоматология. – 2001.– Т. 80. – № 2. – С. 23-24.

57. Давыдов, Б.Н. Оптимизация диагностики сахарного диабета I типа у детей по результатам цитоморфологических исследований буккального эпителия и процессов окислительного стресса в ротовой полости / Б.Н.

Давыдов, Д.А. Доменюк, Ф.Н. Гильмиярова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – Том XVI. – № 3 (62). – С. 9-18.

58. Давыдов, Б. Н. Стоматологическая заболеваемость у подростков с различным уровнем здоровья / Б.Н. Давыдов, О.А. Гаврилова, С.А. Зюзькова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2001. – № 3. – С. 30-32.

59. Дедов, И.И. Детская эндокринология / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 596 с.

60. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №1S. – С. 1-121.

61. Дедов И.И., Шестакова М.В., Андреева Е.Н., и др. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 278 с.

62. Дедов, И.И. Сахарный диабет у детей и подростков / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 160 с.

63. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., и др. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным // Сахарный диабет. – 2006. – Т. 9. – №4. – С. 38-42.

64. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. Экономические аспекты сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва, 2011.

65. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения. М., 2008. – С. 3-6.

66. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 239 с.

67. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми

заболеваниями 2007-2012 годы» / Под редакцией И.И. Дедова, Шестаковой М.В. – М: Медицина, 2012.

68. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Осложнения сахарного диабета у детей и подростков. – М: Медицина, 2003.

69. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 600 с.

70. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №3. – С. 5-22.

71. Дедов, И.И. Федеральная целевая программа Сахарный диабет: метод. рекомендации / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова. – М., 2003. – 215 с.

72. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов. – М., 2007. – 258 с

73. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №1. – С. 13-41.

74. Денисов, А.Б. Слюна и слюнные железы / А.Б. Денисов. – М.: Из-во «РАМН», 2006. – 236 с.

75. Динамика заболеваемости и распространенности СД 1-го типа у детей в России в 2000-2004 гг. / Л.Н. Щербачева, Т.Ю. Ширяева, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова // Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов. – Москва, 2006. – С. 563.

76. Динамика нарушений показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных инсулинозависимым сахарным диабетом / Р.М. Хаитов, И.И. Дедов, С.В. Брыкова // Проблемы эндокринологии. - 1992. - № 2. - С. 8-12.

77. Долгих, В.Т. Клиническая патофизиология для стоматолога / В.Т. Долгих. – М: Медицина, 2010. – 195 с.

78. Доменюк, Д.А. Диагностическое и прогностическое значение

кристаллических структур ротовой жидкости у детей с аномалиями окклюзии / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Ф.Н. Гильмиярова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – Том XVI. – № 2 (61). – С. 9-16.

79. Доменюк, Д.А. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Ф.Н. Гильмиярова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – Том XVI. – № 4 (63). – С. 14-19.

80. Доменюк, Д.А. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Ф.Н. Гильмиярова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – Том XVII. – № 1 (64). – С. 37-46.

81. Доменюк, Д.А. Особенности цитокинового профиля ротовой жидкости у детей с сахарным диабетом I типа на различных стадиях компенсации заболевания / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Ф.Н. Гильмиярова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – Том XVI. – № 1 (60). – С. 68-76.

82. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М: Медицина, 2008. – 604 с.

83. Дурново, Е.А. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: диагностика и лечение с учетом иммунореактивности организма: монография / Е.А. Дурново. - Н.Новгород: НГМА, 2007. - 196 с.

84. Елизарова, В.М. Оценка стоматологического статуса детей, страдающих витамин Д-резистентным и витамин Д-зависимым рахитом / В.М. Елизарова, П.В. Новиков, А.С. Гончаренко // Российский стоматологический журнал. – 2006.– №2.– С. 16-21.

85. Жук, Е.А. Особенности синдрома вторичного иммунодефицита при инсулинзависимом сахарном диабете / Е.А. Жук, В.А. Козлов, В.А. Галенок // Иммунология. - 1999. - № 1. - С. 48-51.

86. Жук, Е.А. Впервые выявленный сахарный диабет I типа с позиции современной иммунологии / Е.А. Жук // Иммунология. – 1997. – № 2. – С. 16-18.

87. Жукова, А.И. Использование методов математической статистики в медико-биологических исследованиях / А.И. Жукова, А.И. Рог, Н.А. Степанян // Новости клинической цитологии. – Воронеж: ВГТУ, 2010– 183 с.

88. Жуковский, М.А. Детская эндокринология: руководство для врачей / М.А. Жуковский. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1995. – 358 с.

89. Забелина, Н.А. Минерализующий потенциал слюны у детей, больных аллергодерматозами / Н.А. Забелина // Современ. стоматология. – 2011.– № 1.– С. 24-25.

90. Забросаева, Л.И. Биохимия слюны / Л.И. Забросаева, Н.Б. Козлов. – Смоленск: Наука, 2012– 64 с.

91. Зайчик, А.Ш. Основы общей патологии. Учебное пособие для медицинских вузов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – ЭЛБИ-СПб, 2009– 618 с.

92. Зак, К.П. Иммуитет у детей, больных сахарным диабетом / К.П. Зак, Т.Н. Малиновская, Н.Д. Тронько. – Киев: Книга плюс, 2002. – 112 с.

93. Здоровье: учебно-методическое пособие для учителей 1-11 классов / Под ред. В.Н. Касаткиной, Л.А. Щеплягиной. 2-е изд. доп. испр . – Ярославль: Аверс Пресс, 2003.– 128 с.

94. Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова – М: Наука. Интерпериодика, 2010. – 427 с.

95. Зинчук, В.В.Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Зинчук, Н.А. Максимович, М.В. Борисюк. – Гродно, 2003.– 236 с.

96. Злобина, Е.Н. Современные концепции иммунопатогенеза инсулинзависимого сахарного диабета / Е.Н. Злобина, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии. - 1993. - № 5. - С. 51-58.

97. Злобина, О.А. Состояние местного иммунитета полости рта у

больного сахарным диабетом / О.А. Злобина, Т.Д. Рединова // Тр.5 съезда Стоматологической Ассоциации России. - М., 1999. - С. 195-196.

98. Изменение состава иммунекомпетентных клеток крови у детей с начальным сахарным диабетом / Г.Д. Жумангалиева, Э.Г. Скрыбина, В.В. Смирнов и др. // Педиатрия. - 1996. - № 2. - С. 28-31.

99. Изменение структурных свойств слюны при изменении рН / В.К. Леонтьев // Стоматология. – 1999.– № 2.– С. 22–24.

100. Избранные лекции по эндокринологии / А. С. Аметов. - М.: МИА, 2009. - 496 с.

101. Иммунологические характеристики больных инсулинзависимым сахарным диабетом с различной длительностью заболевания / П.И. Шишко, А.В. Древаль, Р.Е. Садыков // Проблемы эндокринологии. – 1993. – № 1. – С. 8-11.

102. Иммунологические и иммуногенетические аспекты сахарного диабета I типа при клинической манифестации заболевания в разных возрастных группах / Я.С. Зверева, И.В. Дубинкин, М.Н. Болдырева // Иммунология. – 2001. – №5. – С. 45-50.

103. Иммунотерапия при инсулинзависимом сахарном диабете / И.И. Дедов, И.А. Абугова, М.Ш. Шамхалова, П.И. Шишко // Проблемы эндокринологии. - 1995. - Т. 41, № 4. - С. 43-48.

104. Калирона, А. Справочник по детской стоматологии: пер. с англ. / А. Калирона; под ред. А. Калирона. – М.: МедПресс-Инфо, 2008. – 288 с.

105. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М: МЕД пресс-информ, 2012. – 920 с.

106. Караулов, А.В. Клиническая иммунология / А.В. Караулов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. - 604 с.

107. Каргальцева, Н. М. Ротовая полость – важный биотоп организма человека / Н. М. Каргальцева // Институт стоматологии. – 2001 – № 1. – С 18-21.

108. Кардиоваскулярные нарушения у детей при сахарном диабете / О.А. Дианов, С.Ф. Гнусаев, Д.А. Иванов, Б.Н. Яковлев. // Сахарный диабет. – 2005. – №4. – С. 40-44.
109. Карпищенко, А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) // Справочник. – СПб: Интермедика. – 2010.– 544 с.
110. Карпищенко, А.Н. Медицинские лабораторные технологии / А.Н. Карпищенко. – СПб: Фолиант, 2008. – 180 с.
111. Касаткина, Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков / Э.П. Касаткина. - 2-е. изд. перераб. и доп. - М.: Медицина, 2006. – 240 с.
112. Киселёва, Е.Г. Метод анкетирования как критерий оценки стоматологической помощи детям / Е.Г. Киселёва, Д.А. Кузьмина // Материалы VIII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб, 2003. – С. 81-82.
113. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 800 с.
114. Классификация, диагностика, лечение сахарного диабета и его поздних осложнений: метод. рекомендации / И.И. Дедов [и др.]. - М., 2002. – 196 с.
115. Клинико-иммунологические особенности заболеваний пародонта у больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью / Г.В. Журавская [и др.] // Иммунология. - 2007. - № 3. - С. 165-167.
116. Клинико-метаболическая характеристика детей и подростков с сахарным диабетом I типа / Л.И. Ширяева, А.М. Позднякова, О.В. Евтухова, А.О. Соломахина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2008. - Т.7, №1. - С. 243-246.
117. Клиническая лабораторная аналитика / Под ред. В.В. Меньшикова. – М: Медицина, 2009. – 318 с.
118. Клинические методы исследования слюны при кариесе зубов: метод. рекомендации для субординаторов, интернов и врачей-стоматологов /

сост. Т.Л. Рединова, А.Р. Поздеев. – Ижевск, 2014.– 24 с.

119. Ключерева, Н.Н. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом I и II типов / Н.Н. Ключерева, М.Ю. Захарова, Н.В. Малеева // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т.9, № 1. – С. 128.

120. Кобиясова, И.В. Особенности минерализующей функции слюны у подростков пубертатного возраста и методы ее коррекции / И.В. Кобиясова, Н.А. Савушкина // Современ. стоматология. – 2006.– № 2.– С 64-67.

121. Колесов, А.А. Стоматология детского возраста / А.А. Колесов. – М: Медицина, 2009. – 464 с.

122. Колесник, Ю.М. Панкреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа I / Ю.М. Колесник, М.А. Орловский // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 2. – С. 3-10.

123. Колуэлл, Дж.А. Сахарный диабет. Новое в лечении и профилактике / Дж.А. Колуэлл. - СПб.: БИНОМ, 2007. - 288 с.

124. Комарова, Л.Г. Новые представления о функции слюнных желез в организме (клинико-биохимический аспект) / Л.Г. Комарова, О.П. Алексеева // Монография. – ННовгород. – 2004.– 96 с.

125. Комарова, Л.Г. Саливалоги́я / Л.Г. Комарова, О.П. Алексеева. – Н Новгород: Медицина, 2009. – 180 с.

126. Кондратьева, Е.И. Активность калликреин-кининовой системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях / Е.И. Кондратьева, Т.Е. Тропова, С.А. Суханова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – №4 (2).– С. 36-41.

127. Коромыслов, В.А. Пути достижения компенсации сахарного диабета I типа у детей / В.А. Коромыслов, А.В. Куляшова // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - №5. - С. 734.

128. Коротеева, Т.В. Сезонная динамика показателей электролитного обмена у детей раннего возраста / Т.В. Коротеева // Экология человека. – 2010.–

№2.– С. 35-37.

129. Коротько Г.Ф. Секрция слюнных желез и элементы саливадиагностики. М.: ИД «Академия Естествознания». – 2006– 191 с.

130. Коротяев, А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. – СПб: Специальная литература, 2008. – 592с.

131. Косоуров, А.К. Функциональная анатомия полости рта и ее органов: метод. пособие / А.К. Косоуров, М.М. Дроздова, Т.П. Хайрулина. - СПб.: ЭЛБИ, 2005. - 108 с.

132. Кристаллизация и кристаллография: Медико-биологические аспекты / А. Л. Волчецкий, Л. Г. Рувинова, Б. А. Спасенников, В. П. Зеновский. – Архангельск: Изд-во Помор гос. ун-та, 2009. – 190 с.

133. Кручинина, Л.А. Водная фракция смешанной слюны и гомеостаз полости рта / Под ред. В.П. Дегтярёва. – М: Корал Клуб, 2007. – 56 с.

134. Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов /Под ред. Г.Н. Крыжановского. – М: Медицина, 2009. – 632 с.

135. Крюкова Е.В., Савченко А.А., Манчук В.Т., Осокина И.В. Особенности иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью сахарного диабета типа I // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 3. – С. 7-10.

136. Кузник Б.И. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков, Ю.А. Витковский // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 2 (22). – С. 3-16.

137. Кузник, Б.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Б.И. Кузник, Н.В. Васильев, Н.Н. Цыбиков. – М.: Медицина, 2009. – 320 с.

138. Кузьмина, Э.М. Профилактическая стоматология: учебное пособие / Э.М. Кузьмина. – М.: Медицина, 2009. – 188 с.

139. Кузьмина, Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний: учебное пособие / Э.М. Кузьмина. – М: Медицина, 2010. – 216 с.

140. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние твердых тканей зубов, распространенность зубочелюстных аномалий, потребность в протезировании / Э. М. Кузьмина // Москва, МГМСУ, 2009. – 236 с.
141. Кураева Т. Л. Сахарный диабет // В кн.: Справочник детского эндокринолога. – М.: ЛитТерра, 2011. – С. 327-395.
142. Кураева, Т.Л. Современная инсулинотерапия у детей и подростков / Т.Л. Кураева // Фарматека. - 2004. - №5. - С. 45-52.
143. Кураева, Т.Л. Иммунопатогенез и иммунотерапия сахарного диабета I типа / Т.Л. Кураева // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 63-67.
144. Куторгин, Г.Д. Состояние зубов и пародонта при сахарном диабете и гипотиреозе / Г.Д. Куторгин, Н.Б. Бородина, Ю.В. Коробова // Российский научный форум с международным участием «Стоматология нового тысячелетия»: сборник тезисов. - М., 2002. - С. 27-28.
145. Лемецкая, Т.И. К вопросу о взаимосвязи заболеваний пародонта и сахарного диабета / Т.И. Лемецкая, Т.В. Сухова // Материалы юбилейной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Е.Е. Платонова. - М., 2001. - С. 82-84.
146. Леонтьев, В.К. Детская терапевтическая стоматология: национальное руководство / В.К. Леонтьев, Л.П. Кисельникова – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010 – 896 с.
147. Леонтьев В.К., Галиулина М.В., Ганзина И.В. Изменение структурных свойств слюны при изменении рН // Стоматология. – 1999.– №2. – С.22-24.
148. Леонтьев, В.К. Кариес и процессы минерализации. – М: ММСИ, 2007. – 541 с.
149. Леонтьев, В. К. Профилактика стоматологических заболеваний / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов. – М: МГМСУ, 2006. – 416 с.
150. Леонтьев, В.К. Слюна / В.К. Леонтьев. - М., 2000. - 230 с.

151. Лепихина, Е.А. Оценка местной иммунотерапии заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта у больных язвенной болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2004. - 24 с.
152. Леус, П.А. Диагностическое значение гомеостаза слюны в клинике терапевтической стоматологии: учеб.- метод. пособие / П.А. Леус // Белорус. гос. мед. ун-т; 2-я каф. терапевт. стоматологии. – Минск: БГМУ, 2014– 67 с.
153. Леус, П. А. Профилактическая коммунальная стоматология / П. А. Леус. – М.: Медицинская книга, 2008. – 444 с.
154. Лифшиц, В.М. Биохимические анализы в клинике / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. – М: Медицина, 2010. – 302 с.
155. Логунова Л.В. Оценка неспецифической резистентности у больных сахарным диабетом / Л.В. Логунова, Ф.С. Дзугкоева // Российский медико-биологический вестник. - 2007. - №4. - С. 42-48.
156. Лобанова, М. В. Первичная профилактика сахарного диабета I у детей и подростков / М. В. Лобанова // Медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 125-127.
157. Луговая, А.В. Особенности иммунологической реактивности у больных инсулинзависимым сахарным диабетом / А.В. Луговая // Медицинская иммунология. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 201.
158. Луговая, А.В. Изменение показателей клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом I типа / А.В. Луговая, Н.В. Бычкова, Н.М. Калинина // Медицинская иммунология. — 2003. - Т. 5, № 3-4. - С. 258-259
159. Лукашева, Е.В. Жидкости полости рта. Биохимия зубного налёта и зубного камня: учебно-метод. пособ. для студентов медицинского факультета специальности «Стоматология» / Е.В. Лукашева, Е.А. Рыскина. – М: РУДН, 2011. – 48 с.
160. Лукиных, Л.М. Болезни полости рта / Л.М. Лукиных. - Н. Новгород: НГМА, 2004. – 478с.
161. Магомедова. М.П. Калликреин-кининовая система при

патологических состояниях у детей / М.П. Магомедова, Н.А. Коровина // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 102-106.

162. Мак-Дональд, Р.Е. Стоматология детей и подростков ; пер. с англ. / Р.Е. Мак-Дональд; под ред. Р.Е. Мак-Дональда, Д.Р. Эйвери. – М : Мед. Информ, 2008. – С 138-142.

163. Малюжинская Н.В., Кожевникова К.В., Полякова О.В., Николенко Н.В., Жидких А.Н., Петрова И.В. Состояние углеводного обмена у детей с сахарным диабетом типа 1 в зависимости от возраста дебюта и длительности заболевания // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 4 (56). – С. 26-29.

164. Мартынов, А.И. Оценка местного иммунитета: учебно-методическое пособие для врачей клинической лабораторной диагностики. / А.И. Мартынов, С.С. Аршинова, А.В. Симонова. – М: ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», 2007. – 27 с.

165. Марьяновский, А.А. Физиологические закономерности адаптации иммунной системы человека-оператора при действии неблагоприятных факторов (принципы диагностики, прогнозирования, мониторинга и коррекции) / А.А. Марьяновский. – М: Медицина, 2009. – 336 с.

166. Меньшиков, В.В. Стандартизация в клинической лабораторной медицине. – М: Мед. Информ, 2005. – 286 с.

167. Мошкин А.В., Долгов В.В. Обеспечение качества в клинической лабораторной диагностике. – М: Медицина, 2009. – 188 с.

168. Мулик, А.Б. Уровень общей неспецифической реактивности человека / А. Б. Мулик, М. В. Постнова, Ю. А. Мулик. – Волгоград: Волгогр науч. изд-во, 2009. – 224 с.

169. Наглядная эндокринология. / Гринстейн, Д. Вуд. – 2-е изд. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. – 120 с.

170. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Управление качеством лабораторных исследований. – М: Медицина, 2010. – 231 с.

171. Некрасова, М. Р. Предикторы развития остеопении при сахарном

диабете 1 типа / М. Р. Некрасова, Л. А. Суплотова // Сахарный диабет. – 2006. – № 1. – С. 58-61.

172. Никитина, И.Л. Детская эндокринология / И.Л. Никитина. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. - 224 с.

173. Николаев, А.И. Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. – 9-е изд– М: Изд-во МЕДпресс-информ, 2013. – 928 с.

174. Оганян, Э.С. Состояние пародонта у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (клинико-лабораторное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 2001. - 18 с.

175. Особенности иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью сахарного диабета типа 1 / Е.В. Крюкова, А.А. Савченко, В.Т. Манчук, И.В. Осокина // Проблемы эндокринологии. - 2000. - № 3. - С. 7-10.

176. Особенности патогенеза и возможные пути фармакологической коррекции инсулинзависимого сахарного диабета / Ю.Н. Чернов, А.Н. Пашков, М.В. Васин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – №3. – С. 60-66.

177. Особенности состава и свойств ротовой жидкости у детей при различном уровне интенсивности кариозного процесса / В.Г. Сунцов [и др.] // Стоматол. журн. – 2010.– № 1.– С. 12-14.

178. Особенности клеточного иммунитета у больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом / И.И. Дедов, Л.А. Чугунова, О.М. Смирнова и др. // Проблемы эндокринологии. – 1994. – № 1. – С. 17-20.

179. Панков, Ю.А. Молекулярно-генетические аспекты инсулинзависимого сахарного диабета / Ю.А. Панков, М.К. Чехранова, В.Ю. Бутнев // Проблемы эндокринологии. - 1990. - Т . 36, № 4. - С. 3-11.

180. Пересецкая О.В., Козлова Л.В. Состояние адаптации у детей с сахарным диабетом 1-го типа. // Вестник СГМУ. – 2001. – С. 108-109.

181. Первый опыт патогенетической терапии аутоиммунного инсулита у детей с сахарным диабетом типа 1 / И.Э. Волков, Е.С. Демина, Е.Д. Пашанов, А.Г. Румянцева // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2004. - Т.3, №4. - С. 76-80.

182. Перова, Е.Г. Сравнительный анализ показателя уровня стоматологического здоровья у детей и подростков с различным соматическим статусом / Е.Г. Перова, А.А. Левенец, Д.А.Россиев // Ортодонтия. – 2011.– №1. – С.4-8.

183. Перекисное окисление липидов и проницаемость мембран эритроцитов у детей и подростков с сахарным диабетом I типа / Т.Н. Субботина, Н.М. Титова, А.А. Савченко и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - № 5. - С. 20-35.

184. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у детей и подростков, больных сахарным диабетом I типа / Т.П. Бардымова, Л.И. Колесникова, Н.Г. Карлова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2004. - Т. 1, №2. - С. 35-38.

185. Персин, Л.С. Стоматология детского возраста / Л.С. Персин., В.М. Елизарова, С.В. Дьякова // Учебная литература для медицинских вузов. – Изд 5-е, перераб. и доп. – М: «Медицина», 2006. – 640 с.

186. Петрищев, Н.Н. Патофизиология слюноотделения: Учебно-методическое пособие для студентов. / Н.Н. Петрищев. – СПб: Медицина, 1993. – 35 с.

187. Пожарицкая, М.М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса в твердых и мягких тканях полости рта. Ксеростомия: метод.пособие / М.М. Пожарицкая. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.- 48 с.

188. Пожарицкая, М.М. Секреция и физиологические функции смешанной слюны в норме: метод, рек. / М.М. Пожарицкая, О.В. Макарова. - М., 1996. - 24 с.

189. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных

сахарным диабетом I типа / Ю.В. Крекова, В.И. Мазуров, Л.Н. Бубнова, Т.В. Глазанова // Медицинская иммунология. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 199.

190. Полторак, Д.Ю. Общие сведения о секреции слюны / Д.Ю. Полторак, М.М. Пожарицкая, А.Б. Денисов // Стоматология нового тысячелетия: сб. тезисов. - М., 2001. - С. 187-188.

191. Постников, А.А. Водно-минеральный обмен / А.А. Постников. – М: Триада-фарм, 2004. – 238 с.

192. Потемкин, В.В. Динамика ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом I типа / В.В. Потемкин, Т.В. Никонова, СВ. Брыкова // Проблемы эндокринологии. - 1994. - №6.- С. 5-7.

193. Приказ МЗ и СР РФ № 289 от 14 апреля 2006 г. “О мерах по дальнейшему совершенствованию стоматологической помощи детям в Российской Федерации”.

194. Приказ МЗ РФ № 45 от 07.02.2000 г. «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации».

195. Приказ МЗ РФ № 220 от 26.05.2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов»».

196. Профилактика хронических осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Э.П. Касаткина, Г.И. Сивоус, Э.А. Очирова, И.Г. Сичинава. // Сахарный диабет. – 2003. – №4. – С. 9-12.

197. Рединова, Т.Л. Клинические методы исследования слюны при кариесе зубов: Учебно-методические рекомендации. / Т. Л. Рединова, А. Р. Поздеев. – Ижевск: Медицина, 2008– 36 с.

198. Результаты определения гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом / СВ. Булатова, НЛЮ. Трельская, Я.Б. Бейкин и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2007. - №9. - С. 61-62.

199. Робустова, Т.Г. Иммуный статус в полости рта.: метод. рекоменд. / Т.Г. Робустова, К.А. Лебедев, Ю.М. Максимовский - М., 1990. - 28 с.
200. Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа и механизма гибели β -клеток при различных вариантах течения сахарного диабета типа I / И.И. Дедов, Т.В. Никонова, О.М. Смирнова // Проблемы эндокринологии. - 2005. - № 3. - С. 3-7.
201. Ройт, А. Основы иммунологии / А. Ройт. - М.: Мир, 2001. - 328 с.
202. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях / В.Н. Федосеева, Г.В. Порядин, Л.В. Ковальчук. - М.: Промедэк, 1993. - 320 с.
203. Самойлик, М.М. Стоматологический статус больных инсулиннезависимым сахарным диабетом и его коррекция: автореф. дис. ...канд. мед. наук. - М., 2003. - 24 с.
204. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М.: «Медицинское информационное агентство». - 2016.
205. Сахарный диабет у детей и подростков. / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, Л.Н. Щербачева. - М: Универсум Паблишинг. - 2002.
206. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике / Под ред. В. А. Петерковой. - ISPAD, 2009.
207. Сахарный диабет 1-го типа у детей Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность / Л.Н. Щербачева, Т.Ю. Ширяева, Ю.И. Сунцов, Т.Л. Кураева // Проблемы эндокринологии. - 2007. - №2. - С. 24-29.
208. Сегень, И.Т. Биологические свойства ротовой жидкости у детей, имеющих ортогнатический прикус, и детей с зубочелюстными аномалиями и деформациями / И.Т. Сегень, С.М. Дубачева, О.Н. Бородина // Вестник Волгоградской медицинской академии. - 2008.- №6.- С. 205-206.

209. Селифанова, Е.Н. Стоматологический статус и особенности кристаллизации слюны при сахарном диабете: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2004. – 13 с.

210. Серов, В.В. Общепатологические подходы к познанию болезни / В.В. Серов. 3-е изд., перераб. и доп. – М: Медицина, 2008. – 332 с.

211. Сивоус, Г.М. Лечение диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков / Г.М. Сивоус // Лечащий врач. – 2002. – №5. – С. 12-16.

212. Скочилова, Т.В. Клинико-иммунологическая характеристика детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа при вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Н. Новгород., 2006. - 24 с.

213. Скрипкина, Г.И. Типы микрокристаллизации слюны в совокупности с физико-химическими параметрами ротовой жидкости у кариесрезистентных детей школьного возраста / Г.И. Скрипкина, А.Н. Питаева, В.Г. Сунцов // Институт стоматологии. – 2001.– № 1.– С. 118-120.

214. Слюсарь Н.Н. Клинико-лабораторные особенности исследования слюны. // Методическое пособие. – Тверь.– 2010.– 17 с.

215. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. – М.: Медицина, 2002. – 416 с.

216. Состояние показателей клеточного иммунитета у детей в дебюте сахарного диабета 1-го типа и на фоне инсулинотерапии / Ш.У. Ахмедова, Г.Н. Рахимова, Д.А. Рахимова, М.А. Айходжаева // Иммунология. – 2003. – Т. 24, № 1. – С. 51-53.

217. Справочник по детской стоматологии / Под ред. А.С. Cameron, R.P. Widmer; перевод с англ. под ред. Т.Ф. Виноградовой, Н.В. Гинали, О.З. Топольницкого. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.

218. Сравнительная характеристика клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом I и II типов / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбикова, М.Ю. Захарова // Кубанский научный медицинский вестник. –

2008. – №5. – С. 91-94.

219. Стандартизация в клинической лабораторной медицине / Под ред. В.В. Меньшикова. – М: Медицина, 2005. – 167 с.

220. Старых, Э.Ф. Диабетология у детей / Э.Ф. Старых. - Ростов на Дону: Издательские проекты, 2007. - 91с.

221. Стоматология детей и подростков; под ред. Е. Р. Мак-Дональда, Р. Д. Эйвери. – М: Медицинскоеинформационное агентство, 2009. – 766 с.

222. Структурные свойства смешанной слюны у лиц с разными уровнями резистентности зубов к кариесу / И.В. Анисимова, М.В. Галиулина, И.В. Ганзина [и др.] // Стоматология. – 2005. – № 4. – С. 8-10.

223. Сукманский, О.И. Биологически активные вещества слюнных желёз / О.И. Сукманский – Киев: Здоровье, 2009.– 111 с.

224. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 15–18.

225. Сунцов, В.Г. Особенности состава и свойств в ротовой жидкости у детей при различном уровне интенсивности кариозного процесса / В.Г. Сунцов, И.М. Волошина // Стоматол. журн. – 2010– № 1– С 12-14.

226. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование // Сахарный диабет. – 2005. – № 2. – С. 2-5.

227. Тарасенко, Л.М.Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Л.М. Тарасенко, Г.А. Суханова, В.П. Мищенко. – Томск: Изд-во НТЛ, 2002– 124 с.

228. Терапевтическая стоматология детского возраста / Под ред. Л.А. Хоменко. – М.: ООО «Книга плюс», 2007. – 815 с.

229. Ультраструктура и функция лимфоцитов крови у детей с впервые выявленным нелеченным сахарным диабетом I типа / К.П. Зак, М.А. Грузов В.В. Афанасьева и др. // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 5. – С.

8-13.

230. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): рук. для врачей в 2 т. / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – Т. 2. – 464 с.

231. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер: Пер. с англ. – М: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

232. Фримель, Г. Иммунологические методы / Г. Фримель. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.

233. Хитров, В.Ю. Динамика местного иммунитета полости рта у детей, больных сахарным диабетом с патологией тканей пародонта в процессе иммуномодулирующего лечения / В.Ю. Хитров // Аллергология и иммунология. - 2005. - Т. 6, № 2. - С. 310.

234. Чиркин, А.А. Биохимия / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – Минск: Изд-во «Белорусский дом печати», 2010. – 386 с.

235. Шабалин, В. Н. Морфология биологических жидкостей человека / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина. – М : Хризостом, 2011. – 304 с.

236. Шабанов, Н.П. Педиатрия: учеб. для мед. вузов / Н.П. Шабалов. - СПб.: СпецЛит, 2007. - 911 с.

237. Щербачева Л.Н., Ширяева Т.Ю., Сунцов Ю.И., Кураева Т.Л. Сахарный диабет 1-го типа у детей Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 24–29.

238. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 482с.

239. Шостак, Н.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома / Н.А. Шостак, Д.А. Аничков // Российский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10, № 27. - С. 1255—1257.

240. Щукина, И.Н. Изменение иммунологических показателей,

гомеостаза ротовой жидкости у детей во временном прикусе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2013– 20 с.

241. Э. Питерс-Хармел, Р. Матур. Сахарный диабет: диагностика и лечение. Пер с англ. – М., Практика, 2008. – 496с.

242. Эндокринология: национальное руководство. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 1072 с.

243. Эндокринология и метаболизм. Т. 2. / Перевод с англ. под ред. Ф. Флеминга, Дж.Д.Бакстера, А.Е. Бродуса, Л.А. Фромена. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.

244. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации/Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.А., Казаков И.В. // Сахарный диабет, 2011. - №1. - С. 15-18.

245. Яровая Г.А. Контактная система. Новые представления о механизмах активации и биорегулирующих функциях (обзор) / Г.А. Яровая // Биохимия. – 2012. – № 67 (1). – С. 16-29.

246. A comparison of the sialochemistry, oral pH, and oral healthstatus of Down syndrome children to healthy children / E. Davidovich[et al.] // Int. J. Paediatr. Dent. – 2010– Vol 20. – P 235-241.

247. Abelson, D.C. The effect of saliva on plaque pH in vivo / D.C. Abelson, I. Mandel // J. Dent. Res. – 2011– Vol 60, № 9. – P 1634-1638.

248. Abid N., McGlone O., Cardwell C. et al. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease // *Pediatr Diabetes*. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 322–325.

249. Abnormal thymocyte maturation in spontaneously diabetic BB rats involves the deletion of CD4+, CD8+ cells / C. Plamondon, O. Kottis, C Brideau et al. // *J. Immunol.* - 1990. - Vol. 144, № 3. - P. 923-928.

250. ADA Clinical Practice Recommendations 2006. *Diabetes Care* 2006; 29, Suppl. 1.

251. Adlercreutz E.H., Wingren C.J., Vincente R.P. et al. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac

disease // *Acta Paediatr.* – 2015. – Vol. 104, № 2. – P.178–184.

252. Akirov A., Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease // *World J Diabetes.* – 2015. – Vol. 6, № 5. – P. 707–714.

253. Alexopoulou, O. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients / O. Alexopoulou [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2006. – Vol. 32, № 5. – Pt 1. – P. 453 – 458.

254. Alves C., Brandao M., Andion J., Menezes R. Oral health knowledge and habits in children with type 1 diabetes mellitus // *Braz Dent J.* – 2009. – Vol. 20, № 41. – P. 70-73.

255. Amaechi B.T., Higham S.M. Eroded enamel lesion remineralization by saliva as a possible factor in the site-specificity of human dental erosion // *Arch Oral. Biol.* – 2010. – Vol. 46, N 8. – P. 697-703.

256. American Academy of Periodontology. Diabetes and periodontal disease (position paper) // *J. Periodontol.* - 1999. - № 70. - P. 935-949.

257. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* - 2004. - № 27 (Suppl). - P. 5-10.

258. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diab. Care.* – 2011. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 62-69.

259. Amerongen, A.V.N. Saliva – the defender of the oral cavity / AV.N. Amerongen, E.C.I.Veerman // *J. Oral Diseases.* – 2008– V 8. – №1– P 12-22.

260. Amin R., Murphy N., Edge J. et al. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25, № 7. – P. 1117–1122.

261. Anderson, P. Critical pH in resting and stimulated whole saliva in groups of children and adults / P. Anderson, M. P. Hector, M.A. Rampersad // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2001– Vol 11, № 4. – P 266-273.

262. Artino, M. Diurnal behaviour of some salivary parameters in patients with diabetes mellitus (protein concentration, amylase activity, density) - note I /

M.Artino, M.Dragomir, S.Ionescu et al. // Rom. J. Physiol. -2008.-Vol.35,N 1-2.-P. 79-84.

263. Asymptomatic cardiomyopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: association of echocardiographic indicators with duration of diabetes mellitus and metabolic parameters / Adal E., Koyuncu G., Aydin A. et al. // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2006. – May;19(5). – P. 713-726.

264. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of development type I diabetes / M.C. Honeyman, B.C. Coulson, N.L. Stone et al. // Diabetes. - 2000. - № 49. - P. 1319-1324.

265. Assor E., Marcon M.A., Hamilton N. et al. Design of a dietary intervention to assess the impact of a gluten-free diet in a population with type 1 Diabetes and Celiac Disease // BMC Gastroenterol. – 2015. – № 15. – P. 181.

266. Autoantibodies associated with type I diabetes mellitus persist after diagnosis in children / K. Savola, E. Sabbach, P. Kulmale et al. // Diabetologia. — 1998. - Vol. 41, № 11. - P. 1293-1298.

267. Atkinson, M.A. Type I diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment / M.A. Atkinson, G.S. Eisenbarth // Lancet. - 2001. - Vol. 358. - P. 221-229.

268. Baim S., Leonard M.B., Bianchi M.L. et al. Official positions of the International Society for clinical densitometry and executive summary of the 2007 ISCD pediatric position development conference // J. Clin. Densitom. – 2008. – Vol. 11, №1. – P. 6-21.

269. Baldock, P.A. Vitamin d action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast / P.A. Baldock, G.P. Thomas, J.M. Hodge // J. Bone Miner. Res. – 2006– V21, № 10. – P 1618-1626.

270. Banerji, M.A. Diabetes in African Americans: unique pathophysiologic features. Curr Diab Rep. – 2004. – Vol. 4. – P.219-223.

271. Banoczy, J. Salivary secretion rate, pH, lactobacilli and yeast counts in diabetic woman // Acta Dabetol. Lat. - 1987. - Vol. 24, N 3 . -P. 223-228.

272. Barnes, P.J. Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic

airway diseases / P.J. Barnes // Cytokine Growth Factor Rev. – 2009.– Vol. 14(6). – P. 511-522.

273. Beck R. W., Hirsch I. B., Laffel L. et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. – Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1378-1383.

274. Becker, K.L. Principles and practice of endocrinology and metabolism / K.L. Becker. - Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. - 2477 p.

275. Belce, A. Evaluation of salivary sialic acid level and Cu-Zn superoxide dismutase activity in type 1 diabetes mellitus / A.Belce, E.Uslu, M.Kucur et al. // Tohoku. J. Exp. Med. - 2010. - Vol. 192, N 3. - P. 219-225.

276. Berkovitz B.K.B., Holland G.R., Moxam B.J. A Color atlas and text of oral anatomy, histology and embryology second edition 1992, Reprint By Mosby. – 1995.– 261 p.

277. Bergdahl M., Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress // J. Dent. Res. - 2010. - Vol. 79, N 9. - P. 1652-1658.

278. Bessat, J.D. Change in gingival fluid PH during periodontal treatment: longitudinal study / J.D. Bessat // J. Parodontol. – 2010– V7. – №1– P 57-62.

279. Bhadada S.K., Kochhar R., Bhansali A. et al. Prevalence and clinical profile of celiac disease in type 1 diabetes mellitus in north India // J. Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 378–381.

280. B-lymphocytes are critical antigen-presenting cells for the initiation of T cell-mediated autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice / D.V. Serreze, S.A. Fleming, H.D. Chapman et al. // J. Immunol. - 1998. - Vol. 161, № 8. - P. 3912-3918.

281. Bretz, W.A. Unstimulated salivary flow rates of young children / W.A.Bretz, E.V. do Valle, J.J.Jacobson et al. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 2001. - Vol. 91, N 5. - P. 541-545.

282. Bretz, W.A. Minor salivary gland secretion in the elderly / W.A.Bretz,

W.J.Loesche, Y.M.Chen et al. // Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol, Oral Radiol, Endod. - 2010. - Vol. 89, N 6. - P. 696-701.

283. Burgess, M.A. Congenital rubella and diabetes mellitus / M.A. Burgess, J. M. Forrest // Diabetologia. - 2009. - Vol.52, №2. - P. 369-370.

284. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / H.L. Colin [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. - 1998. - № 8 5 . - P . 680-685.

285. Cardiac and vascular function in adolescents and young adults with type 1 diabetes / Berger E., Sochett E.B., Peirone A. et al. // Diabetes Technol Ther. – 2004. – Apr; 6(2). – P. 129-135.

286. Cardiovascular function in young patients with type 1 diabetes mellitus / Chen M.R., Lee Y.J., Hsu C.H. et al. // Acta Paediatr Taiwan. – 1999. - Jul-Aug;40(4). – P. 250-254.

287. Cameron, N.E. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy / N.E. Cameron, M.A. Cotter // Diabetes. - 1997. - Vol. 46, Suppl. 2 . - P . 31-37.

288. Cerutti F., Bruno G., Chiarelli F. et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study // Diabetes Care. – 2004. – Vol.27, № 6. – P. 1294–1298.

289. Circulating plasma endothelin-1, plasma lipids and complications in Type 1 diabetes mellitus / Sárman B., Farkas K., Tóth M. et al. // Diabetes Nutr Metab. – 2000. – Jun;13(3). – P. 142-148.

290. Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. Prepared by the Australasian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing. Approved by the NHMRC on 9 March 2005. ISBN Online: 0 642 82630 7.

291. Cooke, D.W. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics / D. W. Cooke, L. Plotnick // Pediatr Rev. – 2008. – Vol. 29(11). – P. 374-384.

292. Contreas G., Valletta E., Ulmi D. Screening of coeliac disease in north Italian children with type 1 diabetes: limited usefulness of HLA-DQ typing // Acta

Paediatr. – 2004. – Vol.93, № 5. – P. 628–632.

293. Cohn A., Anthony M., Kupfer S. Type 1 Diabetes and Celiac Disease: Clinical Overlap and New Insights into Disease Pathogenesis // *Curr.Diab. Rep.* – 2014. –Vol.14, № 8. – P. 517.

294. Costa, H.J. Is there a relationship between the pH and volume of saliva and esophageal pH-metry results / H.J. Costa, O.M. Neto, C.A. Eckley // *Dysphagia.* - 2005. - Sum., № 20(3). - P. 175-181.

295. Craig M.E., Hattersley A., Donaghue K.C. Definition epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents // *Pediatric Diabetes.* – 2009. – 10 (Suppl. 12). – P. 3-12.

296. Chase, H.P. Atrial of nicotinamide in newly diagnosed patients with type I (insulin dependent) diabetes mellitus / H.P. Chase, N. Batter-Simon, S. Garg // *Diabetologia.* - 1990. - Vol. 33. - P. 444-446.

297. Chase, W.R. Salivary markers: their role in breast cancer detection // *J. Okla. Dent. Assoc.*- 2010. - Vol. 91, N 1. - P. 10-11.

298. Dawes, C., O'Connor, A.M., Aspen, J.M. The effect on human salivary flow rate of the temperature of a gustatory stimulus // *Arch Oral. Biol.* – 2010. – Vol. 45, N 11. – P. 957-961.

299. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the DCCT. *Amer. J. Med.* – 1991. – Vol. 90. – P.450-459.

300. Denovan, L.A. Saliva biomonitoring of atrazme exposure among herbicide applicators / L.A.Denovan, C.Lu, C.J.Hines, R.A.Fenske // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* - 2010. - Vol. 73, N 7. - 457-462.

301. Dental caries in older adults with diabetes mellitus / B.P. Lin, G.W. Taylor, D.J. Allen, J.A. Ship // *Spec Care Dentist.* - 1999. - № 19. - P. 8-14.

302. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases: Laboratory markers from analysis of saliva / J.M.A.Wilton, M.A.Curtis, J.A.C.Sterne et al. // *J. Clin. Periodontol.* - 2008. - Vol. 16, N 8. - P. 475-483.

303. Devadason B. Insulin Infusion Pumps and Continuous Monitoring. Frost & Sullivan Market Insight, 27 Oct 2010.

304. Development of type I diabetes despite severe hereditary B-lymphocyte deficiency / S. Martin, D. Wolf-Eichbaum, G. Duinkerken et al. // N. Engl. J. Med. - 2001. - № 345. - P. 1036-1040.

305. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Pediatr* 1994; 125:177-188.

306. Diab-Ladki R., Pellat B., Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases // *Clin. Oral. Invest.* – 2008– Vol 7. – P 103-107.

307. Diabetes in Childhood and Adolescence / Ed. F. Chiarelli, K. Dahl-Jorgensen, W. Kiess. – Basel, Freiburg, Paris, London, New York, Bangalore, Bangkok, Singapore, Tokyo, Sydney: Karger, 2005.

308. Dowd, F.J. Saliva and dental caries / F.J. Dowd // *Dent Clin Nort Am.* - 1999. - Oct., 43 (4). - P. 579-597.

309. Dulaimi D., Tait K., Rostami K. Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders // *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 189–197.

310. Djurić Z., Stamenković H., Stanković T. et al. Celiac disease prevalence in children and adolescents with type 1 diabetes from Serbia // *Pediatr. Int.* – 2010 – Vol. 52, № 4. – P. 579–583.

311. Edgar, W. M. Saliva: its secretion, composition and functions /W.M. Edgar // *Br. Dent. J.* – 2009– Vol 172. – №8– P 305-312.

312. Endothelin system function in diabetic nephropathy / Zanatta C.M., Canani L.H., Silveiro S.P. et al. // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2008. – Jun;52(4). – P. 581-588.

313. Erminia Camarca M., Mozzillo E., Nugnes R. et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus // *Ital. J. Pediatr.* – 2012. – № 38.

314. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy / Suys B.E.,

Katier N., Rooman R.P. et al. // *Diabetes Care*. – 2004. – Aug;27(8). – P. 1947-1953.

315. Flodstrom, M. The Natural Killer Cell Friend - or Foe in Autoimmune Disease? / M. Flodstrom, F.D. Shi, N. Sarventnick // *Scand. J. Immunol.* - 2002. - №55. - P. 432-441.

316. Florys B., Urban M., Głowińska B. Association of lipid metabolism with subclinical diabetic cardiomyopathy in children and adolescents with type 1 diabetes // *Med Sci Monit.* – 2000. – Mar-Apr;6 (2). – P. 342-347.

317. Fox, P.C. Saliva composition and its importance in dental health / P.C. Fox // *Compend Contin Educ Dent.* – 2008– № 13– P 457-460.

318. Freeman H.J. Endocrine manifestations in celiac disease // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 38. – P. 8472–8479.

319. Gesualdo P.D., Bautista K.A., Waugh K.C. et al. Feasibility of screening for T1D and celiac disease in a pediatric clinic setting // *Pediatr. Diabetes.* – 2016. – Vol.17, № 6. – P. 441–448.

320. Ghezzi E.M., Lange L.A., Ship J. A. Determination of variation of stimulated salivary flow rates // *J. Dent. Res.* - 2010. - Vol. 79, N 11. - P. 1874-1878.

321. Goh C., Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population // *Postgrad. Med. J.* – 2017. – Vol. 83, № 976. – P.132–136.

322. Gocke, R. Components of antibacterial and fibrinolytic activity of human saliva in normal and disordered wound healing / R.Gocke, B.Rafalzyk, M.Seyfarth // *Mund. Kiefer Gesichtschir.* - 2009. - Vol. 3. N1.- P. 38-42.

323. Granger, D.A. Salivary testosterone determination in studies of child health and development / D. A. Granger, E. B. Schwartz, A. Booth, M. Arentz // *HormBehav.* – 2009. – V35,N1 – P.18-27.

324. Guh, J.Y. Significance of salivary epidermal growth factor in peptic ulcer disease in hemodialysis patients / J.Y.Guh, H.C.Chen, L.Y.Chuang et al // *Nephron.* - 2010. - Vol. 87, N 2. - P. 134-138.

325. Gunczker, P. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus / P. Gunczker [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab.* –2001. –Vol. 14. –P. 525-528.
326. Haeckel, R. The application of saliva, sweat and tear fluid for diagnostic purposes / R. Haeckel, P. Hanecke // *Ann. Biol. Clin.* – 2013 –Vol. 51, № 10-11. – P 903-910.
327. Hansen D., Brock-Jacobsen B., Lund E. et al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 29, № 11. – P. 2452–2456.
328. Hedriana, H.L. Changes in rates of salivary estriol increases before parturition at term / H.L. Hednana, C.J. Munro, E.M. Eby-Wilkens, B.L. Lasley // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2010. - Vol. 184, N 2. - P. 123-130.
329. Hicks, J. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (partl) / J. Hicks, F. Garcia-Godoy, C. Flaitz // *J Pediatr Dent.* - 2003. - № 28 (1). - P. 47-52.
330. Hyoty, H. Enterovirus infection and type 1 diabetes / H. Hyoty // *Ann. Med.* - 2002. - № 34. - P. 138-147.
331. Hofman, L.F. Human saliva as a diagnostic specimen // *J. Nutr.* - 2001. -Vol. 131, N5.-P. 1621S-1625 S.
332. Humphrey S.P., Williamson R.T. A review of saliva: normal composition, flow, and function // *J. Prosthet. Dent.* - 2001. - Vol. 85, N 2. - P. 162-169.
333. Igarashi, M. Herzog A.G., Edelheit P.B., Jacobs AR. Low salivary Cortisol levels and aggressive behavior // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 2001. - Vol. 58, N 5. - P. 513-515.
334. Immunology of IDDM / N. Noorchasm, W. Kwok, A. Rabinovitch, L.C. Harrison // *Diabetologia.* - 1997. - Vol. 40. - P. 50 - 57.
335. Influence of ion channel modulation on in vitro interferon-gamma induced MHC class I and II expression on macrophages / J. Zhu, E. Mix, T.

Olsson, H. Link // Immunoph. Im. - 1995. -Vol. 17, № 1 . - P . 109-136.

336. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of Candida and candidal lesions / J. Guggenheimer [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. - 2000. - № 89. - P. 570-576.

337. Inhibition of AMP-Activated Protein Kinase Protects Pancreatic-Cells From Cytokine-Mediated Apoptosis and CD8 T-Cell Induced Cytotoxicity / A. Riboulet-Chavey, F. Diraison, L. Khai Siew et al. // Diabetes. - 2008. - Vol. 57. - P. 415-423.

338. Ilondu, N. Pharmacokinetics of diethylcarbamazine: prediction by concentration in saliva / N. Ilondu, O.E. Orisakwe, S. Ofoefule // Biol. Pharm. Bull. - 2010. - Vol. 23, N 4. - P. 443-445.

339. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 7th Edition. 2015.

340. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. – Brussels: IDF, 2013.

341. Immunoquantification of human salivary mucins MG1 and MG2 in stimulated whole saliva: factors influencing mucin levels / S.A.Rayment, B.Liu, G.D.Offner et al. // J. Dent. Res. - 2010. - Vol. 79, N 10. - P. 1765-1772.

342. Jehke, P. M. Serum level of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patient / P. M. Jehke // J. Endocrinol. – 1998. – Vol. 159. – P. 297-306.

343. Joshi R., Madvariya M. Prevalence and clinical profile of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus // Indian J. Endocrinol.Metab. – 2015. – Vol. 19, № 6. – P.797–803.

344. Joslin`s diabetes mellitus: selected chapter from Fourteenth edition/edited by C. Ronald Kahn [et al.]. – Boston, 2005. – 328 p.

345. Jun, H. The role of viruses in Type I diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals / H. Jun, J. Yoon // Diabetologia. - 2001. -№ 44. - P. 271-285.

346. Jurjus, A. The impact of new technologies on health. Saliva as a

valuable diagnostic tool. Minireview / A.Jurjus, R.Serhan, D.Ilyia, E.ilyia // J. Med. Liban. - 2009. - Vol. 47, N 5. - P. 297-300.

347. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes // Vasc Health Risk Manag. – 2008. – Vol. 4 (5). – P.1061-1068.

348. Karvonen M., Viik-Kajander M., Moltchanova E., Libman I., LaPorte R., Tuomilehto J. Incidence of childhood Type 1 diabetes Worldwide // Diabetes Care. – 2000. – Oct; 23 (10). – P. 1516-1526.

349. Kemmis, K. Diabetes and osteoporotic fractures / K. Kemmis, D. Stuber // The Diabetes Educator. –2005. –Vol. 31, № 2. –P. 187 – 196.

350. Kevan, C. Treatment of type 1 diabetes mellitus to preserve insulin secretion / C Kevan, Herold M.D. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. - 2004. - № 33. - P. 93-111.

351. Kovayr, L. Salivary gland extract from Ixodes ricinus tick modulates the host immune response towards the Th2 cytokine profile / L. Kovayr, J. Kopeckes, B. Rgehovay // Chest. - 2001. - Vol. 121, № 3. - P. 1059-1066.

352. Kho, H.S. Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis / H.S. Kho, S.W. Lee, S.C. Chung, Y.K. Kim // Oral. Surg., Oral. Med., Oral. Pathol., Oral. Radiol. Endod. - 2009. - Vol. 88, N 3. - P. 316-319.

353. Kintz P., Cirimele V., Ludes B. Detection of cannabis in oral fluid (saliva) and forehead wipes (sweat) from impaired drivers // J. Anal. Toxicol. - 2010. - Vol. 24, N 7. - P. 557-561.

354. Kirschbaum, C. Structural features of salivary function / C. Kirschbaum, S. Wust, D. Hellhammer // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 2013– Vol 4, № 3-4. – P 251-259.

355. Knip, M., Akerblom, H.K. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus / M. Knip, H.K. Akerblom // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. - 1999. - № 107. - P. 93-100.

356. Kongara K.R., Soffer E.E. Saliva and esophageal protection // Am. J.

Gastroenterol. - 2009. - Vol. 94, N 6. - P. 1446-1452.

357. Kolb, H. Autoimmune versus inflammatory type I diabetes: a controversy? / H. Kolb, V. Kolb-Bachofen, B.O. Roep // Immunol. Today. – 1995. – № 16. –P. 170-172.

358. Laine M., Pienihakkinen K. Salivary buffer effect in relation to late pregnancy and postpartum // Acta Odontol. Scand. - 2010. - Vol. 58, N 1. - P. 8-10.

359. Lande G., Dudouet D., Escande D. Measurement of potassium concentration in salivary and sweat fluids as a screening test for the long QT1 syndrome // Int. J. Cardiol. - 2010. - Vol. 77, N 2-3. - P. 323-324.

360. Larsson K., Carlsson A., Cederwall E. et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes // Pediatr. Diabetes. – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 354–359.

361. Lernmark, A. Rapid-onset type I diabetes with pancreatic exocrine dysfunction / A. Lernmark // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342, № 5. - P. 344-345.

362. Longman, L.P. The clinical assessment of oral dryness is a significant predictor of salivary gland hypofunction / L.P. Longman, C.F. McCracken, S.M. Higham, E.A. Field // Oral Dis. - 2010. - Vol. 6, N 6. - P. 366-370.

363. Ludvigsson Johnny, M.D. The Role of Immunomodulation Therapy in Autoimmune Diabetes / M.D. Johnny Ludvigsson // J. Diabetes Sci. Technol. - 2009. - № 3(2). - P. 320-330.

364. Lunt, H. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin dependent) diabetes / H. Lunt [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. –1998. –Vol. 40. –P. 31-38.

365. Mandel, I.D. The role of saliva in maintaining oral homeostasis / I.D. Mandel // J. Am. Dent. Assoc. – 2009– Vol 119, № 2. – P 298-304.

366. Mackinder M., Allison G., Svolos V. et al. Nutritional status, growth and disease management in children with single and dual diagnosis of type 1 diabetes mellitus and coeliac disease // BMC Gastroenterol. – 2014. – № 14. – P. 99.

367. Macrophage cytotoxicity towards isolated rat islet cells: neither lysis nor its protection by nicotinamide are beta-cells specific / K. Kronck, J. Funda, B. Berschick et. al. // *Diabetologia*. - 1991. - Vol. 34. - P. 232-238.

368. Mandrup-Poulsen, T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM / T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia*. - 1996. - Vol. 39, №9. - P. 1005-1030.

369. Mirvish, S.S. Nitrate and nitrite concentrations in human saliva for men and women at different ages and times of the day and their consistency over time / S.S. Mirvish, K.J. Rentiers, B. Kutler et al. // *Eur. J. Cancer Prev.* - 2010. - Vol. 9, N 5. - P. 335-342.

370. Mitchell RT., Sun A., Mayo A. et al. Coeliac screening in a Scottish cohort of children with type 1 diabetes mellitus: is DQ typing the way forward // *Arch. Dis. Child.* – 2016. – Vol. 101, № 3. – P. 230–233.

371. Modulation of macrophage proliferation by hyperglycemia / Y . J . Liu A. Soiri, D.J. Cohen, B.S. Oci // *Mol. Cell. Endocrinol.* - 1995. - Vol. 114, № 1-2 - P. 187-192.

372. McDevitt, H.-Closing in on type I diabetes / H. McDevitt // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345, № 14. - P. 1060-1061.

373. Nerup, J. On the pathogenesis of IDDM / J. Nerup // *Diabetologia*. – 1994. – Vol.37, Suppl. 2 . – P. 82-89.

374. Notkins, A.L. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues / A.L. Notkins, A. Lernmark // *Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108, №9 – p. 1247-1252.

375. Nitric Oxide Primes Pancreatic p-Cells for Fasmediated Destruction in Insulin-dependent Diabetes Mellitus / G. Stassi, D.R. Maria, G. Trucco et al. // *J. Exp. Med.* - 1997. - Vol. 186, № 8. - P. 1193-1200.

376. Ohashi M., Iwase M., Nagumo M. Elevated production of salivary nitric oxide in oral mucosal diseases // *J. Oral Pathol. Med.* - 2009. - Vol. 28, N 8. - P. 355-359.

377. Oldstone, M.B.A. Molecular mimicry and immune-mediated diseases

/ M.B.A. Oldstone // FASEBJ. - 1998. - № 12. - P. 1255-1265.

378. Oral glucose retention, saliva viscosity and flow rate in 5-year-old children / M. Negoro [et al.] // Arch. Oral. Biol. – 2010– Vol 45, N 11. – P 1005-1011.

379. Pancreas in recent onset insulin-dependent diabetes mellitus – changes in HLA, adhesion molecules, restricted T-cell receptor V beta usage, and cytokine profile / N. Somoza, F. Vargas, C. Rouramir et al. // J. Immunol. – 1994. – № 153. – P. 1360-1377.

380. Pediatric Endocrinology (5th edition) / Ed. F. Lifshitz. – NY: Informa Healthcare USA, Inc., 2007.

381. Petrovich, Yu. A. Effect of cariogenic diet on components of rats saliva / Yu.A. Petrovich, V.A. Zubov, R.P. Podoroznaja et al. // 16 International Conference on oral biology. Saliva in health and disease. - Chantilly, USA, 2010. - P. 27.

382. Pham-Short A., Donaghue K.C., Ambler G. et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136, № 1. – P. 170–176.

383. Postnatal elimination of transplacentally acquired disease — associated antibodies in infants born to families with type I diabetes / A.M. Hamalainen M.S. Ronkainen, H.K. Akerblom, M. Knip // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 85, № 11. – P. 4249-4253.

384. Poirot, L. Natural killer cells distinguish innocuous and destructive form of pancreatic islet autoimmunity / L. Poirot, C. Benoist, D. Mathis // P.N.A.S. – 2004. – Vol. 101, №21. – P. 8102-8107.

385. Putz, Z. Radioimmunoassay of thyroxine in saliva / Z. Putz, A. Vanuga, J. Veleminsky // Exp. And Clinic. Endocrinol. - 2005. - Vol. 85, № 2. - 199 p.

386. Rabinovitch, A. Prevention of type I diabetes / A. Rabinovitch, J.C. Skyler // Med. Clin. N. Amer. - 1998. - Vol. 82, № 4. - P. 739-755.

387. Ralph E. McDonald. Dentistry for the Child and Adolescent. – 2003. – 776c.

388. Rantonen P.J., Meurman J.H. Correlations between total protein, lysozyme, immunoglobulins, amylase, and albumin in stimulated whole saliva during daytime // *Acta. Odontol. Scand.* - 2010. - Vol.58, N 4. - P. 160-165.

389. Rayment, S.A. The effects of duration and intensity of stimulation on total protein and mucin concentrations in resting and stimulated whole saliva // *J. Dent. Res.* - 2001. - Vol. 80, N 6.

390. Reliability of salivary testosterone measurements: a multicenter evaluation / J. M. Dabbs [et al.] // *Clin. Chem.* -2005. - Vol. 41, № 11. - 1581 p.

391. Retton, V. Control of salivary secretion by nitric oxide and its role in neuroimmunomodulation / V. Retton, A. Lomniczi, J.C. Elverdin et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2010. - Vol. 917. - P. 258-267.

392. Rewers M., Pihoker C., Dohaghue K. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabet.* – 2009. – 10 (Suppl 12). – P. 71-81.

393. Roep, B.O. The role of T-cells in the pathogenesis of Type I diabetes: From course to cure / B.O. Roep // *Diabetologia.* - 2003. - № 46. - P. 305-321.

394. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34(39). – P. 3035-3087.

395. Saksena R., Bartlett D.W., Smith B.G. The role of saliva in regurgitation erosion // *Eur. J. Prosthodont. Restor. Dent.* - 1999. - Vol. 7, N 4. - P. 121-124.

396. Saliva as an alternative body fluid for therapeutic drug monitoring of the nonnucleoside reverse transcription inhibitor nevirapine / R. P. VanHeeswijk [et al.] // *Ther. Drug. Monit.* – 2011– Vol 23,N 3. – P 255-258.

397. Saliva: its role in health and disease. Working Group 10 of the Commission on Oral Health, Research and Epidemiology (CORE) // *Int. Dent. J.* –

1998 Vol. 42, № 4, suppl. 2. – P 287-304.

398. Salivary flow rate and oral findings in Prader-Willi syndrome: a case-control study / R. Saeveset [et al.] // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2012– Vol 22, № 1. – P 27-36.

399. Salivary testosterone in children with and without learning disabilities / S.W. Kirkpatrick [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2013– Vol53, № 3. – P 583-586.

400. Salivary testosterone levels and major depressive illness in men / R.H. Davies [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2012– Vol 161. – P 629-632.

401. Shugars D.C, Watkins C.A., Cowen H.J. Salivary concentration of secretory leukocyte protease inhibitor, an antimicrobial protein, is decreased with advanced age // *Gerontology.* – 2011. – Vol. 47, N 5. – P. 246-253.

402. Spellman, C.W. Islet Cell Dysfunction in Progression to Diabetes Mellitus / C.W. Spellman // *JAOA.* - 2007. - Vol. 107, №3.-P. 1-5.

403. Sreebny, L.M. Saliva in health and disease: an appraisal and update // *Int. Dent. J.* – 2010 - Vol. 50, N 3. - P. 140-161.

404. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40(Suppl 1). – S. 4-5.

405. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013; 36, Suppl 1.

406. Sue, A. Brown. Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes / Sue A. Brown, Julie L. Sharpless // *Clin. Diabetes.* –2004. –№ 22. –P. 10-20.

407. Taler I., Phillip M., Lebenthal Y. et al. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study // *Pediatr. Diabetes.* – 2012. – Vol. 13, № 8. – P.597–606.

408. Tamborlane W.V., Beck R.W., Bode B.W. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. – *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P.1464-1476.

409. Therapeutic drug monitoring of once daily gentamicin in serum and

saliva of children / M. Berkovitch, M. Goldman, R. Silverman et al. // *Eur. J. Pediatr.* - 2010. - Vol. 159, N 9. - P. 697-698.

410. The influence of systemic blood pressure on renal function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / Pietrzak I., Szadkowska A., Kozłowski J. et al. // *Pol Merkur Lekarski.* – 2003. – Mar;14(81). – P. 210-212.

411. T-cell clones from a type I diabetes patient respond to insulin secretory granule proteins / B.O. Roep, S.D. Arden, R.R.P. De Vries et al. // *Nature.* - 1990. - №345. - P. 632-634.

412. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. Clinical Guideline Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health and the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. July 2004.

413. Tuominen, J. T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes / Tuominen, J. T. [et al.] // *Diabetes Care.* –1999. –Vol. 22. –P. 1196-1200.

414. Valerio, G. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus / G. Valerio [et al.] // *Horm Res.* 2002. – Vol. 58. – P. 266 – 272.

415. Vitkovsky, Yu. Cytokine effects on lymphocyte-platelet adhesion / Yu. Vitkovsky, A. Solpov, B. Kuznik // *Haemostasis.* - Suppl.: 17th International Congress on Trombosis (Bologna, Italy. June, 2002). - Bologna, 2002. - P. 155.

416. Volta U., Tovoli F., Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus // *Expert Rev. Gastroenterol.Hepatol.* – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 479–487.

417. Wilson D. M., Kollman, Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 381-385.

418. Wolfsdorf J., Craig M. E., Daneman D. ISPAD Clinical Practice Concensus Guidelines 2006—2007. Diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes.* –

2007. – Vol. 8. – P.28-42.

419. Ziegler R., Heidtmann B., Hilgard D. DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. – 2011. – Vol.12. – P. 11-17.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный

медицинский университет»

Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Кафедра стоматологии общей практики и

детской стоматологии

Добровольное информированное согласие пациента на обследование и лечение в соответствии со ст. 30, 31, 32 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан» (утв. ВС РФ 22.07.93 №5487-1 от 30.06.2003г.)

Я, _____, согласен (на) с тем, что данные анамнестического, клинического и лабораторно-инструментальных методов моего обследования будут использованы в качестве материала для научной работы Ивченко Л.Г. «Влияние нарушений продукции гуморальных факторов местной защиты на уровень стоматологического здоровья у детей с сахарным диабетом первого типа». Цели и задачи исследования полностью разъяснены мне врачом (исследователем) _____. Я уведомлен (а), что протокол исследования и методики обследования одобрены независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «СтГМУ» МЗ РФ.

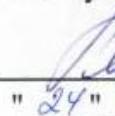
Я подтверждаю, что в процессе получения данного информированного согласия я не испытывал никакого принуждения, на все мои дополнительные вопросы относительно исследования мною получены исчерпывающие ответы.

Пациент (Ф.И.О.) _____ подпись _____

Врач (исследователь) _____ подпись _____

Дата «__» _____ 20__ г.

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной и воспитательной работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России


" 24 " Т.В. Гайворонская
2019 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения: референсные интервалы иммунологических, биохимических и биофизических слюварных показателей здоровых детей.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Влияние нарушений продукции гуморальных факторов местной защиты на уровень стоматологического здоровья у детей с сахарным диабетом первого типа".
3. Исполнитель: аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии Л.Г. Ивченко.
4. Дата использования предложения: с марта 2019 года.
5. Эффективность внедрения:
Предложенный диссертантом референсные интервалы иммунологических, биохимических и биофизических слюварных показателей «здоровых» детей могут использоваться при оценке степени нарушений в системе орального гомеостаза у детей с различным стажем сахарного диабета 1 типа, с целью формирования диспансерных групп, прогноза характера течения заболевания и вероятности развития осложнений..

Зав. кафедрой фундаментальной и
клинической биохимии, профессор



Автор предложения


И.М. Быков


Л.Г. Ивченко

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научно-исследовательской работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России



А.Н. Редько
2019 г.

АКТ

об использовании предложения в научном процессе

1. Наименование предложения: методические рекомендации, посвященные значимости иммунологических, биохимических и биофизических показателей ротовой жидкости у детей в диагностике различных заболеваний.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Влияние нарушений продукции гуморальных факторов местной защиты на уровень стоматологического здоровья у детей с сахарным диабетом первого типа".
3. Исполнитель: аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии Л.Г. Ивченко.
4. Дата использования предложения: с апреля 2019 года.
5. Эффективность внедрения:
Полученные результаты можно применять при формировании научно-методической базы показателей слюварного гомеостаза у детского населения. Перспективность внедрения и повышение значимости дальнейших исследований обусловлена расширением персонифицированной медицины на базе углублённого изучения слюварных показателей, что позволит эффективно решать такие диагностические задачи как идентификация реактивных сдвигов в системе орального гомеостаза у детей с эндокринной патологией на ранних стадиях заболевания.

Зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией

К.И. Мелконян

Авторы предложения

Л.Г. Ивченко

А.А. Басов

К.А. Попов