Бейбулатов Георгий Джамалутдинович. Совершенствование диагностики и лечения хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с кандидозной инфекцией: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.14 / Бейбулатов Георгий Джамалутдинович;[Место защиты: ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского].- Саратов, 2015.- 141 с.

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения России»**

**На правах рукописи**

**БЕЙБУЛАТОВ Георгий Джамалутдинович**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

**14.01.14 - стоматология**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель: доктор медицинских наук доцент Л.Ю. Островская**

**САРАТОВ 2014**

**СОДЕРЖАНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО КАНДИДА-АССОЦИИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА (ОБЗОР

ЛИТЕРАТУРЬ1)™™™„™   11

1. Хронический генерализованный кандида-ассоциированный пародонтит как клиническая проблема 11
2. [Роль иммунной системы в возникновении и течении хронического пародонтита, ассоциированного с Candida spp 18](#bookmark2)
3. Современные аспекты этиотропной и патогенетической терапии кандида-

ассоциированных пародонтитов 32

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 39

1. Клиническая характеристика обследованных пациентов 39
2. [Микробиологические методы исследования 41](#bookmark5)
3. [Культуральное исследование 42](#bookmark6)
4. Бактериологический анализ кала на дисбактериоз 43
5. Молекулярно-генетическое исследование 44
6. Частота выделения Candida spp. из пародонтальных карманов пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, проживающих в г. Саратове ... 44
7. Морфологические методы исследования 46
8. Твердофазный иммуноферментный анализ с определением концентрации интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-12 и интерлейкина-17 в

ротовой жидкости 48

1. [Методы лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с Candida spp 48](#bookmark11)
2. [Статистическая обработка результатов исследования 50](#bookmark7)
3. Клинико-инструментальная и морфофункциональная характеристика пародонта практически здоровых лиц и пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом без ассоциированной кандидозной инфекции 52

з

ГЛАВА 3. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ПАРОДОНТИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С CANDIDA SPP.: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИ­ЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ 61

1. Клиническая характеристика хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp 61
2. [Микробиологические критерии диагностики хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp. ,.. 69](#bookmark10)
3. Иммуноморфологические критерии диагностики хронического

генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp 75

ГЛАВА 4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С

CANDIDA SPP 89

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 107

[ВЫВОДЫ 116](#bookmark12)

[ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 118](#bookmark13)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 119

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| ЖКТ | - желудочно-кишечный тракт |
| ИЛ | -интерлейкин |
| пи | - иародонтальный индекс |
| РМА | - папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс |
| УИГР | - упрощенный индекс гигиены по Грину - Вермильону |
| хгп | - хронический генерализованный пародонтит |
| Аас | - Actinobacillus actinomycetemcomitans |
| Pg | - Porphyromonas gingivalis |
| Pi | - Prevotella intermedia |
| Td | - Treponema denticola |
| Tf | - Tannerella forsythensis |
| Thl | Т-хелперы 1 типа |
| Th2 | Т-хелперы 2 типа |

**ВВЕДЕНИЕ АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ**

Хронический генерализованный пародонтит по клинической и социально- экономической значимости занимает важное место в структуре стоматологической патологии [Тарасова Ю.Г., МосееваМ.В., 2011; MichikawaM., 2014]. Отечественные и зарубежные исследователи отмечают высокую частоту торпидных или устойчивых к терапии форм пародонтита [Baelum V., Lopez R., 2013; Thornton-Evans G. et al., 2013], развитие которых зачастую связано с пролиферацией грибов рода Candida.

Грибы рода Candida, являясь представителями нормальной микрофлоры, могут вести себя как сапрофиты, однако при некоторых факторах экзогенного или эндогенного характера, проявляют свои патогенные свойства и становятся участниками микробных ассоциаций при многих инфекционных заболеваниях человека, в том числе при воспалительных и воспалительно- деструктивных заболеваниях пародонта [Лессовой B.C. и соавт., 2003; Булкина Н.В., Панченко А.Д., 2011; Lalla R.V. et al., 2013]. В современной литературе все чаще используется термин - кандида-ассоциированный пародонтит, который отличается от кандидоза слизистой оболочки полости рта избирательной инвазией грибов не только в десневой эпителий, но и область пародонтальной связки [Devi P., Pradeep A.R., 2009]. Развитие специфической грибковой патологии пародонта может быть связано как с необоснованным выбором антибактериальных препаратов и развитием дисбиоза [Лессовой B.C. и соавт., 2004], так и со снижением колонизационной резистентности слизистой оболочки ротовой полости [Шумский А.В., Железняк

В.А., 2008; Cornely О.A. et al., 2012]. Однако к настоящему времени имеются лишь единичные исследования причин возникновения, механизмов развития и подходов к лечению кандида-ассоциированного пародонтита.

В формировании и течении заболеваний пародонта имеют значение многочисленные факторы, которые способствуют снижению реактивности организма и приводят к развитию вторичной иммунной недостаточности. Решающее значение в современной концепции этиопатогенеза заболеваний пародонта отводится состоянию иммунной системы и снижению резистентности тканей пародонта к микробной инвазии [Цепов Л.М. и соавт., 2004; Kinane D.F. et al., 2011;

Hasturk H. et al., 2012]. Оценка состояния иммунной системы и анализ содержания цитокинов приобретает важное значение как в изучении механизмов формирования, так и в разработке методов лечения пародонтита. Эффективность лечения хронического пародонтита оценивается преимущественно по результатам клинических, биохимических и функциональных методов исследования. Являются практически не изученными клеточные механизмы активности воспалительного процесса в десне при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Часто врачи при планировании лечения пародонтита не проводят микробиологическое исследование биотопа тканей пародонта и назначают стандартное антимикробное лекарственное средство [Златкина А.Р. и соавт., 2001]. Очевидна актуальность своевременной диагностики и направленного лечения кандида-ассоциированного пародонтита, что может быть достигнуто выделением групп высокого риска его развития. Комплексное клинико-морфологическое исследование с оценкой компонентов иммунной системы тканей десны позволит получить наиболее достоверную оценку состояния пародонта и оценить эффективность терапии при хроническом кандида-ассоциированном пародонтите.

В связи с вышеизложенным очевидна актуальность углубленного изучения клинических, патогенетических особенностей и оптимизации лечения хронического пародонтита, ассоциированного с кандидозной инфекцией.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Разработка новых диагностических критериев и повышение эффективности комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с кандидозной инфекцией.

**ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Определить частоту и клинические особенности хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp., у пациентов, проживающих в г. Саратове.
2. Оценить частоту встречаемости кандидоза других локализаций (желудочно- кишечный тракт, кожа, гениталии) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с Candida spp.
3. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с Candida spp., определить диагностическую ценность исследования интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-12 и интерлейкина-17 в ротовой жидкости.
4. Определить плотность экспрессии клеток десны, иммунопозитивных к CD35+, CD**56**+ **и** CD68+ и CD2o+, у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с Candida spp., в сопоставлении со степенью тяжести и стадией заболевания.
5. Оценить эффективность комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp., включающего стандартный антибактериальный препарат, антимикотический препарат натамицин и пробиотик.

**ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПРОВЕДЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Все приведенные в работе данные получены лично автором: как на этапе постановки цели и задач исследования, разработки методических подходов, так и при клиническом обследовании и лечении пациентов с хроническим кандида- ассоциированным пародонтитом, при проведении инструментальных исследований, иммуноферментного анализа цитокинов в ротовой жидкости и иммуногистохимического исследования десны, при статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов, при написании и опубликовании научных работ, при написании и оформлении рукописи диссертации, при апробации и презентациях результатов исследований на конференциях, съездах, конгрессах.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Определена частота обнаружения грибов рода Candida в паразитоценозе пародонтальных карманов пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, проживающих в г. Саратове. Впервые показано значение изменений экспрессии клеток десны, иммунопозитивных **К** CD3**5**+, CD**56**+, CD**20**+H CD68+, **в** формировании и течение хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp.. Впервые установлена связь указанных компонентов иммунной системы со степенью выраженности структурных изменений пародонта. Впервые при пародонтите, ассоциированном с Candida spp., в зависимости от тяжести поражения пародонта установлено клиническое и диагностическое значение изменений уровня про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости. Впервые выполнен анализ эффективности при хроническом генерализованном пародонтите, ассоциированном с Candida spp., комплексного (системного и местного) применения антимикотического препарата натамицина в сочетании с пробиотиком.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На основании проведенного исследования среди пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом определены критерии включения в группу высокого риска контаминации десны грибами рода Candida. Для ранней диагностики и оценки эффективности терапии хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp., предложен алгоритм обследования с применением показателей экспрессии иммунных клеток в ткани десны и содержания цитокинов в ротовой жидкости. Предложены новые критерии диагностики и оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp., с учетом клинических, микробиологических показателей, морфометрических показателей иммунных клеток десны: CD**35**+, CDs6+, CD2o+h СБб8+, **и** уровня цитокинов ротовой жидкости (интерлекин-4, -6, -12 и -17). Предложено комплексное лечение кандида-ассоциированного хронического генерализованного пародонтита с применением антимикотического средства натамицина (Пимафуцин©, Astellas Pharma Europe) местно в пародонтальные карманы в сочетании с системным приемом и применением пробиотика «Риофлора Баланс Нео» (Такеда) в течение 21 дня.

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Частота обнаружения грибов рода Candida в паразитоценозе пародонтальных карманов составляет 26,9%. Среди пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с Candida spp., чаще регистрируется средне-тяжелое (51,1%) или тяжелое (29,8%) течение заболевания.
2. В формировании хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp., имеет значение снижение экспрессии СБз**5**+, CDs6+ и CD68+ клеток в десне и повышения экспрессии CD2o+- клеток. Снижение экспрессии клеток, иммунопозитивных к CD**35**+, является характерной морфологической особенностью кандида-ассоциированного пародонтита, коррелирует с тяжестью поражения десны и может выступать в качестве диагностического критерия.
3. Хронический генерализованный пародонтит, ассоциированный с Candida spp., возникает и рецидивирует при повышении в ротовой жидкости уровня ИЛ-4 и ИЛ-6 и низком уровне ИЛ-12 и ИЛ-17, что принципиально отличает кандида- ассоциированный пародонтит от пародонтита, ассоциированного только с бактериальными пародонтопатогенами.
4. Применение антимикотического средства натамицина (Пимафуцин®, Astellas Pharma Europe) местно в пародонтальные карманы в виде крема в сочетании с пероральным приемом 100 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней и пробиотика «Риофлора Баланс Нео» (Такеда) в течение 21 дня повышает эффективность лечения хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp., достоверно улучшает клинико-функциональное и структурное состояние пародонта с достижением и сохранением ремиссии заболевания в течение 6 месяцев у 86,4% пациентов.

**ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ**

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедр стоматологического профиля Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского. Методы исследования внедрены в лечебно­диагностическую практику отделения терапевтической стоматологии Консультативной поликлиники Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева; ММУ «Стоматологическая поликлиника №3» и стоматологической клиники «Медстом» г. Саратова.

**АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 72-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых СГМУ с международным участием (Саратов, 2011); 39-й и 40-й научно-практических конференциях молодых- ученых Смоленской медицинской академии (Смоленск. 2011, 2012); IV международном молодежном медицинском Конгрессе «Санкт- Петербургские научные чтения -2011» (Санкт-Петербург, 2011); 3-й Всероссийской конференции «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний» (Москва, 2011); Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология - наука и практика Перспективы развития», посвященная 50-летию основания стоматологического факультета Волгоградского ГМУ (Волгоград, 2011);

XII международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2011); совместной научной конференции кафедр терапевтической стоматологии, ортопедической стоматологии, пропедевтики стоматологических заболеваний, стоматологии детского возраста, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России» (Саратов, 2014).

По теме диссертации опубликованы 12 работ, из них - 3 в журналах по перечню ВАК РФ.

**СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ**

Диссертация включает введение, обзор литературы, главу, посвященной описанию материалов и методов исследования, 2 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа представлена на 140 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 23 рисунками. Список литературы содержит 244 источника, из них 89 отечественных и 155 иностранных.

**выводы**

1. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, проживающих в г. Саратове, частота обнаружения грибов рода Candida в паразитоценозе пародонтальных карманов составляет 26,9% случаев. Среди пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с Candida spp., чаще регистрируется средне-тяжелое (51,1%) или тяжелое (29,8%) течение заболевания.
2. Хронический генерализованный пародонтит, ассоциированный с Candida spp. в 47,9% случаях сочетается с генитальным кандидозом, в 8,5% - с неинзвазивным кандидозом пищевода, в 6,4% - с кандидозом кожи. У всех пациентов с хроническим пародонтитом, ассоциированным с Candida spp., в кишечнике выделяются грибы рода Candida в диагностических концентрациях, при этом у 55,3% пациентов имеет место неинвазивный кандидоз кишечника, а у 44,7% пациентов - кандидоносительство.
3. Для пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с Candida spp., характерен цитокиновый дисбаланс с повышением в ротовой жидкости содержания ИЛ-4 и ИЛ-6 и низким уровнем ИЛ- 12 и ИЛ-17. Это принципиально отличает кандида-ассоциированный пародонтит от пародонтита, ассоциированного только с бактериальными пародонтопатогенами, последний характеризуется повышением в ротовой жидкости содержания ИЛ-4 и ИЛ-6 и ИЛ-17, увеличением концентрации ИЛ-12 при пародонтите легкой степени и понижением - при пародонтите средней и тяжелой степени.
4. Хронический генерализованный пародонтит, ассоциированный с Candida spp., возникает на фоне снижения экспрессии CD**35**+, CD**56**+ и СБб8+ клеток в десне и повышения экспрессии CD2o+- клеток по сравнению с пародонтитом, ассоциированным с только с бактериальными пародонтопатогенами. Снижение экспрессии клеток, иммунопозитивных к CD3**5**+, является характерной морфологической особенностью кандида-ассоциированного пародонтита, коррелирует с тяжестью поражения десны и может выступать в качестве диагностического критерия.
5. Ремиссия хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp., при стандартной терапии (антибактериальный препарат, противомикотический препарат натамицин внутрь и местно)

ассоциирована с сохранением кандидоносительства в ротовой полости у 16% и в кишечнике - у 20% пациентов, характеризуется уменьшением пародонтогенной бактериальной обсемененности, снижением экспрессии клеток, иммунопозитивных к CD2o+, при отсутствии изменений со стороны клеток, иммунопозитивных к CD3**5**+, уровня ИЛ-4 и ИЛ-6 в ротовой жидкости при дефиците ИЛ-17. Сохраняющийся многокомпонентный паразитоценоз пародонтальных карманов и морфологические изменения способствуют рецидивированию

пародонтита в течение 6 месяцев у 36% пациентов.

1. Комплексное лечение кандида-ассоциированного пародонтита, включающее антибактериальный препарат, назначение натамицина внутрь и местно в сочетании с комплексным пробиотиком «Риофлора Баланс Нео» имеет высокую клиническую эффективность, основанную на эрадикации

пародонтопатогенной и грибковой микрофлоры, восстановлении иммунной реактивности десны **ПО** экспрессии CD3**5**+, CD**56**+ и CD68+ клеток, местного цитокинового баланса по уровню ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-17 в ротовой жидкости и пролонгирует ремиссию пародонтита в течение 6 месяцев у 86,4% пациентов.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенты, страдающие хроническим генерализованным пародонтитом на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, хронического тонзиллита, бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезни легких, требующих применения ингаляционных глюкокортикостероидов, и имеющие кандидозное поражение слизистой оболочки ротовой полости, гениталий, кожи или кишечника являются группой высокого риска по наличию грибов Candida spp. в пародонтальных карманах и подлежат микробиологическому обследованию, включающему микроскопию и культуральную методику.
2. Уровень интерлейкина-17 в ротовой жидкости может быть предложен как скрининговый тест нарушения местной иммунной защиты, характерной для пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с Candida spp.
3. Для повышения эффективности диагностики и контроля лечения хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp., рекомендуется использовать морфометрический анализ экспрессии клеток десны, иммунопозитивных **К** CD35+ **и** СБб8+.
4. Включение в комплексное лечение кандида-ассоциированного хронического пародонтита антимикотического средства натамицина (Пимафуцин®, Astellas Pharma Europe) местно в пародонтальные карманы в виде крема в сочетании с пероральным приемом 100 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней и пробиотика «Риофлора Баланс Нео» (Такеда) в течение 21 дня обеспечивает сохранение ремиссии хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с Candida spp., в течение 6 месяцев у 86,4% пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаболкин, И.И. Ближайшие и отдаленные результаты длительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами детей с бронхиальной астмой / И.И. Бабаболкин, B.C. Реутова, О.В. Козлик // Педиатрия. - 2000. - N2. - С.34-42.
2. Белоклицкая, Г.Ф. Хлоргексидин-содержащий ополаскиватель «Корсодил» в практике терапевтической стоматологии / Г.Ф. Белоклицкая // Соврем.стоматология. - 2004,-N3. - С. 17-21.
3. Белянин, В.Л. Механизмы клеточной защиты организма при кандидозе /
4. Л. Белянин // Патология. - 2000. - N 6. - С. 10-13.
5. Богомолова, Т.С. Признаки, характеризующие вирулентность Кандида альбиканс. / Т.С. Богомолова, Г.И. Горшкова // Материалы II Международного микологического симпозиума “Микозы и иммунодефициты”. - Л., 1991.
6. Бондаренко, В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2007.
7. Бондаренко, В.М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич. - М.: КМК Scientifi с Press, 2003. - 224 с.
8. Булкина, Н.В. Новые аспекты проведения лечебно-профилактических мероприятий у больных кандидозом полости рта / Н.В. Булкина, А.Д. Панченко // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Том 7, №1. - С. 319-321.
9. Бурова, С. А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта / С.А. Бурова // Лечащий врач. - 2005. - N6 - С. 52-56.
10. Вайдлер, Р. Сахарный диабет и воспалительные процессы в полости рта / Р. Вайдлер, Р. Вильямс, С. Гросси и др. // Клиническая стоматология. - 2006. - N4 .- С.62-

65.

1. Веселов, А.В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA / А.В. Веселов // Клин, микробиол. антимикроб, химиотер. - 2004.- Т. 6, N2. -
2. 168-185.
3. Воробьёв, А. А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции / А.А. Воробьёв, Е.А. Лыкова // Журн. микробиология. - 1999.-N6.-С. 102-105.
4. Герасимова, Е.В. Клинико-лабораторные ассоциации персистенции кандидозной инфекции при сахарном диабете / Е.В. Герасимова, Ю.В. Несвицкий, Н.М. Майорова и др. // Вестник Росс. Академии мед.наук. - 2010. - №2. - С.13-16.
5. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. - М.: МИА, 2009.

* 336 с.