

На правах рукописи



КРАЙНЮКОВА

Лариса Александровна

**ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ КАРИЕСРЕЗИСТЕНТНОСТИ У
БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИЧЕСКОГО ОТБЕЛИВАНИЯ
ДИСКОЛОРИТОВ ЗУБОВ**

14.01.14 – стоматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Епифанов Сергей Александрович

Официальные оппоненты:

Кисельникова Лариса Петровна, доктор медицинских наук, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, заведующая кафедрой детской стоматологии

Сатыго Елена Александровна, доктор медицинских наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, декан стоматологического факультета, заведующая кафедрой детской стоматологии.

Ведущая организация:

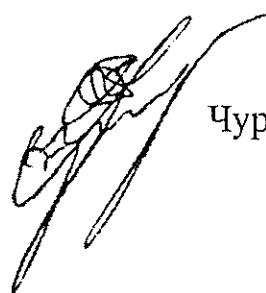
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «14» октябрь 2019 г. в 16⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.09 на базе Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж)

Автореферат разослан «5» 07 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Чурашов С.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В последние десятилетия отмечается значительный рост частоты аллергических заболеваний населения, в структуре которых одно из ведущих мест занимает атопический дерматит (АтД), или, по старой номенклатуре заболеваний - нейродермит. В настоящее время большинство исследователей относят АтД к мультифакториальным заболеваниям, фенотипические проявления которого определяются совокупностью генетических и внешнесредовых факторов, способствующих формированию аллергической патологии (Simpson E., 2012; Silverberg, J.I., 2013; Торопова Н.П. с соавт., 2014). Ведущая роль в этиологии и патогенезе АтД принадлежит генетически детерминированной патологии иммунного ответа (Максимова Ю.В. с соавт., 2015).

Следует отметить, что дебют развития алергодерматозов приходится на ранний детский возраст и совпадает с периодом закладки и формирования постоянных зубов, что сказывается на качестве минерализации дентина и эмали (Козлова Н.С., 2006; Кисельникова Л.П. с соавт., 2013, 2014, 2017, 2018; Сатыго Е.А., 2014; Шевченко М.А. с соавт., 2016). В настоящее время убедительно доказано, что у больных с врожденной гиперчувствительностью организма к аллергенам чаще встречаются гипопластические дефекты твердых тканей зубов. Кроме того, кариозный процесс у таких больных приобретает неблагоприятное течение, а его интенсивность зависит от тяжести основного заболевания (Плюхина Т.П., 2003; Козлова Н.С., 2006; Tanaka, K., 2008; Erdoğan, F.G. et al., 2011; Kagimoto, Y. et al., Perugia, C. et al., 2017).

Несмотря на то, что о существовании антимикробных пептидов (АМП) известно уже на протяжении нескольких десятилетий, их роль в формировании иммунного ответа в организме стали изучать сравнительно недавно. АМП – неотъемлемая часть врожденного иммунитета человека. Выступая в качестве эндогенных антибиотиков, они имеют

представительство во многих органах и системах человека и эффективны против широкого спектра микроорганизмов, что, несомненно, определяет интерес в исследовании их роли как факторов противомикробной защиты при различных заболеваниях (Кулакова Е.В. с соавт., 2013). АМП встречаются практически во всех биологических жидкостях, а также эпителиальных тканях и фагоцитирующих клетках (Шамова О.В. с соавт., 2013). В ходе научных исследований выявлено снижение уровня АМП у пациентов с АтД, что приводит к нарушению защитных свойств кожных покровов и слизистых оболочек (Цывкина Е.А. с соавт., 2010; Пампура А.Н. с соавт., 2011; Dawgul M.A. et al., 2017). Учитывая микробную природу большинства распространенных стоматологических заболеваний (кариес, заболевания пародонта), представляется важным изучение роли АМП в обеспечении иммунной резистентности полости рта при АтД. С точки зрения микробиологических аспектов патогенеза кариеса, из АМП наиболее важны кателицидины (Кулакова Е.В. с соавт., 2013). Кателицидины представляют собой семейство АМП, главным образом обнаруженных в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов, а также в клетках эпителия полости рта. Установлено, что антибактериальный спектр этого эндогенного пептида распространяется и на *Streptococcus mutans*, роль которого в развитии кариеса неоспорима (Царев В.Н. с соавт., 2017). По данным литературы, снижение уровня кателицидина LL-37 является предрасполагающим фактором к возникновению заболеваний пародонта (Doss M. et al., 2010; Dale B.A., 2012). Отмечена сопряженность уровня эндогенных АМП, а конкретно, кателицидина LL-37, с повышением интенсивности кариозного процесса у детей с АтД (Кулакова Е.В. с соавт., 2013). Однако, влияние АМП на кариесрезистентность зубов, особенности микробиоты полости рта у взрослых пациентов, страдающих АтД, изучено недостаточно.

Химическое отбеливание зубов ввиду использования химически активных перекисных соединений изменяет микробиоту ротовой полости, а,

возможно, и спектр АМП (Акулович А.В., 2011). Данные последствия могут сказаться на резистентности пациентов к кариесу. Кроме того, если химическое отбеливание зубов проводят у пациентов с АтД, то исходные нарушения минерального обмена зубов, врожденного иммунитета, защитных свойств слизистых и, в итоге, низкая кариесрезистентность – могут привести к активному разрушению коронок зубов после их химического отбеливания.

Таким образом, особенности минерального обмена зубов, микробиоты ротовой полости, изменений врожденного иммунитета, динамики уровня АМП и ряда других факторов, потенциально ведущих к снижению кариесрезистентности, и, соответственно, влияющих на результаты химического отбеливания дисколоритов зубов у пациентов с АтД, изучены недостаточно. Это затрудняет выбор правильной тактики коррекции дисколоритов зубов, что и явилось предметом данного диссертационного исследования.

Цель исследования

Оптимизация результатов лечения дисколоритов зубов у взрослых больных атопическим дерматитом на основе оценки особенностей минерального обмена эмали зубов, состояния микробиоты и врожденных иммунных механизмов защиты ротовой полости.

Задачи исследования

1. Выявить особенности растворимости и минерализации эмали у больных атопическим дерматитом.
2. Исследовать особенности микробиоты и изменения врожденных факторов иммунной резистентности полости рта (эндогенных антимикробных пептидов – Кателицидина LL-37) у больных атопическим дерматитом.
3. Определить клиническую эффективность химического отбеливания зубов со светоактивацией у больных атопическим дерматитом.
4. Провести оценку факторов риска неблагоприятных исходов

химического отбеливания зубов у пациентов с дисколоритами на фоне атопического дерматита.

5. Разработать алгоритм коррекции дисколоритов зубов у пациентов на фоне АтД с учетом данных клинического, микробиологического и иммунологического обследования ротовой полости.

Научная новизна исследования

Доказана диагностическая значимость исследования состояния минерального обмена эмали, микробиоты и врожденных факторов иммунной резистентности полости рта у больных АтД для определения рациональной тактики коррекции дисколоритов зубов и профилактики осложнений химического отбеливания.

Впервые установлено снижение кариесрезистентности эмали зубов у взрослых пациентов на фоне АтД, что должно учитываться при активном химическом воздействии в ходе отбеливающих процедур.

Доказано, что у пациентов с АтД химическое отбеливание зубов негативно сказывается на секреции АМП, что изменяет кариесрезистентность и может привести к неблагоприятным изменениям твердых тканей зубов после химического отбеливания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказано, что АтД сопровождается изменениями минерального обмена, микробиоты полости рта со снижением иммунной резистентности, что нужно учитывать при планировании терапевтических и ортопедических эстетических стоматологических мероприятий.

Изучено сопряжение между исходным уровнем кариесрезистентности у больных АтД и осложнениями химического отбеливания зубов в виде разрушения коронковой части зубов. В результате, разработан алгоритм лечения дисколоритов зубов у пациентов на фоне АтД с учетом данных состояния минерального обмена, микробиологического и иммунологического статуса ротовой полости. Использование тактики рационального выбора способов коррекции дисколоритов зубов между

терапевтическим и ортопедическим методами позволяет эффективно достичь эстетической цели, снизить частоту нежелательных последствий.

Методология и методы исследования

Исследование – проспективное, нерандомизированное, в двух группах взрослых пациентов. В основу положены принципы доказательной медицины, медицинской этики, правила проведения научных исследований. Добровольное участие пациентов подтверждалось их письменным информированным согласием. Применены методы исследования: клинические; специальные (лабораторные, микробиологические, иммунологические); статистического анализа результатов в группах и между группами; прогнозирования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с дисколоритами зубов на фоне АтД, по сравнению с пациентами, у которых дисколорит зубов протекает без аллергической патологии, нарушена растворимость и минерализация эмали, установлена повышенная колонизация кислотопродуцирующей кариеспатогенной стрептококковой микрофлоры с одновременным снижением активности врожденных антимикробных пептидов.

2. У больных с дисколоритами зубов на фоне АтД, по сравнению с пациентами, у которых дисколорит зубов протекает без аллергической патологии, эффективность химического отбеливания зубов ниже, а повреждающее действие отбеливающего вещества на эмаль, со снижением кариесрезистентности эмали – более выраженное, что может сопровождаться более частым разрушением коронок зубов в отдаленном периоде.

3. Разработанный и предложенный алгоритм выбора тактики коррекции дисколоритов зубов у больных АтД имеет диагностическую чувствительность – 89%, диагностическую специфичность – 81%, общую точность – 84%, положительную предсказующую значимость – 73%, прогностическую ценность отрицательного теста – 93%.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность проведенного исследования определяется включением в клиническое исследование достаточного количества пациентов – 84 (38, составивших основную группу, и 46 – группу сравнения), использованием современных методов диагностики, корректно выполненного статистического анализа полученных результатов.

Диссертационное исследование выполнено на клинических базах стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации; клинике челюстно-лицевой хирургии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основная работа над диссертацией осуществлялась на кафедре челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в соответствии с планом научных исследований.

Результаты проведенной научной работы доложены и обсуждены: на XV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Ростов-на-Дону, 2016); XIX Ежегодном научном форуме «Стоматология - 2017» (Москва, 2017); VII Конгрессе московских хирургов (Москва, 2018), а также на расширенном межкафедральном совещании Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Внедрение в практику результатов исследования

Полученные результаты внедрены в клинико-диагностическую практику лечебных учреждений: стоматологическая поликлиника ФГБОУ

ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации; филиал ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; консультативно-диагностическая поликлиника ФГКУ «1602 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы диссертации внедрены в учебно-педагогический процесс кафедр: челюстно-лицевой хирургии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; стоматологии № 2 федерального ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации результатов исследования.

По материалам диссертации опубликованы 10 научных работ в отечественной печати, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном выполнении клинической части работы у 84 пациентов с дисколоритами зубов, подготовке и непосредственном проведении химического отбеливания зубов, наблюдении за стоматологическим статусом пациентов в течение 12 мес. после вмешательства, проведении научного и статистического анализа полученных данных, обобщении материала и практическом использовании результатов исследования, оформлении публикаций по теме исследования. Общий личный вклад автора составил более 90%.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 127 страницах текста и состоит

из введения, обзора литературы, главы, излагающей материалы и методы исследования, двух глав, посвященных собственным результатам исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 217 источников (93 – на русском и 124 – на иностранных языках). Работа содержит 23 рисунка и 45 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

На первом этапе исследования была сформирована основная группа из 38 пациентов с дисколоритами зубов на фоне АтД вне стадии обострения. Учитывали клинико-морфологическую форму АтД, распространенность процесса по индексу SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), тяжесть заболевания с учетом принципов, изложенных в Российском национальном согласительном документе по атопическому дерматиту (Хайтов Р.М. с соавт., 2002). Все оценочные процедуры по индексу SCORAD выполнял врач-дерматолог на консультативном приеме. Далее сформировали группу сравнения из 46 пациентов, также с дисколоритами зубов, но без дерматологических изменений.

На втором, терапевтическом, этапе всем больным проводили клиническое химическое отбеливание зубов с дополнительной активацией и оценивали его эффективность.

На третьем этапе сравнивали клинический эффект отбеливания зубов в обеих группах в первый год после процедуры (через 1, 6 и 12 мес.), оптимизировали тактику отбеливания зубов у пациентов с АтД, разрабатывали алгоритм выбора способа лечения дисколоритов зубов методом химического отбеливания зубов либо путем применения реконструктивного ортопедического лечения винирами, оценивали эффективность применения алгоритма в клинической практике.

Общая характеристика пациентов

Критерии включения пациентов в основную группу: дисколорит

зубов; мотивация пациента к лечению дисколоритов зубов путем отбеливания химическими системами с дополнительной активацией; возраст пациентов старше 18 лет; АтД вне обострения легкой и средней степени тяжести; информированное согласие на участие в проспективном исследовании. При формировании группы сравнения использовали те же критерии, кроме «АтД».

Критерии исключения: глубокие трещины эмали, заболевания пародонта, обнаженные шейки зубов, объемные реставрации зубов; аллергия к компонентам отбеливающего препарата; обострение либо тяжелая степень АтД; применение топических глюкокортикостероидов за 30 сут. до начала исследования; предварительное лечение иммуностропными препаратами, антибиотиками, предшествующая аллергенспецифическая иммунотерапия, постановка прививок в течение последних 30 сут.; отказ от проспективного наблюдения.

Средний возраст пациентов основной группы составил $26,7 \pm 1,6$ лет, в группе сравнения – $27,0 \pm 1,9$ лет. В основной группе число женщин было 27 (71%), мужчин – 11 (29%), в группе сравнения, соответственно 28 (61%) женщин, 18 (39%) мужчин. У 17 (45%) пациентов основной группы был АтД легкой степени, у 21 (55%) – средней степени; у 24 человек (63%) отмечалась распространенная форма заболевания, у 14 (37%) – ограниченно-локализованная. Впервые обратились в клинику для проведения отбеливания зубов 30 (79%) пациентов основной группы и 34 (74%) – группы сравнения. Ранее, 8 (21%) пациентов основной группы и 12 (26%) группы сравнения – проходили отбеливающие процедуры, однако отмечали недостаточную эффективность и/или непродолжительный период осветления зубов, что определило неудовлетворенность результатами коррекции.

Данные стоматологического анамнеза показали, что наиболее часто встречался кариес зубов (в основной группе - 45%, в группе сравнения - 41%). Предшествующее ортодонтическое лечение проходили $\frac{1}{3}$ пациентов

обеих групп. Травмы зубов, клиновидные дефекты в основной группе и группе сравнения отмечались в 13% и 17%, соответственно, и не затрагивали зубов, подвергавшихся обследованию. Бруксизм имел место в редких случаях.

Методы исследования

Исходно, у пациентов обеих групп характеризовали степень потемнения зубов с помощью хроматического показателя (буквенного и цифрового), состояние десен; оценивали кариесрезистентность эмали и дентина, вычисляли значение теста эмалевой резистентности (ТЭР), индекс реминерализации (ИР). Определяли минерализацию эмали и ротовой жидкости ионами кальция и фосфора, формировали заключение о характере растворимости и минерализации эмали; с помощью бактериологического исследования зубного налета выявляли степень обсемененности кариеспатогенными и резидентными видами бактерий; измеряли концентрацию кателицидина LL-37 в ротовой и десневой жидкости.

Минеральный состав эмали и ротовой жидкости характеризовали по содержанию ионов кальция и фосфора. Кислотный биоптат эмали получали по методике Леонтьева В.К.-Дистеля В.А. Концентрацию ионов неорганического фосфора определяли фотометрическим методом с ванадат-молибдатом наборами фирмы Ольвекс Диагностикум (Санкт-Петербург, Россия). Содержание ионов кальция определяли фотометрическим методом с хромогеном Арсеназо III наборами реактивов фирмы Ольвекс Диагностикум (Санкт-Петербург, Россия).

Зубной налет у пациентов снимали универсальным зондом в утренние часы после завтрака после отсутствия чистки зубов в течение 48 часов. Перед забором материала пациент полоскал рот 100 мл стерильной дистиллированной воды. Бактериологическим методом выделяли основные кариеспатогенные микроорганизмы (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*, *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus anaerobius*) и резидентную микрофлору (антагонисты кариеспатогенной

микрофлоры – *Veillonella parvula* и *Actinomyces* spp.), затем рассчитывали число КОЕ/мг массы налета, число микроорганизмов логарифмировали с помощью десятичного логарифма и соотносили с клинически значимой концентрацией для каждого микроба.

Содержание кателицидина LL-37 в ротовой и десневой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы «Hycult Biotech human LL-37 ELISA» (Нидерланды). Обработку результатов проводили на автоматическом ридере «EL 808» фирмы «BIO-ТЕК INSTRUMENTS» (США).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно, хроматический показатель в буквенном выражении колебался в основной группе в пределах А3,5-С4, в группе сравнения – в диапазоне А3,5-А4; в числовой форме хроматический показатель в основной группе составил $14,7 \pm 0,9$, в группе сравнения – $14,5 \pm 0,8$.

Статус кариесрезистентности эмали, оцениваемый по ТЭР, в обеих группах статистически значимо не различался: основная группа $2,9 \pm 0,2$, группа сравнения - $2,8 \pm 0,2$ баллов ($p > 0,05$). Величина ИР в основной группе составила $1,69 \pm 0,1$ баллов (медиана 1,5 балла), в группе сравнения - $1,56 \pm 0,1$ баллов (медиана 1 балл). При оценке резистентности эмали и дентина по величине ИР в основной группе и группе сравнения высокая резистентность составила 50% и 52%, средняя – 29% и 35%, низкая – 21% и 13%, соответственно. Повышенная растворимость эмали чаще наблюдалась у пациентов основной группы ($p < 0,05$). Высокая устойчивость эмали к действию кислот наряду с высоким содержанием минералов в ее поверхностном слое также чаще отмечалась у пациентов основной группы ($p < 0,05$). Устойчивая к растворению эмаль при нормальном содержании минералов превалировала в структуре растворимости и минерализации эмали у пациентов группы сравнения (63%), а в основной группе

встречалась реже (13%) ($p < 0,001$). Распределение пациентов обеих групп в зависимости от характера растворимости и минерализации эмали представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от растворимости и минерализации эмали

Характер растворимости и минерализации эмали	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
Растворимость эмали низкая, содержание минералов в ее поверхностном слое – повышенное	10	26*	4	9*
Растворимость эмали повышена, о содержании минералов в эмали судить затруднительно	9	24*	3	7*
Растворимость эмали снижена, о содержании минералов в эмали судить затруднительно	4	11	6	13
Растворимость эмали высокая, содержание минералов в ее поверхностном слое – пониженное	10	26*	4	9*
Растворимость эмали высокая, содержание минералов в ее поверхностном слое – нормальное	5	13***	29	63***

Примечание: *- $p < 0,05$; ***- $p < 0,001$.

Отличительной особенностью микробиологической картины у пациентов с АтД было увеличение колонизации кислотопродуцирующих кариеспатогенных стрептококков. В качестве компенсаторного механизма сдерживания патогенной микрофлоры у больных АтД наблюдалось повышение частоты выявления антагонистической резидентной флоры (*Actinomyces* spp. и *Veillonella parvula*), с увеличенной колонизацией *Veillonella parvula*. Именно этим видам бактерий принадлежит стабилизирующая роль в формировании нормального микробиоценоза полости рта. Таким образом, у больных АтД кариесрезистентность была повышена за счет торможения колонизации кариеспатогенных стрептококков вейллонеллами. Однако, хотя бактерии *Actinomyces* spp. и выявлялись с повышенной частотой, степень их колонизации была низкой.

В мукозальном иммунитете важную эффекторную роль выполняют антимикробные пептиды, к которым относится человеческий кателицидин LL-37. У пациентов группы сравнения, не страдающих атопией, содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости колебалось от 19,2 мкг/мл до 40,6

мкг/мл, в среднем составив $27,4 \pm 1,38$ мкг/мл (медиана 28,6 мкг/мл) У пациентов основной группы содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости было ниже, чем в группе сравнения на 25% и, в среднем, составило $20,7 \pm 1,25$ мкг/мл (медиана 19,0 мкг/мл) ($p < 0,001$) (табл. 2).

Не было выявлено значимых отличий содержания кателицидина LL-37 в ротовой жидкости у пациентов с легкой степенью АтД и пациентов со средней степенью АтД.

Таблица 2

Содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости

Кателицидин LL-37, мкг/мл	Основная группа	Группа сравнения	p
M \pm m	20,7 \pm 1,25	27,4 \pm 1,38	<0,001
Me [25; 75]	19,0 [16,2; 25,7]	28,6 [26,3; 34,9]	
[Min; Max]	[13,2; 29,5]	[19,2; 40,6]	

При снижении концентрации кателицидина LL-37 в ротовой жидкости отмечалось повышение ИР и величины ТЭР теста, что свидетельствовало о снижении кариесрезистентности, а, следовательно, могло сказаться и на эффективности процедуры отбеливания зубов. Очевидно, что изменение кариесрезистентности эмали зубов при снижении секреции АМП было возможным за счет усиленной колонизации кислотопродуцирующими кариеспатогенными стрептококками.

У больных основной группы при снижении кариесрезистентности концентрация кателицидина LL-37 в ротовой жидкости также снижалась (рис. 1). Следовательно, антимикробные врожденные иммунные механизмы полости рта не компенсировали сниженную кариесрезистентность эмали, ее способность к растворению при действии кислот. В такой ситуации кариеспатогенная микрофлора способствует быстрому разрушению эмали зубов. У пациентов группы сравнения, при снижении кариесрезистентности эмали, а, следовательно, повышении восприимчивости к кариесу, содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости повышалось. Такую направленность секреции антимикробного пептида ротовой полости можно

рассматривать как компенсаторную, поскольку данный механизм ограничивает колонизацию патогенной микрофлоры полости рта.

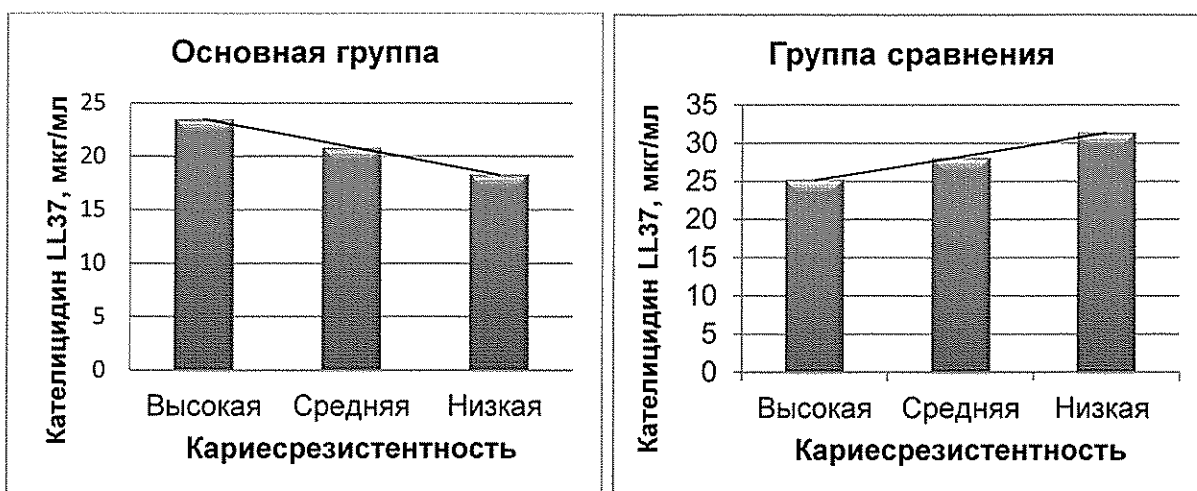


Рис. 1. Содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости у пациентов клинических групп в зависимости от степени кариесрезистентности эмали

В табл. 3 представлены данные об эффективности осветления зубов у пациентов обеих групп в зависимости от сроков наблюдения.

Таблица 3

Характеристика эффективности осветления зубов (на 4 тона и более)

Период наблюдения	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
После отбеливания	32	84*	45	98*
Через 1 мес.	28	74**	43	94**
Через 6 мес.	26	68**	42	91**
Через 12 мес.	23	61**	40	87**

Примечание: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Число больных основной группы с высокоэффективным осветлением зубов непосредственно после отбеливания составило 84%, а через 1, 6 и 12 мес. снижалось до 76%, 68% и 61%, соответственно (за 12 мес. – в 1,4 раза). В группе сравнения число пациентов с высокоэффективным осветлением зубов было значимо выше: сразу после процедуры - 98%, через 1 мес. - 94%, через 6 мес. - 91% и через 12 мес.- 87% (за 12 мес. в 1,1 раза). Таким образом, у пациентов основной группы эффективность осветления зубов была значимо ниже, чем в группе сравнения. Различия возникли непосредственно после процедуры и стабильно имели место на протяжении

всего периода наблюдения.

Динамика показателя ТЭР после отбеливания зубов у пациентов обеих групп представлена в табл. 4.

Таблица 4

Динамика показателя теста эмалевой резистентности после отбеливания зубов у пациентов

Период наблюдения	Основная группа	Группа сравнения
Исходно	2,9±0,2	2,8±0,2
После отбеливания	8,8±0,2*	6,9±0,2*
Через 1 мес.	7,4±0,3*	6,2±0,2*
Через 6 мес.	6,9±0,2*	5,4±0,2*
Через 12 мес.	6,6±0,2*	4,8±0,2*

Примечание: *- $p < 0,05$.

Непосредственно после процедуры в обеих группах показатель ТЭР повышался, что свидетельствовало о снижении кариесрезистентности. Однако, во все последующие периоды наблюдения величина ТЭР в обеих группах снижалась, не достигала первоначальных значений даже через 12 мес. после процедуры и оставаясь повышенной по сравнению с исходным уровнем. Во все изучаемые периоды после отбеливания зубов показатель ТЭР был статистически значимо выше у пациентов основной группы, чем в группе сравнения: после процедуры – на 28%, через 1 мес. – на 19%, через 6 мес. – на 28%, через 12 мес. – на 38% ($p < 0,05$). Резистентность эмали и дентина после отбеливания зубов, оцениваемая по динамике ИР, также снижалась с большей выраженностью в основной группе. Следовательно, после отбеливания зубов кислотоустойчивость эмали у пациентов с дисколоритами на фоне АтД снижалась более интенсивно.

Общее число осложнений в основной группе составило 32%, а в группе сравнения – 9% ($p < 0,01$). Среди ранних осложнений в основной группе преобладали случаи воспалительных изменений (29%) и болезненности десен (26%), гиперэстезии эмали (24%). Недостаточный эффект отбеливания (на три тона и менее) отмечен в 24% наблюдений.

В отдаленном периоде наблюдения осложнения также встречались

значимо чаще в основной группе, чем в группе сравнения. Отмечались: частичное разрушение коронок зубов (32% и 9%, соответственно), вторичный кариес (26% и 4%), гиперчувствительность эмали (18% и 2%) ($p < 0,05$).

Исходно, содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости у пациентов основной группы было ниже, чем у пациентов группы сравнения на 25%. Непосредственно после отбеливания зубов и через 1 мес. после процедуры различия в концентрации кателицидина LL-37 в ротовой жидкости у пациентов обеих групп оставалось на том же уровне (снижение на 27% и 25%, соответственно), а через 6 и 12 месяцев увеличивались до 37% и 36%, соответственно. Причиной этому явилось то обстоятельство, что в основной группе, начиная с 1 мес. после отбеливания зубов, содержание АМП в смешанной слюне не изменялось, а у пациентов группы сравнения – возвращалось к исходным значениям (табл. 5).

Таблица 5

Содержание кателицидина LL-37 (мкг/мл) в ротовой жидкости после отбеливания зубов у пациентов

Группа	Исходно	После отбеливания	Через 1 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Основная	20,7±1,25	15,8±0,94	17,4±0,87	17,5±0,76	18,0±0,81
Сравнения	27,4±1,38	21,5±1,03	23,2±0,95	27,7±0,92	28,3±1,12
p	<0,05	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001

У пациентов основной группы, при наличии осложнений после лечения дисколоритов зубов, исходно и в течение 12 месяцев наблюдения содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости было снижено по сравнению с такими же пациентами, не имевшими осложнений. Как при наличии, так и при отсутствии осложнений содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости у пациентов основной группы было ниже, чем в группе сравнения (табл. 6). Следовательно, ограничение активности врожденных антимикробных механизмов полости рта у пациентов с АтД сказывалось на эффективности лечения дисколоритов зубов, что ставит перед стоматологами практическую задачу оптимизации тактики отбеливания

зубов.

Содержание кателицидина LL-37 и степени обсемененности кариеспатогенными и резидентными видами бактерий зубного налета у больных АтД после ортопедического лечения дисколоритов зубов винирами не изменялось в течение первых 12 месяцев от окончания стоматологических мероприятий.

Таблица 6

Содержание кателицидина LL-37 (мкг/мл) в ротовой жидкости у пациентов основной группы с учетом осложнений после отбеливания зубов

Этап наблюдения	Основная группа		Группа сравнения
	Осложнения есть (n=12)	Осложнений нет (n=26)	
Исходно	18,2±1,13* ^o	23,5±1,54*	27,4±1,38
После отбеливания	14,1±0,89* ^o	17,9±0,93*	21,5±1,03
Через 1 мес.	15,6±0,74* ^o	18,9±1,01*	23,2±0,95
Через 6 мес.	16,0±0,80* ^o	19,2±1,05*	27,7±0,92
Через 12 мес.	16,2±0,92* ^o	20,6±1,48*	28,3±1,12

Примечание: * - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, при $p < 0,05$, ^o - различия между пациентами основной группы, имевшими и не имевшими осложнения, при $p < 0,05$.

Разработанный алгоритм тактики лечения дисколоритов у больных АтД, основанный на ретроспективной исходной характеристике больных основной группы, с учетом последующих осложнений отбеливающих процедур, заключается в следующем. При низкой резистентности эмали и дентина (ТЭР 6-10 баллов, ИР 3-4 балла), пониженном содержании минералов в поверхностном слое эмали при высокой ее растворимости, высокой обсемененности зубного налета кариеспатогенными микробами *Str. mutans* и *Str. sanquis*, низкой активности врожденных защитных иммунных факторов полости рта (снижении концентрации кателицидина LL-37 в ротовой жидкости менее 19,6 мкг/мл) – для профилактики осложнений химического отбеливания зубов, связанных, в основном, с разрушением коронок зубов, больным АтД целесообразно применять реконструктивные методы лечения, например, с использованием

керамических виниров (табл. 7).

Таблица 7

**Алгоритм тактики лечения дисколоритов зубов у больных
атопическим дерматитом**

Признак	Характеристика	Заключение
ТЭР	6-10 баллов	Высокий риск низкой эффективности химического отбеливания зубов и развития осложнений.
ИР	3-4 балла	
Особенности минерализации и растворимости эмали	пониженное содержание минералов в поверхностном слое эмали при высокой ее растворимости	Показаны другие методы, например, ортопедическая реставрация винирами
Микробная контаминация зубного налета, lg КОЕ	Str. mutans >6 Str. sanquis >7 Actinomyces spp. <4	
Кателицидин LL-37 ротовая жидкость, мкг/мл	Менее 19,6	

Для оценки клинической валидности разработанного способа выбора тактики лечения дисколоритов зубов у пациентов на фоне АтД, алгоритм проспективно апробирован на 25 пациентах. В результате, его диагностическая чувствительность составила 89%, диагностическая специфичность – 81%, диагностическая точность 84%, положительная предсказующая значимость 73%, прогностическая ценность отрицательного теста – 93%. Таким образом, можно прийти к заключению о достаточно высокой «жизнеспособности» алгоритма и, соответственно, о целесообразности его применения в стоматологической практике.

Таким образом, АтД у взрослых больных сопровождается снижением иммунной резистентности и изменениями минерального обмена и микробиоты полости рта, что нужно учитывать при планировании терапевтических эстетических стоматологических мероприятий. Алгоритм выбора тактики коррекции дисколоритов зубов у пациентов на фоне АтД с учетом данных клинического, иммунологического и микробиологического обследования ротовой полости позволяет повысить эффективность лечения.

ВЫВОДЫ

1. У больных атопическим дерматитом, имеющих дисколориты зубов, при анализе растворимости и минерализации эмали, по результатам теста эмалевой резистентности и оценки индекса реминерализации, выявлено пониженное содержание минералов в поверхностном слое эмали при высокой ее растворимости, ведущее к снижению кариесрестентности эмали и дентина.
2. У больных с дисколоритом зубов на фоне атопического дерматита, по сравнению с пациентами без аллергодерматозов, отличительной особенностью микробиоты полости рта является увеличение колонизации кислотопродуцирующих кариеспатогенных стрептококков с ее компенсаторным сдерживанием антагонистической резидентной флорой (*Actinomyces* spp. и *Veillonella parvula*); одновременно имеет место снижение содержания кателицидина LL-37 в ротовой жидкости на 25% ($20,7 \pm 1,25$ мкг/мл против $27,4 \pm 1,38$ мкг/мл).
3. У больных с дисколоритами зубов на фоне атопического дерматита высокоэффективное осветление зубов встречается реже, чем у пациентов без аллергодерматозов (84% против 98%), а в отдаленном периоде чаще имеют место воспалительные изменения десен (29% против 9%), изъязвления десен (18% против 2%), гиперчувствительность эмали (24% против 7%). Недостаточный эффект отбеливания зубов через 12 месяцев также наблюдаются чаще на фоне атопического дерматита (24% против 7%).
4. К дополнительным факторам риска неблагоприятных исходов химического отбеливания зубов у больных с дисколоритами зубов на фоне атопического дерматита следует относить низкую резистентностью эмали и дентина (ИР 3-4 балла, ТЭР 6-10 баллов), пониженное содержание минералов в поверхностном слое эмали при высокой ее растворимости, снижение активности антимикробных врожденных иммунных механизмов полости рта.

5. Разработанный и предложенный алгоритм выбора тактики лечения дисколоритов у больных атопическим дерматитом имеет диагностическую чувствительность – 89%, диагностическую специфичность – 81%, общую точность – 84%; положительную предсказующую значимость – 73%, прогностическую ценность отрицательного теста – 93%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным атопическим дерматитом, имеющим дисколориты зубов, для выбора рационального метода их коррекции показаны: оценка состояния минерального обмена зубов; проведение бактериологического исследования зубного налета; определение содержания кателицидина LL-37 в ротовой жидкости.
2. С целью оценки риска развития специфических осложнений и неблагоприятных исходов химического отбеливания зубов у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, и выбора рациональной тактики лечения дисколоритов зубов целесообразно применять разработанный алгоритм.
3. При низкой резистентности к кариесу эмали и дентина (ТЭР 6-10 баллов, ИР 3-4 балла); пониженном содержании минералов в поверхностном слое эмали и высокой ее растворимости; высокой обсемененности зубного налета кариеспатогенными микробами *Str. mutans* и *Str. sanguis* ($> 6 \lg \text{КОЕ}$) с одновременным уменьшением колонизации резидентной микрофлоры ($< 4 \lg \text{КОЕ}$); снижении концентрации кателицидина LL-37 в ротовой жидкости менее 19,6 мкг/мл – больным атопическим дерматитом химическое отбеливание зубов не показано, следует отдавать предпочтение реконструктивным ортопедическим методам коррекции дисколоритов зубов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

А. В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Система рационального выбора ортопедического лечения изменения цвета твердых тканей зуба / О.И. Шахбазов, С.Ю. Максюков, **Л.А. Крайнюкова**, А.С. Иванов, А.А. Демидова // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т.19. – № 2. – С.33-36.
2. Анализ эффективности лечения больных с дисколоритами зубов с использованием отбеливающей системы «ZOOM-3» и показания для выбора ортопедических методов лечения / С.Ю. Максюков, О.И. Шахбазов, Л.А. Крайнюкова, А.С. Иванов, А.А. Демидова, Е.С. Максюкова // Стоматология для всех . – 2015 . – №1. – С.40-44.
3. Клинико-лабораторная оценка типа растворимости и минерализации эмали зубов / **Л.А. Крайнюкова**, С.Ю. Максюков, П.В. Морозов, О.И. Шахбазов, Е.С. Максюкова, А.А. Демидова // Военно-медицинский журнал . – 2015. – № 2. – С.57-60.
4. Повышение эффективности традиционной медикаментозной терапии хронического генерализованного пародонтита с помощью рихлокаина / А.В. Задорожный, П.В. Морозов, В.Л. Попков, **Л.А. Крайнюкова**, Н.Л. Сычева, Л.А. Фаустов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. - Т. 10, № 2. – С.86-89.
5. Характеристика дисколоритов, состояния эмали и факторов кариесрезистентности у больных атопическим дерматитом / **Л.А. Крайнюкова**, С.А. Епифанов // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. – 2017. - Т. 60, № 4. – С.40–45.
6. Особенности дентальной имплантации в области фронтальной группы зубов верхней челюсти / С.А. Епифанов, В.Д. Скуредин, И.П. Пашкова, **Л.А. Крайнюкова** // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. - Т. 12, № 2. – С. 148-150.

Б. В прочих изданиях:

7. Диагностическая значимость компьютерной томографии для выявления одонтогенного верхнечелюстного синусита и эффективности предимплантологической аугментации гребня альвеолярной кости / С.Ю. Максюков, Н.В. Бойко, **Л.А. Крайнюкова**, А.А. Демидова, Е.С. Максюкова // Главный врач Юга России. 2016. Октябрь (52). С.8-11.
8. Использование комплексной оценки типа растворимости и минерализации эмали зубов при определении персонализированной кариесрезистентности / **Л.А. Крайнюкова**, С.Ю. Максюков, П.В. Морозов, О.И. Шахбазов, Е.С. Максюкова, А.А. Демидова / Актуальные проблемы организации работы, диагностики и лечения в многопрофильном госпитале: Материалы научно-практической конференции, посв. 70-летию госпиталя. – Красногорск. – 2016. – С.238-239.
9. Диагностическая значимость определения кателицидина LL-37 в ротовой жидкости для характеристики кариесогенного и

пародонтологического статуса на фоне аллергодерматозов / С.Ю.Максюков, К.В.Миронычева, **Л.А.Крайнюкова**, В.А.Проходная // Стоматология. № 6. Приложение. -2017 (декабрь). – С. 128.

10. Роль оценки антимикробных пептидов в определении тактики лечения дисколоритов зубов у пациентов на фоне атопического дерматита / С.А.Епифанов, **Л.А.Крайнюкова** / Сборник статей по материалам XIII международной научно-практической конференции «Научный диалог: вопросы медицины». – М. – 2018. – С. 23-24.