

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования  
«Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

КРИКУН Елена Валерьевна

**КЛИНИКО – ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
ДИОДНОГО ЛАЗЕРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
ЭНДО-ПАРОДОНТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ**

Специальность 14.01.14

Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Блашкова Светлана Львовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Мустафин Ильшат Ганиевич

Казань – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
<b>ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b>	
1.1. Эндо-пародонтальные поражения: современные аспекты.....	12
1.2. Иммунный статус у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.....	18
1.3. Применение диодного лазера в лечении стоматологических заболеваний....	25
1.4. Клинико-иммунологическая эффективность диодного лазера .....	32
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Общая характеристика исследования .....	40
2.2. Медико-статистический анализ распространенности эндо- пародонтальных поражений и информированности врачей-стоматологов о данной патологии.....	43
2.3. Клинические методы исследования.....	43
2.4. Рентгенологический метод исследования.....	48
2.5. Лабораторные методы исследования	
2.5.1. Исследования микробиоты пародонтальных очагов.....	48
2.5.2. Методика проведения электронно-микроскопического и микронзондового анализов .....	50
2.5.3. Иммунологический метод исследования.....	51
2.6. Методика лечения пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.....	53
2.7. Методы статистической обработки результатов исследования.....	56
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.</b>	
<b>КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ РТА НА ЭТАПАХ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНДО-ПАРОДОНТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ</b>	
3.1. Результаты исследования распространенности эндо- пародонтальных поражений и информированности врачей-стоматологов о данной патологии.....	61
3.2. Клинико-лабораторные методы исследования	
3.2.1. Бактериологическая картина эндо-пародонтальных очагов .....	63

3.2.2. Сравнительная характеристика поверхности дентина после обработки диодным лазером .....	67
3.2.3. Иммунологический статус пациентов с эндо-пародонтальными поражениями .....	68
3.2.4. Взаимосвязь содержания цитокинов и IgA с параметрами стоматологического статуса у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями .....	81
<b>Глава 4. ВЛИЯНИЕ ДИОДНОГО ЛАЗЕРА НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДО-ПАРОДОНТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ</b>	
4.1. Динамика содержания цитокинов и IgA в ротовой жидкости у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями в зависимости от метода лечения.....	91
4.2. Динамика стоматологических индексов у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями в зависимости от метода лечения .....	100
<b>ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>120</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>132</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>133</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>134</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>135</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Серьезной медико-социальной проблемой современного общества является охрана здоровья населения и повышение качества жизни. Распространенность воспалительных заболеваний пародонта согласно данным ВОЗ достигает 95% и в последние годы прослеживается тенденция к росту распространенности и снижению возраста, в котором определяются начальные признаки воспалений пародонта. Одной из острых проблем современной стоматологии являются сочетанные поражения пародонта и эндодонта. Именно эти поражения представляют собой самые сложные случаи, как в плане диагностики, так и в плане лечения. Довольно часто такие зубы подвергаются удалению, а ранняя потеря зубов приводит к возникновению заболеваний желудочно-кишечного тракта и снижает качество жизни пациентов.

Эндо-пародонтальные поражения (ЭПП) являются многофакторными заболеваниями, местными из которых являются микробный налет на поверхности зубов продукты его метаболизма, состояние рта, ведущее к образованию биопленки и оказывающее влияющее на пародонтопатогенный потенциал внутриротовой микрофлоры, а общими факторы, обеспечивающие гомеостаз пародонта [2,5,14,22,27,33,70,125,127,188,240]. Микробиоценоз рта влияет как на развитие патологических изменений в пародонте и периодонте, так и косвенно может отражать соматическое состояние пациента, недостаточность его иммунной и эндокринной систем. Бактериальная инфекция, являющаяся основной причиной развития пародонтита и осложнений кариеса, при изолированном течении этих патологий имеет различия по видовому составу в пародонтальном кармане и корневом канале. Установлено многочисленными исследованиями, что микрофлора корневого канала (КК) и пародонтального кармана (ПК) при изолированном течении периодонтитов и пародонтитов различна, хотя преобладает сходная смешанная анаэробная микрофлора [42, 79,

89, 98, 100, 112, 114, 122, 157, 191]. Однако, если течение приобретает сочетанный характер, то в эндо-пародонтальном очаге идентифицируются одинаковые анаэробные патогены как в КК, так и в ПК [50,68,89,101,102,112,125,126]. Современная стоматологическая наука располагает обширными данными о различных методах антибактериального воздействия на микроорганизмы рта. Общеизвестно, что практически все микроорганизмы в естественной среде (95 %) существуют в виде биопленки и бывают резистентны ко многим антибактериальным средствам [110,137,141,157,158,208,224,225]. Следует отметить и побочные эффекты их применения, такие как аллергические реакции, гепатотоксичность, дисбиотические проблемы, что делает применение антибактериальной терапии недостаточно эффективной. Поэтому проблема поиска новых средств лечения ЭПП весьма актуальна.

Изучение иммунологических показателей тканей, которые окружают патологический очаг, представляет большой интерес потому, что в основе ЭПП лежит продуктивное воспаление, являющееся источником ауто-и гетеросенсибилизации организма и снижающее иммунную резистентность. В настоящее время большинство исследователей признают участие иммунного звена в патогенезе ЭПП [24,42,45,51,64,66,91,163]. Снижение реактивности иммунной системы приводит к более выраженным изменениям в тканях и угнетению регенераторных процессов в пародонте. Исходя из этого, при разработке новых алгоритмов ведения пациентов с изучаемой патологией, необходимо учитывать цитокиновый профиль [58,92,172,212,213, 225].

Клинической эффективности лазерной терапии в стоматологии посвящено много исследований в разных странах. Известно, что диодный лазер отличается широким спектром показаний, высокая надежность и простота в применении. Воздействие лазера на ткани намного деликатнее воздействия скальпеля и электрохирургических методов. Многие исследователи подчеркивают, что диодный лазер обладает высоким уровнем безопасности, вследствие чего его можно применять в пародонтологии и эндодонтии, не опасаясь при этом

повредить структуру тканей зуба [55,65,76,78,84,96,109,121,145,148,160, 172,200,209, 210].

Исходя из этого, актуальной задачей представляется изучение применения диодного лазера в лечении ЭПП.

**Цель работы:** повысить эффективность лечения пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.

**Задачи исследования:**

1. Определить распространенность эндо-пародонтальных поражений в г. Казани.
2. Выявить микробиологический профиль содержимого корневого канала и пародонтального кармана при эндо-пародонтальных поражениях до и после лечения с использованием предложенных схем.
3. Определить уровень цитокинов и IgA в ротовой жидкости у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.
4. Установить влияние лазерного излучения на динамику клинических и иммунологических показателей в ходе комплексного лечения эндо-пародонтальных поражений.
5. Разработать и внедрить в практику алгоритм лечения эндо-пародонтальных поражений с применением диодного лазера, оценить его эффективность с учетом влияния лазерного излучения на поверхность дентина корневого канала.

**Научная новизна**

1. Впервые доказана высокая распространенность эндо-пародонтальных поражений у пациентов, обратившихся за стоматологической пародонтологической помощью. Она достигает 40% среди пародонтологических пациентов и имеет тенденцию к увеличению с возрастом.
2. Впервые на основании данных иммунологического исследования были определены маркеры риска развития эндо-пародонтальных поражений. Наивысшей степенью обладает цитокины TNF- $\alpha$  и IL-10. Определена корреляционная связь значений цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-4 и значений пародонтального индекса по Расселу, а также TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-4 с SBI.

3. При электронно - микроскопическом исследовании стенок корневого канала установлено различное влияние ирригационных растворов на дентинные каналы: после обработки диодным лазером в 3 % растворе гипохлорита натрия дентинные каналы запечатываются солями натрия, при обработке лазером в 17% растворе ЭДТА дентинные каналы раскрываются. Это необходимо учитывать в протоколах эндодонтического лечения.

4. Впервые предложен алгоритм комплексного лечения эндо-пародонтальных поражений, включающий применение диодных лазеров, объективно доказана его эффективность на основании клинических, иммунологических и молекулярно-генетических данных.

### **Практическая значимость**

Результаты проведенного исследования позволяют расширить современные представления о роли местных иммунных факторов, которые влияют на деструктивные процессы в пародонте.

Изучение динамики бактериологических и иммунологических показателей позволяет выбрать правильную тактику и объективно оценить результаты лечения.

**Полученные результаты имеют практическую ценность**, так как позволяют, оценивая состояние местного иммунитета, особенно цитокина TNF- $\alpha$ , который при уровне более 2 пк/мл является маркером развития ЭПП, повысить качество лечения сочетанных поражений пародонта и периодонта, сократить восстановительный период, уменьшить частоту обострений у пациентов и улучшить качество их жизни.

Применение диодного лазера в комплексном лечении ЭПП способствует снижению воспаления в периапикальных тканях и в пародонте, стимулирует регенераторные процессы, приводит к практически полному восстановлению костной ткани, как в периодонте, так и в пародонте.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Определение цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-10 в ротовой жидкости как маркеров риска возникновения эндо-пародонтальных поражений способствует повышению качества диагностики.
2. Изучение микробиологического профиля корневых каналов и пародонтальных карманов у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями на этапах лечения позволяет оценить его результаты и прогноз.
3. Применение диодного лазера в комплексном лечении стабилизирует факторы местной иммунной защиты, снижает бактериальную обсемененность эндо-пародонтальных очагов, уменьшает воспалительную реакцию в тканях десны, а также увеличивает сроки ремиссии у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором определены цель, задачи и методы исследования. Подготовлен и проведен подробный анализ отечественной и зарубежной литературы, соответствующей теме диссертационного исследования. Автором проведены социологические, клинические исследования и наблюдения. Самостоятельно проведены клиническое обследование пациентов с ЭПП, эндодонтическое и пародонтологическое лечение, забор материала для микробиологического и иммунологического исследования и СЭМ. Автор принимал участие в проведении ПЦР диагностики, проведении электрофоретического исследования, проведении ИФА. Автор провел статистическую обработку полученных данных, на основании чего представлены результаты собственных исследований, а также их обсуждение, сделаны выводы и разработаны практические рекомендации. Самостоятельно оформлены диссертация и автореферат.

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования используются в клинической практике стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, стоматологических клиниках: ООО «Яна-Дент» (г. Казань),



ООО «МедфоДент», АУ «Республиканская стоматологическая поликлиника» Минздрава Чувашии (г.Чебоксары).

Полученные результаты внедрены в курс лекций и практических занятий для студентов стоматологического факультета и врачей – курсантов на кафедре терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, кафедре терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Омский ГМУ» Минздрава России, в курс лекций и практических занятий для врачей – курсантов на кафедре стоматологии ГАУ Чувашской Республики ДПО «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

Всероссийской научно-практической конференции «Анестезия в стоматологии» 20 октября 2016, г. Казань. Доклад: «Современные аспекты боли и обезболивания при эндо-пародонтальных поражениях»; Всероссийской научно-практической конференции Профессорские Чтения имени Г.Д. Овруцкого «Актуальные проблемы стоматологии» 10 марта 2017, г. Казань. Доклад: «Применение диодного лазера при комплексном лечении эндо-пародонтальных поражений»; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» 16 мая 2017, г. Санкт-Петербург. Доклад: «Формирование концепции эффективности лечения заболеваний пародонта»; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» 24 октября 2017, г. Санкт-Петербург. Доклад «Повышение индивидуальной гигиены у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями»; X Юбилейной Российской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в 21 веке/2018» 30-31 марта 2018, г. Казань. Доклад «Новые концепции профилактики и лечения заболеваний пародонта»; Международной научно-практической конференции «Избранные вопросы пародонтологии» 16 мая 2018, г. Санкт-Петербург. Доклад «Комплаентность пациентов, как фактор прогноза

при эндо-пародонтальных поражениях»; The world's leading congress in periodontology «EuroPerio» June 20-23, 2018 in Amsterdam. E-poster «Diode laser in inflammatory periodontal diseases complex treatment»; I-ом Евразийском конгрессе «Челюстно-лицевая хирургия и стоматология XXI века» 27-28 сентября 2018, г. Казань. Доклад «Зависимость прогноза пародонтологических заболеваний от степени приверженности и мотивации пациентов к лечению»; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» 31 октября 2018 г. Санкт-Петербург. Доклад «Особенности антибактериальной терапии у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями»; 21-м Всероссийском форуме с международным участием «Стоматология 21 века», 21-м Стоматологическом симпозиуме «Актуальные вопросы стоматологии» 7-9 ноября 2018, г. Самара. Доклад «Опыт применения диодного лазера в комплексном лечении эндо-пародонтальных поражений»; Международном конгрессе «Стоматология Большого Урала – 2018», VII форуме стоматологов Уральского Федерального Округа, Симпозиуме междисциплинарной стоматологии 4-6 декабря 2018, г. Екатеринбург. Доклад «Эндо-пародонтальные поражения: проблемы и решения. Инновационные технологии в комплексной терапии эндо-пародонтальных поражений»; II-ой Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии детского возраста», посвященная 90-летию со дня рождения профессора Сайфуллиной Х.М., 18 января 2019, г. Казань. Доклад «Оценка применения лазера высокой интенсивности в комплексном лечении эндо-пародонтальных поражений»; Международном симпозиуме – выставке «Новые материалы и оборудование, технологии их применения в стоматологической практике» «Актуальные проблемы стоматологии» 4-5 марта 2019, г. Омск. Доклад «Применение инновационных методик в комплексном лечении эндо-пародонтальных поражений»; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» Профессорские чтения имени Г. Д. Овруцкого, 13 марта 2019, г. Казань. Доклад «Особенности антибактериальной терапии у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями»; XI-й Всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» 29 марта 2019, г. Казань. Доклад «Влияние антибактериального компонента комплексной терапии на прогноз эндо-пародонтальных поражений»;

Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» 11-12 апреля 2019, г. Уфа. Доклад «Особенности антибактериальной терапии у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями»;

Международной научно-практической конференции «Избранные вопросы пародонтологии» 15 мая 2019, г. Санкт-Петербург. Доклад «Инновационные технологии в комплексной терапии эндо-пародонтальных поражений»;

Международной научно-практической конференции «Стоматология северной столицы» «Междисциплинарный подход в диагностике, лечении, профилактике и эстетико-функциональной реабилитации в пародонтологии» 30 октября 2019, г. Санкт-Петербург. Доклад «Оптимизация антибактериальной терапии при лечении эндо-пародонтальных поражений»;

XXII–м Всероссийском форуме с международным участием «Стоматология XXI века» 6 ноября 2019, г. Самара. Доклад «Инновационные технологии в комплексной терапии эндо-пародонтальных поражений».

По теме исследования опубликовано 12 научных работ, из них 4 – в журналах перечня ВАК при Минобрнауки РФ, 1 – в журнале из перечня Scopus.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эндо-пародонтальные поражения: современные аспекты

Эндо-пародонтальные поражения представляют серьезную проблему современной стоматологии и занимают особое место в клинической практике, так как требуют эндодонтической и пародонтальной терапии. Многие специалисты отмечают, что особенности развития и течения сочетанных заболеваний пародонта и эндодонта затрудняют диагностику, ставят под сомнение прогноз заболевания, осложняя лечение, и в результате влияет на эффективность стоматологической реабилитации пациентов [2, 45, 194, 217].

Несмотря на то, что заболевания пульпы и пародонта являются самостоятельными заболеваниями, в ряде случаев наблюдаются сочетанные, т.е. эндо-пародонтальные поражения. Возникает это потому, что существуют тесные связи пульпы зуба с окружающими тканями через многочисленные боковые каналы и ответвления. Однако при развитии в пульпе или окружающих зуб тканях микробного воспаления, именно эти связи являются путями проникновения и распространения инфекции. Возникающие при этом процессы получили название эндо-пародонтальных поражений (ЭПП). В зависимости от первичного источника инфекции выделены следующие группы поражений: первичные эндодонтические поражения с вторичным вовлечением пародонта; первично пародонтальные поражения с вторичным вовлечением пульпы; истинно комбинированные поражения [37, 29, 225, 220].

Т.М. Еловикова и соавт. (2012) при изучении нарушений состояния периодонта и пародонта у пациентов в возрасте 35-44 лет выявили три варианта ЭПП: в 83% случаев были отмечены симптомы пародонтита и периодонтита, протекавших изолированно друг от друга, без взаимовлияния; в 7% случаев симптомы пародонтита и периодонтита проявлялись практически одновременно; в 10% случаев обнаруженные изменения в пародонте и пульпе проявлялись независимо, но по мере прогрессирования процесса и возникновения

осложнений, образовывали единый очаг и усугубляя течение. По мнению авторов, лечение пациентов с ЭПП требует комплексного подхода [51].

При изучении значения патологических состояний пульпы зуба и пародонта при развитии заболеваний пародонта у лиц молодого возраста А.Н. Москаленко (2014) отметил, что эндодонтическая патология у лиц молодого возраста занимает значительное место среди причин локальных поражений пародонта. Автор также отмечает, что сочетанные ЭПП требуют комплексного подхода и длительного наблюдения после лечения [95].

Эндо-пародонтальный синдром проявляется при воспалении в пародонте, который состоит анатомически из двух зон: апикальной и маргинальной. Анатомическая, эмбриональная и функциональная связь между пульпой зуба и пародонтом определяет высокую степень вероятности совместного вовлечения их в патологический процесс. Общность этих структур подчеркнута в работах ряда исследователей [93, 20, 22, 23, 72, 34, 36, 43, 241]. Морфофункциональную взаимосвязь между пародонтом и эндодонтом исследователи разделяют на две группы: васкулярную и тубулярную. Существует несколько гипотез о путях прохождения инфекции: взаимосвязи осуществляются через сосудисто-нервные пучки и дентинные каналы. Также инфекция способна проникать через небо-десневые желобки, латеральные каналы, альвеолярную кость, пародонтальную связку, апикальное отверстие и общую для этих структур систему лимфатических сосудов [30, 21, 90, 91, 255].

Исследователи отмечают, что основным путем сообщения между пульпой и пародонтом является апикальное отверстие. Проведенные исследования, такие как [93, 94, 242] подтвердили, что бактерии, так же как и их токсины и медиаторы воспаления могут не только легко проникать через апикальное отверстие и вызывать поражение периапикальных тканей, но и способствовать распространению воспаления из глубоких пародонтальных карманов на пульпу зуба [14, 94].

И.В. Маланьин (2006) подчеркивает, что воспаление пульпы способно оказать прямое влияние на пародонт путём непосредственного распространения

процесса через апикальное отверстие, дентинные каналы и латеральные каналы, которые имеют 30-40% всех зубов, что доказано исследованиями. Через большое количество латеральных каналов, особенно в апикальной зоне и в области фуркации моляров, осуществляется сообщение между пульпой зубов и пародонтом [75, 24, 243]. I. Rotstein и соавт. (2006) отмечают, что микроорганизмы проникают в пульпу через имеющую сложную морфологию и разветвленность систему корневых каналов через дополнительные каналы. Дентинные трубочки также способствуют проникновению бактерий и продуктов их метаболизма за пределы корня зуба, в результате чего могут проявляться симптомы, как пульпита, так и пародонтита [235]. S.W. Peeran и соавт. (2013) также отмечают, что такое большое количество дополнительных каналов в зубах - это потенциальный путь для проникновения токсинов и бактерий при воспалительных процессах из эндодонта в пародонт [223].

В отечественной и зарубежной литературе многие авторы высказывают единое мнение, что апикальное отверстие и латеральные каналы, являющиеся физиологическими путями пенетрации микроорганизмов из пульпы в пародонт и наоборот, способствуют взаимной миграции патогенов, приводя к отягощению воспалительного процесса. Кроме того предполагается, что взаимосвязь между пульпой и пародонтом осуществляется через дентинные трубочки [20, 22, 23, 33, 193, 199, 47, 203]. С клинической точки зрения важно, что дентин обладает очень высокой проницаемостью, а дентинные трубочки и добавочные каналы являются главными путями по распространению инфекции из пульпы в пародонт. В работах некоторых авторов отмечается, что при апикальных периодонтитах инфицирование дентинных трубочек достигает 50–80%, при пародонтитах инфицирование может достигать 100% случаев [61, 235].

З.Р. Галеевой и соавт. (2012) осуществлены исследования плотности дентинных канальцев в средней части и апикальной трети корня зуба. Обнаружены различные изменения плотности дентинных канальцев околопульпарной и перицементной зон. Авторы отмечают, что дентин являющийся посредником между пульпой и пародонтом, осуществляет перенос

микроорганизмов и их токсинов, нарушая тем самым баланс между двумя тканями и становясь основным звеном в патогенетической цепи ЭПП [20, 23].

В работах отмечено, что основными одонтогенными очагами ЭПП являются хронический периодонтит, пульпит, генерализованный пародонтит [14, 22, 160, 223].

Современными исследованиями установлено, что формированию и росту внутриканальной микробной биопленки способствует присутствие кариесогенной и пародонтопатогенной флоры в корневых каналах [40, 68, 79, 102, 127, 112, 198, 143, 178]. В настоящее время доказано, что возбудителем ЭПП является ассоциация микробных сообществ – биоплёнок [102, 24, 41, 218, 244]. Микроорганизмы, относящиеся и к группе кариесогенной, и к пародонтопатогенной микрофлоры показывают свои вирулентные свойства только в составе биопленки. Выявлено, что бактерии в биопленке становятся устойчивыми к различным воздействиям и могут генерировать агрессивные свойства посредством передачи информации сигнальными молекулами [68, 98, 216].

Вследствие бактериального обсеменения повреждается, прежде всего, эпителиальная мембрана десны, и в дальнейшем резко возрастает проницаемость эпителия для патогенных факторов и микроорганизмов и в области зубодесневого соединения. Микроорганизмы в различных пропорциях, поступающие из поврежденных тканей, как пародонта, так и эндодонта вызывают разрушение структур пародонта с образованием обширных очагов резорбции костной ткани [18, 101, 67, 208].

Исследования, проведенные Л.А. Дмитриевой и соавт. (2012), предполагают существование корреляции между содержимым биопленки костного кармана и корневого канала. Это подтверждает гипотезу о прохождении микробов через дентинные трубочки и инфицирование интактной пульпы [47, 48].

Н.Э. Колчанова и соавт. (2015) отмечают, что при проведении микробиологических исследований содержимого пародонтальных карманов выделили и идентифицировали 13 видов микроорганизмов. В химическом

отношении матрикс биопленки неоднороден и различается у разных микроорганизмов [59]. В других исследованиях установлено, что структура биопленок не является гомогенным монослоем микробных клеток, а представляет сложную трехмерную биологическую структуру высшей организации жизнедеятельности микробов, обладающую очень важной особенностью – устойчивостью к различным внешним факторам агрессии, в том числе ультрафиолетовому спектру, обезвоживанию, антибактериальным и дезинфекционным средствам, а также факторам иммунной защиты человека [137, 110, 77, 127, 179, 165, 240].

Установлено, что патогенная микрофлора пародонтальных карманов и корневых каналов зубов при ЭПП фактически идентична, и представляет собой, в основном, анаэробные микроорганизмы [249,158]. Согласно исследованиям многих ученых, микроорганизмы пародонтального кармана инфицируют пульпу зуба, что часто приводит к необратимым изменениям в ней и развитию ретроградного пульпита [125, 247, 178, 140, 250].

Согласно результатам исследований, в пародонтальных карманах и в корневых каналах зубов при сочетанных ЭПП, идентифицируется смешанная анаэробная флора [29, 93, 189]. Многие авторы отмечают присоединение пародонтопатогенной микрофлоры к внутриканальной инфекции, подтверждая тем самым важную роль сообщений между пульпой и пародонтом в развитии ЭПП [50, 88, 110, 190, 225, 219].

Л.М. Лукиных и соавт. (2013) сообщают, при различных видах патологических процессов микробиоценозы корневых каналов отличаются составом микрофлоры [70]. А.А. Баяхметова и соавт. (2015) сообщают, что микробный пейзаж анаэробной микрофлоры корневых каналов при осложнениях кариеса характеризуется преобладанием *S. tigurinus*, *S. vestibularis*, *S. bovis*, *S. Milleri* [6].

Н.В. Сорокина и соавт. (2006) при анализе сочетанного поражения эндодонта и пародонта выявили, что у пациентов с деструктивными формами периодонтита в сочетании с хроническим пародонтитом, видовой состав



микрофлоры корневых каналов представлен негемолитическим стрептококком, грамотрицательной палочкой, эпидермальным стафилококком и их ассоциациями. Видовой состав микрофлоры, обнаруженной в пародонтальных карманах этих же пациентов, был представлен аналогичными видами микрофлоры. При этом не было установлено корреляционной зависимости качественного и количественного состава микрофлоры корневых каналов и пародонтальных карманов [116].

Согласно мнению многих авторов к проникновению инфекции в некоторых случаях могут способствовать хирургические вмешательства в пародонте. Это возможно при повреждении цемента корня, открытии дентинных канальцев и повреждении кровеносных сосудов, проникающих в пульпу через добавочные каналы, что может привести к проникновению патогенной микрофлоры в пульпу зуба [42, 88, 67, 220].

Ряд авторов указывают, что агрессивно проводимые профессиональные гигиенические процедуры также могут приводить к ЭПП [32]. Имеются работы, в которых сообщается, что бактериальная инвазия пульпы может происходить при получении оттисков, когда из кариозной полости бактерии вследствие оказанного давления способны проникнуть в пульпу через дентинные канальцы [132]. Глубина проникновения бактерий тем глубже, чем больше кариозная полость и выше степень размягченности дентина. По мнению Ш.Ф. Джураевой и соавт. (2011) при ортопедическом лечении необходимо учитывать пути сообщения между полостью рта и инфицированным бактериальной флорой корневым каналом, способной вызывать деструкцию в пародонте [45].

Развитие микробиологических методов диагностики в последние десятилетия привело к изменению взглядов на инфекционную природу воспалительных заболеваний пародонта [138]. Установление состава микроорганизмов является важной частью диагностики в пародонтологии. Это может конкретизировать диагноз и составить прогноз развития болезни. В основе бактериологического метода лежит выделение и идентификация чистых культур микроорганизмов на питательных средах. Его достоинством является высокая специфичность, но около 60% микроорганизмов, обитающих в пародонте, весьма

трудно культивировать. Кроме того, следует отметить длительность его выполнения и дороговизну. Проведение бактериологического анализа требует особых условий к технике выполнения забора материала и методики проведения. Молекулярно-генетический метод (ПЦР-диагностика), направлен на выявление ДНК «маркерных» микроорганизмов. Для его проведения не требуется присутствия живых микроорганизмов, соответственно нет необходимости в создании специальных условий для забора клинического материала, его транспортировки и хранения. Результаты возможно получить в течение 5–6 часов [5, 62].

Эффективность лечения ЭПП основывается на одновременном устранении бактериальной обсемененности из корневых каналов и пародонтального кармана, в дальнейшем, восстановлении костных структур. Прогноз функционирования зуба в зубочелюстной системе зависит от этих факторов [33, 35, 192, 200].

Таким образом, результаты исследований еще раз подтверждают наличие взаимосвязи и взаимозависимости заболеваний пульпы и пародонта. Воспалительные процессы в пульпе и пародонте необходимо рассматривать как единую морфофункциональную систему, при поражении отдельных частей которой она одновременно вовлекается в патологический процесс. При ЭПП определяется взаимосвязь между микроорганизмами пародонта и пульпы зуба. Прогрессирование болезни колеблется от простых до сложных воспалительных процессов. Наличие сочетанной патологии требует знания особенностей ЭПП необходимых для диагностики и лечения этих состояний. По мнению специалистов при лечении необходимо учитывать взаимосвязь и взаимозависимость двух заболеваний.

## **1.2 Иммунный статус у пациентов с эндо - пародонтальными поражениями**

В основе ЭПП лежит продуктивное воспаление, в связи с этим большой интерес исследователей вызывает изучение иммунологических показателей тканей патологического очага. Воспалительные процессы в периапикальных

тканях являются источником ауто - и гетеросенсибилизации организма, снижают иммунную резистентность. В настоящее время большинство исследователей признают участие иммунного звена в патогенезе ЭПП [44, 64, 46]. Во многих работах отмечается, что оценка иммунного статуса, осуществляющего основные защитные реакции, при различных воспалительных процессах полости рта отличается высокой информативностью. Установлено, что как гуморальная, так и клеточная система иммунитета является одним из важнейших звеньев в патогенезе хронического воспалительного процесса в пародонте [73, 119, 214]. По данным литературы, оценка показателей местного иммунитета рта при воспалительных заболеваниях пародонта и периодонта могут применяться как для оценки эффективности проводимого лечения, так и для определения прогноза исхода заболеваний [66,58].

Механизмы повреждения при ЭПП рядом авторов объясняются воздействием многих факторов: бактериальных токсинов, системы комплемента, медиаторов воспаления, цитокинов, кининовой системы, системы свертывания крови, изменений перекисного окисления липидов, агрессии ферментов – лизосомальных протеаз полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов, а при включении иммунных механизмов – монокинов и лимфокинов. Компоненты специфической и неспецифической иммунной защиты рта создавая несколько путей иммунного ответа, работают комплексно [33,35].

Исследования Г.Д. Овруцкого (1998) выявили, что ослабление факторов неспецифической защиты организма при воспалительных заболеваниях пародонта, могут иметь место, как момент, способствующий развитию заболеваний пародонта, так и как отражение реакции организма на очаг [100]. С.Ю. Максюков и соавт. (2014) отмечают, что иммунокомпетентные клетки выполняют двоякую функцию – защитную и разрушительную [74]. Защитная роль выражается в том, что любое проявление иммунодефицита провоцирует прогрессирование заболеваний периодонта и пародонта. Разрушительная роль объясняется способностью иммунных клеток посредством цитокинов и различных протеолитических систем способствовать деградации соединительной

ткани и резорбции кости. Это означает, что ранняя элиминация бактериального фактора увеличивает вероятность того, что иммунологические реакции не будут сопровождаться резорбцией костной ткани. Современными исследованиями подтверждено, что снижение реактивности иммунной системы приводит к более выраженным дистрофическим изменениям и подавлению регенераторных процессов в пародонте [91,178,188].

К повышению восприимчивости пародонта к инфекции способны приводить сосудистые изменения, нарушения функции нейтрофилов и специфического иммунитета в присутствии пародонтопатогенов [89]. Р.М. Preshaw и соавт. (2012) отмечают, что присутствие специфических иммунных реакций в патогенетических механизмах воспаления десны обуславливает генерализацию и хронизацию этого патологического процесса и его переход в хроническую фазу [230].

В работе К.А. Березина и соавт. (2014) выявлено, что иммунологические сдвиги при верхушечном периодонтите характеризуются изменением местных защитных реакций как специфического, так и неспецифического характера. У пациентов с хроническим течением верхушечного периодонтита определяются изменения показателей содержания в ротовой жидкости лизоцима и иммуноглобулинов IgA и IgG, нарушение цитокинового статуса (угнетение неспецифической резистентности), которые играют определенную защитную роль [8, 9].

Из ферментов, играющих одну из ведущих ролей в естественном неспецифическом иммунитете, следует назвать лизоцим. Установлено, что при лечении хронического апикального периодонтита происходит достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение и нормализация показателей местной иммунной защиты рта (снижается содержание IgA и лизоцима). Рациональное эндодонтическое лечение сопровождалось положительной динамикой иммунологических показателей [49].

D. Kundu и соавт. (2014) отмечают, что хронический периодонтит сопровождается ростом содержания в крови активированных моноцитов (CD14+CD16+), кроме того для агрессивного течения заболевания характерно

увеличение доли моноцитов, экспрессирующих маркер активации CD45RA+ [204]. В другом исследовании R. Jagannathan и соавт. (2014) сообщается, что при иммуногистохимическом исследовании у пациентов с хроническим пародонтитом выявлено повышенное содержание CD14+CD16+ моноцитов не только в крови, но и в десневой ткани [197].

При иммуногистохимическом исследовании у пациентов с кариесом, его осложнениях и заболеваниях пародонта выявили, что у интактной пульпа зуба т высокая иммунокомпетентность, обусловленная наличием CD3+, CD20+ и CD68+-клеток. Это способствует поддержанию как клеточного, так и гуморального иммунитета. В поздней фазе воспаления в пульпарных тканях идентифицируются CD3+- и CD20+-клетки, как факт участия клеточного и гуморального звена иммунного ответа [97].

По данным метаанализа, проведенного M.S. Gomes и соавт. (2013), при хроническом апикальном периодонтите увеличено содержание СРБ, IL-1P, IL-2 и IL-6, а также общие уровни IgA, IgG и IgM [186]. По данным Э.В. Мануйловой и соавт. (2013) при возникновении пульпита в сочетании с пародонтитом средней степени гуморальный иммунитет характеризуется повышением концентрации IgM, IgG и ЦИК в крови [81]. F.G. Cardoso и соавт. (2016) при анализе иммунного статуса пациентов с кариесом различной степени тяжести было обнаружено снижение уровня IgA, по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует о нарушениях в гуморальном звене местного иммунитета у данной группы пациентов [157].

А.С. Григорьян и соавт. (2004) отмечают, что в очагах повреждения начинают формироваться, кроме провоспалительных медиаторов, дополнительные комплексы микробных антигенов с тканевыми субстратами хозяина, включая, вероятно, и иммуноглобулинами [10].

Наиболее важную функцию при развитии хронического воспаления в пародонте выполняют Т-лимфоциты, потому что с ними связаны самые выраженные и устойчивые деструктивные изменения пародонта при воспалениях. А. Lukić и соавт. (2008) установили, что при хронических

периодонтитах имеются выраженные изменения в иммунной системе. Среди всех клеток иммунного ряда преобладают В-лимфоциты [213]. Приведенные материалы согласуются с полученными результатами Е.С. Корнеевой и соавт., (2013), в которых также сообщается, что при пародонтальном синдроме определяется снижение содержания Т-супрессоров и Т-хелперов в крови, уменьшение количества В-лимфоцитов, и повышение концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов. На фоне высокого содержания IgA в слюне было определено уменьшение соотношения sIgA / IgA, что является фактором снижения синтеза секреторного компонента (SC) эпителиальными клетками слизистой оболочки рта [60].

По данным О.Н. Васильева и соавт. (2011) как при периодонтите, так и пародонтите наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунитета и активация В-лимфоцитов. Наблюдается усиления пролиферативных процессов в иммунной системе, хотя сохраняются потенциальные возможности Т-клеточного звена иммунитета [15].

П.В. Мороз (2016), изучая особенности местного иммунитета рта установил, что у пациентов с ЭПП концентрация лактоферрина в слюне составила  $2,11 \pm 0,24$  мкг/мл, уровень ИЛ-8 в ротовой жидкости соответствовал  $9,84 \pm 0,37$  пг/млэт и показатели были статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой, что подтверждает формирование антимикробного ответа при воспалении [92]. Автор пришел к выводу, что развитие ЭПП сопровождается уменьшением секреции антимикробных факторов на фоне активно протекающих воспалительных процессов. При ЭПП происходит сбой в антибактериальном барьере рта [44, 52].

Иммунный ответ на пародонтопатогенные бактерии приводит к выделению воспалительных медиаторов и цитокинов – низкомолекулярных гликопротеинов, действующих в пиколярных концентрациях, осуществляющих регуляцию взаимодействий, активацию звеньев системы иммунитета [69, 104, 156, 141]. Цитокины представляют собой молекулы, которые обладают способностью влиять на многие компоненты иммунного и воспалительного ответа [7, 171, 177].

Поэтому иммунокорригирующая терапия может быть патогенетически оправданным компонентом комплексного лечения заболеваний пародонта [16, 17, 11, 90, 91, 210].

Содержание цитокинов в ротовой жидкости отражает активность макрофагов и моноцитов в слизистой оболочке рта и десневой жидкости [52]. Рядом исследований доказано, что в низких концентрациях провоспалительные цитокины необходимы для формирования очага воспаления и последующего восстановления. Высокие концентрации IL-1 $\beta$ , IL-8 являются показателями хронизации процесса [53]. Исследователи полагают, что цитокиновый дисбаланс служит основой развития хронических воспалительных реакций, поэтому именно цитокины имеют высокую диагностическую и прогностическую ценность [9,10].

М.Н. Волкова и соавт. (2011) сообщают об обнаружении корреляция между уровнем IL-1 $\beta$  в смешанной слюне пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом и глубиной пародонтального кармана, потерей десневого прикрепления и индексом SBI. Было определено статистически значимое снижение уровня интерлейкина-1 $\beta$  в ротовой жидкости после проведения пародонтальной терапии. Данные результаты указывают на то, что концентрация интерлейкина-1 $\beta$  в слюне может быть применена как биомаркер воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта. По мнению автора в комплексной диагностике воспалительных заболеваний пародонта, а также при изучении иммуномодулирующего действия применяемого лечения целесообразно исследовать уровень IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IL-2, IL-4, IgG в сыворотке крови и корреляционные связи цитокинов [17].

Н.В. Бурягиной и соавт. (2014) проведена оценка состояния мукозального иммунитета полости рта по цитокиновому профилю десневой жидкости у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом. Результаты показали, что увеличение продукции иммунорегуляторных цитокинов является реакцией, индуцированной внедрением, персистенцией патогена, развитием и реализацией хронической инфекции в полости рта. В связи с этим очевидным практическим

выводом из полученных экспериментальных данных является необходимость активного снижения экспрессии TNF- $\alpha$  [13].

Д.Д. Голдобин и соавт. (2015) сообщают, что в плазме крови 67 пациентов с диагнозом обострение хронического гранулирующего периодонтита, было установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8) и IL-2, всех исследованных показателей системы комплемента и ее регуляторов. Уровень противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 был понижен при нормальной концентрации РАИЛ. Одновременно отмечалась активация процессов перекисного окисления липидов. В слюне было обнаружено повышение РАИЛ, снижение активности СОД при нормальном уровне IL-4 и IL-10 [28].

Э.Н. Когина и соавт. (2016) сообщают, что при изучении цитокинового профиля ротовой жидкости было определено, что хронический апикальный периодонтит в независимости от клинической формы сопровождается повышением показателей цитокинового профиля IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , что удостоверяет выраженное нарушение в системе иммунного ответа при нарастании воспалительного процесса в периодонте [58]. Цитокины, несомненно, выполняют важную функцию в развитии воспалительных процессов и в поддержании нормального тканевого гомеостаза. Фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), являясь одним из важнейших цитокинов, повышается при воспалительных процессах, что приводит к усилению остеорезорбции за счет активации остеокластов [188]. М. Sabeti и соавт. (2012) указывают, что при тяжелом течении заболеваний пародонта увеличивается уровень в кровотоке цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [236].

И.И. Гиниятуллин и соавт. (2010) отмечают, что при разработке и обосновании новых алгоритмов диагностики и ведения пациентов с данными заболеваниями необходимо проводить иммунологические исследования с целью не только выяснения их этиопатогенеза, но и выполнения сочетанных комплексных лечебных мероприятий [27].

Анализируя материалы исследований, было отмечено, что большинство авторов считают одним из важнейших направлений современной стоматологии и



иммунологии изучение роли провоспалительных цитокинов в развитии иммунного и воспалительного ответа.

Таким образом, микробная биопленка индуцируют образование антител, а затем аутоантитела и гистамин, активно участвуют в развитии воспаления в мягких тканях и резорбции альвеолярной части челюсти. Основанием к поиску способов эффективной коррекции иммунологического дисбаланса, устранению патогенной микрофлоры в пародонтальных карманах и системы корневых каналов является нарушение иммунного баланса при воспалительных процессах в пародонте.

### **1.3 Применение диодного лазера в лечении стоматологических заболеваний**

В стоматологии широко используется диодный лазер, как один из наиболее эффективных современных способов лечения заболеваний. В исследованиях изучено действие высокоинтенсивного лазера, продемонстрировано, что лазер способен рассекать, коагулировать и аблировать биологическую ткань, и весь процесс происходит быстро и бесшумно [3, 166, 174, 221]. В основе механизма действия высокоинтенсивного лазерного излучения лежит реакция высокотемпературного фактора, строго ограниченного локально. В условиях кратковременной продолжительности температурного воздействия происходит «испарение» тканевого субстрата с образованием дефекта с прилежащей к нему зоны коагуляционного некроза [36].

Клинической эффективности лазерной терапии в стоматологии посвящено много исследований в разных странах. Авторы отмечают, что диодный лазер отличается широкий спектр показаний, высокая надежность и простота в управлении [99, 135, 136, 161, 145]. Действие лазера намного мягче, чем воздействие скальпеля и электрохирургических методов [31,233]. Излучение хорошо поглощается в пигментированной ткани [38, 39,205].

Известно, что импульсы одинаковой мощности оказывают разное влияние на ткань-мишень в зависимости от продолжительности. С.М. Cobb и соавт. (2012)

отмечают, что изменяя длительность импульсов, можно получать при использовании одинакового уровня мощности разные эффекты: чистую абляцию, абляцию и коагуляцию или только коагуляцию без разрушения мягких тканей [161]. В. Low и соавт. (2014) отмечают, что для каждого типа тканей и вида патологии можно подобрать индивидуальный режим работы [212].

Существует стабильная и лабильная методика лазерной терапии, они могут быть контактными либо дистантными. По мнению С.И. Гажвы и соавт. (2014) сочетание методик позволяет расширить технику воздействия на ткани [19].

При лазерном воздействии практически не выделяется тепло, не происходит существенного нагрева пульпы зуба и дополнительных повреждений тканей [12, 222, 170, 175].

Многие исследователи подчеркивают, что диодный лазер обладает высоким уровнем безопасности, вследствие чего его можно применять в пародонтологии и эндодонтии, не опасаясь при этом повредить структуру тканей зуба [109, 25, 26, 162, 164, 239]. Исследователи важное значение придают точности и отсутствию нежелательных эффектов [121, 83].

Доставку излучения лазера производят по гибкому световоду, что облегчает работу оператора в труднодоступных участках [259]. Авторы отмечают, что лечение диодным лазером создает комфортные условия для врача и пациента, сокращает сроки лечения. В.П. Кирейчук и соавт. (2010) сообщают, что после операций, выполненных с помощью диодного лазера, у пациентов с патологией развития мягких тканей сроки нетрудоспособности пациентов сокращаются до одних суток [57].

В литературе обсуждались многочисленные преимущества лазера по сравнению со скальпелем. В хирургической стоматологии высокоинтенсивное лазерное излучение применяется как альтернатива режущим и ротационным инструментам. Применение диодного лазера при хирургических операциях на мягких тканях обусловлено содержанием гемоглобина и меланина в мягких тканях, что является для него основным хромофором [121].

Т.В. Закиров и соавт. (2013) отмечают стерильные условия во время проведения процедуры и отсутствие кровоточивости, возможность прогнозировать глубину абляции, а также высокую точность разреза [55].

R. Fekrazad и соавт. (2014) также отмечают, что диодный лазер имеет хороший гемостатический эффект, что приводит к минимальной рецессии десневого края [176]. Отсутствие послеоперационных рубцов или формирование более нежных и эластичных рубцов, не стягивающих тканей, считают несомненным достоинством применения лазеров [124, 130, 129, 159].

Исследования показали, что заживление раны происходит качественнее, быстрее и комфортнее при использовании диодного лазера. F. Goldstep и соавт. (2016) отмечают, что при проведении хирургических процедур лазером, операционная рана заживает гораздо лучше, без необходимости наложения швов или перевязочного материала [185]. D. Zare и соавт. (2014) также отмечают, что диодный лазер имеет ряд полезных эффектов, таких как ускорение заживления ран, стимуляция ангиогенеза и увеличение выработки фактора роста [157].

В работе С.В. Тарасенко и соавт. (2016) приведены результаты лечения пациентов, имеющих патологию мягких тканей рта с применением диодного лазера с длиной волны 970 нм. По сравнению с традиционными методами, использование лазерного скальпеля позволяет снизить сроки эпителизации раны вдвое ( $7,0 \pm 0,5$  день) [117, 118].

W.L. He и соавт. (2014) отмечают, что воздействие лучом лазера возможно осуществить с высокой точностью на различные по размерам участки биологической ткани и отдельные клетки [191]. Максимально щадящее воздействие на мягкие ткани и слизистую оболочку рта даёт возможность уменьшить отек и зону термического повреждения, а прочность краев ран после лазерного воздействия позволяет не ушивать их.

Еще одним преимуществом является противовоспалительные и стимулирующие репарацию свойства [71]. В результате проведенных клинических исследований при хирургических вмешательствах на слизистой оболочке рта была выявлена стимуляция репаративных процессов за счет

образования коагуляционной пленки на раневой поверхности [117, 118, 180, 181, 182].

С развитием реакции констрикции некоторые исследователи объясняют обезболивающий эффект лазерного облучения [196]. Некоторые авторы считают данную процедуру безболезненной, не требующей проведения анестезии [248]. N. Zeini Jahromi и соавт. (2017) отмечают, что высокоинтенсивный диодный лазер показал обезболивающее действие [258]. По мнению других, диодный лазер не создает должного эффекта анестезии и поэтому необходимо адекватное обезболивание с использованием местных анестетиков[55].

Исследования, проведенные в последние годы, выявили антибактериальный потенциал лазеротерапии [96,128,215, 252]. Результаты исследования M. Giannelli и соавт. (2012) продемонстрировали бактериостатические и бактерицидные действия диодного лазера [180]. По мнению F. Afkhami и соавт. (2017) диодный лазер 810 нм может быть использован в качестве дополнения для дезинфекции системы корневых каналов [139]. E.R. Kusek и соавт. (2012) показали в своем исследовании, что излучение лазера убивает патологическую микрофлору [206]. S.B. Vozkurt и соавт. (2017) опубликовали исследование, в котором показано, что диодный лазер стимулирует систему иммунной защиты, снижает патогенность микрофлоры, разрушая биопленку, и положительно регулирует функции цементной бляшки *in vitro*[151]. R. Schulte-Lünzum и соавт. (2017) отмечают, что диодный лазер 940 нм с наконечником радиального обжига показал удовлетворительный бактерицидный эффект без какого-либо термического побочного действия на ткани [238].

M. Pourhajibagher и соавт. (2016) выявили, что высокоинтенсивный лазер проявляет антибактериальную и антибиофильную потенциальную активность при назначении лазеротерапии при комбинированном лечении ЭЭП, авторы обращают внимание, что следует принимать во внимание дозу лазерного излучения, используемую *in vivo* [227].

Анализируя материалы литературы можно отметить, что диодные лазеры отличает широкий спектр показаний для лечения стоматологических заболеваний.

Они наиболее востребованы в хирургии пародонта. Широко используется в эндодонтии для стерилизации каналов и запечатывания дентинных канальцев [76, 152, 154, 228, 229]. С помощью лазеров возможно проведение гингивопластики, гингивэктомии, френулопластики и многих других стоматологических манипуляций [111]. Описано применение диодного лазера в профилактике кариеса [254]. Возможно применение лазера для коррекции контура десны перед ортопедическим лечением с целью достижения наилучшего эстетического клинического результата [105, 187, 207]. При лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта лазер может быть применен для абляции и ускорения эпителизации. Исследования показали эффективность диодного лазера при ортодонтическом лечении. В ортодонтии лазер используется для освобождения ретинированных зубов с последующей одномоментной установкой брекет-системы. В.Р. Anuradha и соавт. (2015) сообщают об успешном применении 810-нм диодного лазера в лечении периферической оссифицирующей фибромы [146].

Большинство опубликованных в отечественной и зарубежной литературе данных демонстрируют эффективность применения диодных лазеров, базируясь на клинических, морфологических исследованиях [85, 87, 80, 234]. Имеются публикации, описывающие методики оценки с помощью биохимических показателей *in vitro* состояние клеток пародонтального комплекса после их облучения диодным лазером [65, 198, 139, 151].

Результаты лабораторных и клинических исследований показали высокую эффективность обработки корневых каналов с помощью диодного лазера, что обеспечивает плотность прилегания корневой пломбы [84, 134, 228]. Результаты исследований продемонстрировали, что обработка корневого канала диодным лазером способствует очищению его стенок от смазанного слоя и увеличению числа раскрытых дентинных канальцев [86, 211].

Авторы отмечают, что применение лазеров в эндодонтии способствует эффективной обработке корневого дентина, благодаря более глубокому проникновению лазерного луча в дентинные канальцы [56, 148, 149].

А.А. Чунихин и соавт. (2010) отмечают клиническую эффективность диодного лазера при эндодонтическом лечении хронических форм пульпита – выпаривание остатков пульпы и обеззараживание каналов. Эндодонтическое волокно (гибкий световод с диаметром 200 мкм) позволяет работать непосредственно в апикальной части корневых каналов, производя абляцию остатков пульпы и стерилизацию каналов. При наличии свищевого хода лазерный луч проходит через него в сторону очага воспаления [131].

По мнению Я.Ю. Анисимовой и соавт. (2013) диодный лазер является удобной методикой для ретракции десневого края до снятия оттисков при ортопедическом лечении. Оттиски, полученные таким способом, более точно отображают пространство за уступом, что облегчает работу зубного техника и повышает качество ортопедических конструкций [4].

С.В. Тарасенко и соавт. (2015) сообщают, что лечение пациентов с периапикальными поражениями с помощью высокоинтенсивных лазеров и применением микроскопа повышает эффективность хирургического лечения периапикальных тканей, обеспечивая при этом меньшую травматизацию и точность выполнения проводимой операции, уменьшая объем остеотомии и резекции корня. Полный контроль над проводимой эксцизией патологических тканей, присутствующий при работе с лазером, снижает риск возникновения рецидивов и инфицирования периапикальных тканей. Минимизация объема операции резекции верхушки корня способствует сохранению функциональной стабильности причинных зубов [117,118].

Известно, что диодный лазер хорошо поглощается меланином, гемоглобином и другими хромофорами, присутствующими в пародонте. Также хорошо лазерное излучение поглощается пигментами бактерий. Поэтому диодные лазеры способны целенаправленно воздействовать на пораженные ткани десны [155]. А.В. Гариевская и соавт. (2016) отмечают, что диодный лазер является универсальным для различных типов тканей, имеет малую длину волны и поглощается меланином, гемоглобином и водой в тканях [25, 26].

С.И. Гажва и соавт. (2014) отмечают, что в отношении лечения заболеваний пародонта диодный лазер имеет неоспоримые преимущества. Излучение лазера, передающееся через тонкое оптоволокно, способно проникать в глубину пародонтальных карманов и оказывать терапевтическое воздействие [19].

Научно доказана высокая эффективность данного метода в отношении взвешенных форм микроорганизмов и микробной биопленки [63]. Л.А. Манучарян и соавт. (2014) в своей работе представили результаты исследования воздействия диодного лазера Lazurit на тест-штаммы микроорганизмов. Авторы отмечают, что воздействие диодного лазера на бактерии приводит к уменьшению их числа и снижает их активность [82].

В литературе описано достаточное количество преимуществ при применении лазерного излучения в лечении воспалительных заболеваний пародонта [55,201]. Его эффективность при лечении хронического генерализованного пародонтита подтверждена рядом исследований [107,185]. И.Н. Разина и соавт. (2013) сообщают, что микробиологические показатели и индексная оценка состояния пародонта, учитываемые в динамике наблюдения, позволяют предположить возможность использования лазерных технологий при лечении кандидо-ассоциированного пародонтита [108].

Лечение заболеваний пародонта с применением лазерного излучения показало, что обработка десневого края при гингивите и начальном пародонтите дает быстрый и хороший результат [106]. Н.А. Alzoman и соавт. (2015) отмечают, что облучение диодным лазером GaAlAs пораженных пародонтальных карманов является эффективным вспомогательным средством для лечения хронического пародонтита [144].

Л.А. Мамедова и соавт. (2009) установили, что применение лазерного излучения в процессе подготовки корневого канала к obturации при лечении апикального периодонтита позволило снизить количество осложнений, ускорило процесс восстановления очагов костной деструкции [78]. Н.М. Полонейчик и соавт. (2009) отмечают, что при консервативном лечении деструктивных форм

хронического апикального периодонтита лазер способствует ускорению регенерации костной структуры в околоверхушечной области [103].

Достаточное внимание в последние несколько лет отечественные и зарубежные специалисты уделяют данному методу при лечении пульпита [156].

Следует отметить, что, используя лазер, особенности его технических характеристик и принцип работы, можно оптимизировать процесс лечения, спрогнозировав его результаты и сроки. Эффективность лазерной терапии зависит от выбора методики воздействия, от мощности процедуры, режима, длительности импульса и времени тепловой релаксации тканей.

Таким образом, область применения диодного лазера в стоматологии весьма разнообразна. Результаты исследований показали преимущества лазерного лечения. Использование лазерной техники может существенно повысить качество и эффективность проводимого лечения, уменьшить повторную обращаемость пациентов, сократить сроки лечения, добиться отсутствия рецидивов и осложнений. Данные литературы позволяют отметить, что клинических исследований по применению диодного лазера в лечении ЭПП и анализа отдаленных результатов лечения явно недостаточно.

#### **1.4 Клинико-иммунологическая эффективность диодного лазера**

Анализ данных литературы по лечению стоматологических заболеваний показывает, что при лечении воспалений лазерная энергия способна оказывать общий и местный эффекты. Общее влияние выражается в активации неспецифических гуморальных факторов защиты, таких как комплемент, интерферон, лизоцим, а также общей лейкоцитарной реакции, увеличении активности фагоцитоза. Возникающий эффект десенсибилизации, приводит к активации иммунокомпетентной системы, клеточной и гуморальной специфической иммунологической защиты и повышению общих защитно-приспособительных реакций организма [85, 87, 115, 96]. Местное воздействие



лазерным излучением рассматривается по основным элементам воспалительной реакции: экссудация, альтерация, пролиферация [135, 123].

По итогам проведенных исследований доказан биомодулирующий эффект лазера, воздействие на течение воспалительных, иммунных, пролиферативных процессов, протекающих в пародонте [232, 182,150].

Авторы отмечают, что при ЭПП актуальным остается вопрос антисептической обработки инфицированных корневых каналов, так как механическое удаление остатков пульпы и микроорганизмов из крупных латеральных каналов и разветвлений апикальной дельты невозможно [86, 224, 147]. В работе А.В. Митронова и соавт. (2016) была оценена эффективность применения диодного лазера и ФАТ при эндодонтическом лечении инфицированных корневых каналов [86]. В результате лечения хронических периодонтитов на всех сроках наблюдения выявили высокую эффективность применения диодного лазера (97,7%) и ФАТ (100%). Доказано, что применение лазерной энергии и ФАТ в лечении хронических апикальных периодонтитов уменьшает количество осложнений и ускоряет процесс репарации костной ткани по сравнению с традиционными методами лечения.

С.И. Гажва и соавт. (2015) сообщают, что на 8-й день наблюдения после стерилизации пародонтальных карманов диодным лазером, у пациентов с пародонтитами средней степени тяжести улучшается клиническая картина, исчезает кровоточивость, снижается пародонтальный индекс на 25%. Авторы отметили, что противовоспалительное действие лазерной деконтаминации пародонтального кармана с использованием контактной методики при лечении пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести имело более выраженный эффект, чем при применении лазерной деконтаминации бесконтактным методом [19].

А.И. Грудянов и соавт. (2013) сообщают, что в экспериментальном исследовании по изучению медико-биологических эффектов, возникающих под действием высокоэнергетического лазера, наблюдалось быстрое, до 10 суток, очищение раны и более активное развитие регенераторного процесса

посредством образования грануляционной ткани, подвергающейся созреванию. Параллельно активировались процессы эпителизации дефектов ткани. Авторы заметили, что при наиболее высоких параметрах мощности излучения 5 Вт даже к 21 суткам опыта в области экспериментального воздействия отмечались остаточные явления ангиоматоза [34,36].

Эффект воздействия лазеров на нервную ткань обычно выражается в уменьшении послеоперационной боли в сравнении с другими типами лечения. По мнению F. Sobouti и соавт. (2014) 940-нм диодный лазер является эффективным методом лечения в уменьшении послеоперационного кровотечения и боли у пациентов после ортодонтического лечения. Средние показатели кровоточивости составляли 1,15 и 0,36 при традиционном и лазерном лечении, соответственно, пациенты не имели послеоперационной боли [246].

Н.Ж. Жолдасова и соавт. (2015) сообщают, что комплексное лечение в сочетании лазеротерапии и эндодонтических этапов лечения пациентов с апикальным периодонтитом, протекающим на фоне хронического генерализованного пародонтита, способствовало изменению иммунного гомеостаза при данной патологии, купированию воспалительного процесса и нормализации показателей местной резистентности [54].

М. Roncati и соавт. (2016) сообщают, что при пародонтальном лечении применяли диодный лазер длиной волны 808 или 980 нм и за счет действия на меланин происходила активация иммунитета и как результат быстрое заживление. Начальная глубина зондирующего кармана  $\geq 6$  мм (PPD) у однокорневых зубов уменьшилась с 6,2 мм вначале до 1,8 мм через 12 месяцев и осталась на уровне 1,8 мм в течение 3 лет [233]. По данным W. Dukić и соавт. (2013) диодный лазер с длиной волны 980-нм показал улучшения глубины зондирования только в умеренных пародонтальных карманах (от 4 до 6 мм) [173].

По мнению Y. Li и соавт. (2012) использование диодного лазера в качестве вспомогательной процедуры при лечении ЭПП может быть эффективным. Через три месяца после лечения средний уровень глубины карманного зондирования,

уровень клинического прикрепления и модифицированный индекс кровотечения были значительно снижены [209].

Ю.А. Тугарина (2015) сообщает, что при обработке пародонтальных карманов диодным лазером «DOCTOR SMILE™», отмечен стойкий клинический результат: устранение очага хронической инфекции, уменьшение пародонтальных карманов на 2 мм за 3-4 процедуры лазерной обработки и улучшение состояния тканей пародонта. В результате лечения тканей пародонта стоматологическим лазером через 2 недели наблюдается уменьшение подвижности зубов, уменьшение пародонтальных карманов, уплотнение десневого края [120].

D.E. Slot и соавт. (2014) отмечают, что применение диодного лазера (длина волны 808-980 нм) в нехирургической пародонтальной терапии показал хороший гемостатический эффект [245]. В работе P.S. Raichur и соавт. (2013) была продемонстрирована эффективность диодного лазера при лечении дентальной гиперчувствительности. Авторы отметили, что диодный лазер обладает противовоспалительным и стимулирующим репарацию эффектами [231].

По данным S.R. Gokhale и соавт. (2012) под действием диодного лазера происходят процессы апоптоза, стимуляция синтеза белка, увеличение потребления кислорода, активное потребление и преобразование микроэлементов. Бактерицидное действие диодного лазера было отчетливо видно - большое снижение КОЕ, угнетение анаэробных процессов [184]. D. Hoedke и соавт. (2017) также отмечают, что дополнительное использование диодного лазера значительно снижало количество КОЕ [195]. E.M. Decker и соавт. (2017) отмечают, что диодный лазер был эффективен против патогенов биопленки. Отмечалось снижение КОЕ на  $9 \log_{10}$  единиц до 0 для планктонных патогенов и уменьшением  $4 \log_{10}$  КОЕ для биопленок бактерий [169]. По данным C. Beltes и соавт. (2017) изучение влияния диодного лазера на *Enterococcus faecalis* показало, что фотодинамическая терапия обеспечивала повышенную дезинфекцию системы корневых каналов [148,149]. Обзор материалов, проведенный M.T. de Freitas и соавт. (2017) по изучению влияния фотодинамической терапии на кариозные биопленки подтвердил, что диодный лазер эффективен в снижении количества S.

mutans в биопленках [165]. J.J. Kamma и соавт. (2009) сообщают, что лечение с помощью диодного лазера показало превосходный эффект для определенных микробных (*P. gingivalis* и *T. denticola*) и клинических параметров у пациентов с агрессивным периодонтитом в течение 6-месячного периода мониторинга [201].

Отечественными и зарубежными исследованиями установлено, что лазеротерапия снижает индукцию про- и противовоспалительных цитокинов, угнетает активацию протеолитической системы и образование активных форм кислорода, усиливает синтез белков неспецифической иммунной защиты и обеспечивает восстановление мембран повреждённых клеток [113, 133, 163, 259,142].

В работе И.В. Куртаковой (2009) было показано, что излучение диодного лазера воздействует на разные звенья патогенеза пародонтита. На основании полученных данных было установлено, что лазеротерапия снижает индукцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, угнетает активацию протеолитической системы и образование активных форм кислорода, усиливает синтез белков неспецифической иммунной защиты и обеспечивает восстановление мембран повреждённых клеток [65].

Б.Р. Хурхуров и соавт. (2013) при изучении установили, что применение лазера нормализует секреторные, гуморальные и клеточные факторы местной защиты, способствует повышению фагоцитарной функции нейтрофилов и полностью восстанавливает взаимосвязи между клеточными и гуморальными звеньями иммунитета. Популяционный состав лейкоцитов в периферической крови при использовании лазерных технологий указывает на отсутствие воспаления, интоксикации и иммунодефицита [126].

Целью экспериментального исследования L.H. Theodoro и соавт. (2015) была оценка влияния использования диодного лазера с длиной волны 808 нм при лечении индуцированного периодонтита [251]. Результаты показали более высокую иммунизацию остеокальцина (OCN) и уменьшение местного воспалительного ответа. К. Üstün и соавт. (2014) отмечают, что участки, облученные лазером с длиной волны 810 нм, показали улучшение заживления во

всех зарегистрированных пародонтальных переменных и уровнях интерлейкина (IL-1 $\beta$ ), лечение привело к существенному улучшению всех клинических и биохимических показателей [253].

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования по изучению эффективности диодного лазера, как дополнительного лечения хронического периодонтита показали, что общее количество интерлейкина IL-1 $\beta$  и IL-6, матричной металлопротеиназы MMP-1, матричной металлопротеиназы MMP-8 и матрикс-матрикс металлопротеиназы - TIMP-1 уменьшилось ( $p < 0,05$ ) и IL-8 увеличился после лечения. Значительное влияние оказала дополнительная лазерная терапия в первый месяц лечения. Авторы отметили, что в результате лазерного воздействия улучшились клинические и биохимические показатели [237].

S. Calderen и соавт. (2013) сообщают, что уровни интерлейкина IL-1 $\beta$  были значительно снижены при лазеротерапии. При повторном лечении лазером наблюдалось значительное снижение провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  и активатора рецептора ядерного лиганда и уровни остеопротегерина RANKL / OPG. Лазеротерапия оказывает биостимулирующее действие на периодонт. Несколько сеансов лазеротерапии показали более быструю и большую тенденцию к снижению провоспалительных медиаторов и отношения RANKL / OPG [153].

По данным С. Giannopoulou и соавт. (2012) непосредственное действие диодного лазера приводило к значительным изменениям в некоторых цитокинах и белках острой фазы: по сравнению с исходным уровнем уровни интерлейкина-17, основного фактора роста фибробластов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора и макрофагальный воспалительный протеин 1- $\alpha$  был ниже через 14 дней и 2 месяца после лечения [183].

Результаты исследования S. Pesevska и соавт. (2012) показывают подавление TNF- $\alpha$  в десневой ткани после применения диодного лазера (630-670 нм) при лечении пациентов с периодонтитом [226].

A. Domínguez и соавт. (2010) отмечают, что применение диодного лазера при лечении хронического пародонтита приводит к образованию атомарного кислорода на наносекунду, который разрушает стенки бактериальных, грибковых и вирусных клеток, приводя их к гибели. Позволяет снизить уровни провоспалительных цитокинов и предотвратить быстрый процесс реколонизации [172].

По данным R.R. de Oliveira и соавт. (2009) нехирургическое пародонтологическое лечение с помощью диодного лазера приводило к статистически достоверному снижению уровня TNF- $\alpha$  через 30 дней после лечения [167]. Цель другого исследования R.R. de Oliveira и соавт. (2011) состояла в том, чтобы оценить влияние фотодинамической терапии (aPDT) на микробиологический профиль и образец цитокинов в экспериментальном пародонтите. Были исследованы биопсии десны и экспрессия фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), активатора рецептора лиганда NF- $\kappa$ B (RANKL), остеопротегерина (OPG), матричной металлопротеиназы (MMP-1), интерлейкина IL-6, IL-10 и общая бактериальная нагрузка которую оценивали анализом гена 16 S рРНК с помощью ПЦР в реальном времени. Результаты показывают, что уровни большинства видов были снижены через 1 неделю после терапии. Однако, увеличение количества *Prevotella intermedia* ( $p = 0,00$ ), *Prevotella nigrescens* ( $p = 0,00$ ) и *Tannerella forsythia* ( $p = 0,00$ ) наблюдалось для aPDT и SRP (скейлинг и «сглаживание» корня) совместно с aPDT. Через 4 недели наблюдался повторный рост *Porphyromonas gingivalis* ( $p = 0,00$ ) и *Treponema denticola* ( $p = 0,00$ ). Кроме того, наблюдалось резкое уменьшение количества *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* для aPDT ( $p = 0,00$ ). Для цитокинов результаты были одинаковыми для всех методов лечения, а снижение экспрессии цитокинов и бактериальной нагрузки наблюдалось в течение всего исследования. Результаты показывают, что SRP, aPDT в отдельном применении и SRP + aPDT воздействуют на различные виды бактерий и оказывают сходное воздействие на экспрессию цитокинов, оцененную во время лечения агрессивного пародонтита [168].

Таким образом, результаты исследований показали преимущества лазерного лечения стоматологических заболеваний, подтвердили высокоэффективное и безопасное использование диодных лазеров. В ходе анализа литературы по данной теме было выяснено, что диодный лазер имеет существенные клинические перспективы. Применение лазеров в стоматологии открывает новые возможности, позволяя врачу-стоматологу предложить пациенту широкий спектр минимально инвазивных и фактически безболезненных процедур, отвечающих высочайшим клиническим стандартам оказания стоматологической помощи.

Обзор источников литературы позволяет прийти к заключению, что вопросам клиники, диагностики и лечения сочетанных поражений эндодонта и пародонта в современной медицинской литературе уделяется недостаточное внимание. Многие вопросы, связанные с ЭПП, остаются недостаточно изученными. Однако в последние годы интерес к возможности сохранения зубов и улучшению прогноза лечения пациентов с сочетанным поражением эндодонта и пародонта значительно возрос. Требуется более широкое освещение вопросов об эффективных методах лечения, в частности по применению лазерной терапии.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования.

Исследование, проведенное с 2015 по 2018 гг. на базе кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО КГМУ, включало несколько этапов (Таблица 2.1). На первом этапе было проведено исследование современной литературы, посвященной проблемам эндо-пародонтальных поражений – их распространенности, этиопатогенезу, методикам лечения. Были изучены особенности местного иммунитета рта при воспалительных заболеваниях как периапикальных, так и пародонтальных очагов. Также были рассмотрены вопросы влияния диодных лазеров на ткани рта и применения лазеров в стоматологии.

На втором этапе было проведено анкетирование врачей-стоматологов Республики Татарстан, Чувашской республики и Республики Марий Эл с целью определения информированности врачей об эндо-пародонтальных поражениях. На этом же этапе проводилось изучение распространенности эндо-пародонтальных поражений среди пациентов, обратившихся за стоматологической помощью в стоматологические медицинские организации Казани. Для этого были изучены 880 медицинских карт стоматологического больного (форма 043/у) и ортопантограммы (ОПТГ) этих пациентов.

На третьем этапе нашего исследования проведено рандомизированное, открытое, проспективное, контролируемое исследование 110 пациентов с ЭПП, неотягощенных соматической патологией, включающее клиническо-иммунологическое обследование и лечение пациентов с сочетанными поражениями эндодонта и пародонта в одном секторе, молекулярно-генетическое исследование микрофлоры КК и ПК. Рентгенологическое исследование (ортопантомография, внутриротовые прицельные рентгенограммы, КЛКТ) было выполнено у всех пациентов с ЭПП до, через 6 и 12 месяцев после лечения.



Все пациенты методом рандомизации были распределены на 2 группы. Основную группу составили 54 пациента (49,1%) с ЭПП, которым наряду со стандартным лечением (скейлинг, эндодонтическое лечение) была проведена лазерная деконтаминация КК и ПК. В контрольную группу вошли 56 пациентов с ЭПП (50,9%), которые получили стандартное комплексное лечение (скейлинг, эндодонтическое лечение, кюретаж пародонтологических карманов). 3-ю группу (сравнения) составили 18 здоровых лиц.

Изучая цитокиновый статус у пациентов с ЭПП, было проведено сопоставление результатов 54 исследуемых, получающих лечение с использованием диодного лазера и 56 пациентов, получающих только комплексное стандартное лечение, и сравнение их с результатами цитокинового профиля 18 здоровых лиц. Уровень цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  и IG A в смешанной слюне определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

На этом же этапе проводилось исследование микробиоценоза очагов ЭПП с применением системы «Мультидент-5» (ГенЛаб, Россия) и электронно-микроскопическое исследование дентина после лазерной обработки его поверхности с применением 3% раствора гипохлорита натрия и 17% раствора ЭДТА методом сканирующей электронной микроскопии Merlin компании Carl Zeiss.

Исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол №6 от 28.06.2016 г).

Таблица 2.1 - Этапы, материалы и методы исследования

№	Этапы исследования	Методы	Материалы исследования
1.	Разработка программы, постановка и обоснование цели и задач исследования. Анализ литературных источников по вопросам заболеваемости ЭПП, методам диагностики, воздействию диодных лазеров на биологические ткани и организм человека.	Ретроспективный анализ.	Литературные источники: 138 отечественных и 121 зарубежных. Нормативно-правовые документы (приказы Минздрава России, постановления, распоряжения и другие).
2.	Медико-статистический анализ распространенности и структуры случаев ЭПП.	Статистический, в т.ч. расчет относительных величин, метод графических изображений.	880 медицинских карт стоматологического больного (форма 043/у) с ортопантограммами.
3.	Изучение уровня цитокинов и IgA в смешанной слюне у пациентов с ЭПП в зависимости от применения метода лечения.	Непосредственное наблюдение пациентов. Иммунологический: анализ содержания цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ и IG A. Статистический: расчет средних показателей, метод непараметрической оценки различий средних величин для несвязанных и связанных совокупностей. Рентгенологическое исследование	Специальная карта наблюдения с результатами иммунологического исследования содержимого слюны. Объект исследования – 128 человек, в том числе основная группа – 54 пациента с ЭПП, к стандартному лечению которых было добавлено лазерное лечение; контрольная группа – 56 пациентов с ЭПП, у которых проводилось стандартное лечение; 18 человек - здоровые.
4.	Изучение структуры дентина после обработки лазером в растворах 3% гипохлорита натрия и 17% ЭДТА.	Сканирующая электронная микроскопия Merlin компании Carl Zeiss. Микроскоп оснащен спектрометром энергетической дисперсии AZtec X-MAX.	Объект исследования – зубы, с проведенной лазерной обработкой в растворах 3% гипохлорита натрия и 17% ЭДТА.
5.	Молекулярно-генетическое исследование микрофлоры в смешанных эндо-пародонтальных очагах	ПЦР-диагностика, система «Мультиидент-5» (ГенЛаб, Россия)	Объект исследования – содержимое корневых каналов и пародонтальных карманов до и после обработки лазером.

## **2.2 Медико-статистический анализ распространенности ЭПП и информированности врачей-стоматологов о данной патологии**

Для определения частоты встречаемости и тактики ведения пациентов с эндо-пародонтальными поражениями был использован медико-статистический метод, для чего были изучены 880 медицинских карт стоматологического больного (форма 043/у) с ОПТГ. Исследование проводилось в стоматологических медицинских учреждениях г. Казани. Критерии отбора медицинских карт: возраст пациентов 25-55 лет, наличие у пациентов эндодонтически пролеченных зубов, отсутствие тяжелой соматической патологии. Исследовалось наличие эндо-пародонтальных очагов у пациентов и объем проведенного лечения.

Далее нами было проведено анкетирование врачей-стоматологов медицинских стоматологических организаций Республики Татарстан, Чувашской республики, Республики Марий Эл. Всего в опросе приняло участие 126 врачей-стоматологов. Целью анкетирования было установить мнение врачей стоматологов по проблеме эндо-пародонтальных поражений. В анкете были представлены вопросы преимущественно закрытого типа.

Анкета представляла собой опросник, позволяющий определить у респондентов стаж работы по специальности, осведомленность их о термине «эндо-пародонтальные поражения», частоту встречаемости в их клинической практике сочетанных поражений, как пародонта, так и периодонта, наличия или отсутствия проводимых лечебных мероприятий.

## **2.3 Клинические методы исследования**

Клинический этап нашего исследования был проведен в Стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО КГМУ и ООО «Яна-Дент» и заключался в подборе и обследовании пациентов с сочетанными поражениями как эндодонта, так и пародонта, назначении и проведении им амбулаторного лечения и

динамического наблюдения. Клиническое обследование проводилось у 110 пациентов в возрасте от 25 до 55 лет. Обе группы являлись сопоставимыми по гендерному и возрастному составу ( $p > 0,05$ ). Критерии включения пациентов в исследуемую группу:

1. Получение информированного согласия пациента на проведение исследования и лечения.
2. Возраст пациентов от 25 до 55 лет.
3. Подтверждение наличия ЭПП основными и дополнительными методами диагностики.
4. Отсутствие беременности и лактации.
5. Отсутствие соматической патологии.
6. Отсутствие аллергических реакций в анамнезе.

Критерии исключения служили:

1. Нежелание пациента участвовать в проведении исследования.
2. Резорбция цемента.
3. Соматическая отягощенность.
4. Невозможностью проведения ревизии корневых каналов в связи с проведенным ранее эндодонтическим лечением, повлекшим за собой перфорацию корня или сепарацию инструментов в корневом канале.
5. Значительная резорбция костной ткани альвеолярного отростка.
6. Фрактура корня.
7. Подвижность зубов III степени.
8. Глубина пародонтального кармана более 5мм.
9. Гнойное отделяемое из ПК.
10. Генерализация процесса.
11. Очаги апикальной резорбции диаметром более 2 см или сообщающиеся с верхнечелюстной пазухой, полостью носа, нижнечелюстным каналом.

На каждого пациента заполнялась медицинская документация. Отмечались жалобы пациента и объективные данные. Обследование пациентов проводилось по стандартной методике в соответствии с рекомендациями

Стоматологической Ассоциации России. Клиническое обследование включало опрос, осмотр, пальпацию, перкуссию, зондирование. *Anamnesis vitae* уточнял регулярность и качество проведения личной гигиены рта, частоту посещения врача-стоматолога, перенесенные заболевания, характер питания, наличие профессиональных вредностей. *Anamnesis morbi* уточнял появление первых симптомов, длительность течения заболевания, частоту обострений и эффективность ранее проводимого лечения.

При осмотре пациентов нами обращалось внимание на присутствие неприятного запаха изо рта, наличие боли и ее интенсивность, на характер кровоточивости десен (при чистке зубов, принятии пищи или спонтанно), также отмечались подвижность и чувствительность зубов.

В ходе инструментального исследования с целью определения состояния пародонта применялись следующие параметры: наличие над- и поддесневых зубных отложений, кровоточивости, патологической подвижности, глубина пародонтального кармана в мм.

Степень патологической подвижности зуба определяли по шкале Miller S. С. пинцетом: I степень подвижности характеризуется смещением зуба в вестибуло - оральном направлении не более 1 мм по отношению к коронке соседнего зуба; II степень – смещением зуба более чем на 1 мм в том же направлении и возможной вертикальной подвижностью зуба, без нарушения функции; III степень – подвижностью зуба во всех направлениях с нарушением функции.

Состояния гигиены полости рта оценивали, применяя упрощенный индекс гигиены ОНI-S (J.C. Green, J.R. Vermillon, 1964). Идентификацию зубного налета и зубного камня проводили на вестибулярных поверхностях зубов 1.6, 1.1, 2.6, 3.1 и лингвальных поверхностях 3.6, 4.6., используя стоматологический зонд, и перемещали его в направлении от вершины бугра или режущего края к маргинальной десне. Оценочные критерии индекса:

Баллы	Зубной налет	Зубной камень
0	Не выявлен	Не выявлен
1	Покрывает не более 1/3 поверхности зуба	Покрывает не более 1/3 поверхности зуба
2	Покрывает 2/3 поверхности зуба	Покрывает 2/3 поверхности зуба
3	Покрывает более 2/3 поверхности зуба	Покрывает более 2/3 поверхности зуба

Расчет производился по формуле:

$$\text{ОИ} - S = \frac{\sum \text{значений налета}}{\text{количество поверхностей}} + \frac{\sum \text{значений зубного камня}}{\text{количество поверхностей}}$$

Интерпретация индекса:

0,0 – 1,2 – низкий, хорошая гигиена рта;

1,3 – 3,0 – средний, удовлетворительная гигиена рта;

3,1 – 6,0 – высокий, плохая гигиена рта.

Степень тяжести воспаления десны оценивалась при помощи папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) в модификации Parma (1960). Индекс РМА является весьма показательным. Он отражает выраженность воспалительной реакции десны, позволяя оценить эффективность проведенного лечения. Для его определения на слизистую оболочку десны верхней и нижней челюстей тампоном наносился раствор Шиллера-Писарева. РМА вычисляли сложением баллов состояния десны у каждого зуба по формуле:

$$\text{РМА} = \frac{\sum \text{баллов}}{3 \cdot \text{число зубов}} * 100\%$$

Оценочные критерии индекса:

отсутствие воспаления – 0 баллов;

воспаление только десенного сосочка -1 балл (Р);

воспаление маргинальной десны– 2 балла (М);

альвеолярной десны– 3 балла (А).

Интерпретация индекса РМА:

до 30% - легкая степень гингивита;  
 31 – 60% - средняя степень гингивита;  
 более 61% - гингивит тяжелой степени.

Степень кровоточивости десны оценивали при помощи индекса SBI (Muhelmann H.R., 1971) в области всех зубов согласно формуле:

$$SBI = \frac{\sum \text{баллов}}{\text{количество исследуемых зубов}}$$

Оценочные критерии индекса:

- 0 – кровоточивость отсутствует;
- 1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 сек;
- 2 – кровоточивость возникает сразу после проведения исследования или в пределах 30 сек;
- 3 – пациент отмечает кровоточивость при приеме пищи или при чистке зубов

Интерпретация индекса SBI:

- 0,1 – 1,0 – воспаление легкой степени;
- 1,1 – 2 – воспаление средней степени;
- 2,1 – 3 – тяжелая степень воспаления.

Пародонтальный индекс (Russel A., 1956) был применен для определения интенсивности воспалительно-деструктивного процесса. Оценочные критерии:

- 0 – признаки воспаления отсутствуют;
- 1 – легкий гингивит;
- 2 – гингивит без повреждения зубодесневого прикрепления (зуб окружен воспаленной десной);
- 6 – гингивит с образованием пародонтального кармана (зуб неподвижен, нет нарушения жевательной функции);
- 8 – выраженная деструкция всех тканей.

Расчет производили по формуле:

$$PI = \frac{\sum \text{оценок каждого зуба}}{\text{число зубов у обследуемого}}$$

Интерпретация индекса:

0,1 – 1,0 – начальная и легкая степень патологии пародонта;

1,5 – 4,0 – средняя степень тяжести патологии пародонта;

4,0 – 8,0 – тяжелая степень патологии пародонта

## **2.4 Рентгенологический метод исследования**

Состояния костной ткани альвеолярного отростка оценивали с помощью ортопантомографии челюстей, конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) и прицельных рентгенограмм (Planmeca ProMax). Для выявления динамических изменений рентгенологическое исследование всех пациентов проводилось до, во время и после проведенного эндодонтического лечения и в отдаленные сроки, через 6 и 12 месяцев.

Используя рентгенограммы, оценивали состояние зубного ряда в целом, состояние коронковой части зуба (наличие дефектов, фрактур, кариеса) и костной ткани в области обследуемого зуба, качество obturации корневых каналов, наличие деструкции кортикальной пластинки, резорбции межальвеолярных перегородок.

На основании комплексного клинико-рентгенологического обследования пациента решали вопрос о целесообразности терапевтического лечения.

## **2.5 Лабораторные методы исследования**

### **2.5.1 Исследование микробиоты эндо-пародонтальных очагов методом ПЦР**

В соответствии с рекомендациями производителя клинические образцы подвергались обработке лизирующим раствором в присутствии сорбента, представленным частицами силики, что приводит к деструкции клеточных мембран и высвобождению молекул ДНК. В дальнейшем ДНК, растворенная в присутствии лизирующего раствора, начинает связываться с частицами сорбента.



При этом остальные компоненты лизированного клинического материала остаются в растворе и удаляются посредством осаждения сорбента центрифугированием и подвергаются отмывке. Добавление раствора для элюции ДНК к сорбенту приводит к переходу ДНК с поверхности силики в раствор, отделяемый от частичек сорбента центрифугированием. В итоге получаем высокоочищенный препарат ДНК, свободный от ингибиторов реакции амплификации. Это обеспечивает ПЦР-исследованию высокую чувствительность.

Данное исследование проводилось в ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России под руководством м.н.с. Валеевой Е.В. Материалом для исследования у пациентов основной группы служило отделяемое КК и ПК до лечения и после их обработки диодным лазером. У пациентов контрольной группы материалом для исследования было содержимое КК до лечения и после их ирригации и содержимое ПК до лечения и после кюретажа.

Забор материала проводили стерильными бумажными пинами из КК и ПК, оставляя пин в этом положении на 10 секунд. Затем переносили его в Eppendorf, с 500 мкл стерильного физиологического раствора и перемешивали. Далее для выделения ДНК из биоматериала был применен реагент «Реалекс» производства ООО НПФ «ГенЛаб» (Россия). Генотипирование проводилось при помощи набора «Мультидент-5» («ГенЛаб», Россия), позволяющего идентифицировать 5 видов пародонтопатогенов (*Acinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*) методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции. Далее в термоциклере «Терцик МС-2» («ДНК-Технология», Россия) с встроенной компьютерной программой для проведения мультиплексной ПЦР, рекомендованной фирмой-изготовителем проводили амплификацию выделенного генетического материала.

На следующем этапе клонированные образцы ДНК после окрашивания бромистым этидием анализировали с помощью электрофореза в 1,6% агарозе. Учет результатов проводился анализированием фореграмм в соответствии с рекомендациями производителя.

## 2.5.2 Методика проведения электронно-микроскопического и микрозондового анализов

Микроскопическое исследование проводилось в Междисциплинарном центре «Аналитическая микроскопия» Казанского федерального университета. Лабораторные исследования выполнялись на удаленных по медицинским показаниям интактных зубах, которые были разделены на 3 группы:

1 группа. Препарирование полости доступа, инструментальная обработка каналов инструментами RECIPROC, ирригационный протокол: 3% раствор гипохлорита натрия, 17% ЭДТА, далее обработка диодным лазером при средней мощности 1.25 Вт, в импульсном режиме 50 Гц, в течение 5 сек. в растворе гипохлорита натрия трехкратно, с промежуточным орошением раствором гипохлорита натрия (Рисунок 1). Затем выполняли obturацию канала гуттаперчей методом вертикальной компакции с применением полимерного силера.



Рисунок 1 - Обработка корневого канала диодным лазером

2 группа. Препарирование полости доступа, инструментальная обработка каналов инструментами RECIPROC, ирригационный протокол: 3% раствор гипохлорита натрия, 17% ЭДТА, далее обработка диодным лазером при средней

мощности 1.25 Вт, в импульсном режиме 50 Гц, в течение 5 сек в растворе ЭДТА трехкратно, с промежуточным орошением раствором ЭДТА. Затем выполняли obturацию канала гуттаперчей методом вертикальной компакции с применением полимерного силера.

3 группа. Препарирование полости доступа, инструментальная обработка каналов инструментами RECIPROC, ирригационный протокол: 3% раствор гипохлорита натрия, 17% ЭДТА. В этой группе КК не подвергали лазерной обработке. Затем выполняли obturацию канала гуттаперчей методом вертикальной компакции с применением полимерного силера.

Далее каждый образец фиксировали в эпоксидной смоле. Производили срез образца на установке для прецизионной резки Buehler Isomet 5000. Затем зафиксированные образцы подвергали шлифовке и полировке. Для возможности проведения электронно-микроскопического анализа объекты напыляли слоем сплава золото/палладий в соотношении 80/20 на вакуумной установке Quorum R150 ES. Зафиксированные на держатель образцы помещали в камеру электронного микроскопа. Зондирование было выполнено с выбранных участков. Исследования проводили на высокоразрешающем автоэмиссионном сканирующем электронном микроскопе Merlin компании Carl Zeiss (Рис.6). Микроскоп оснащен спектрометром энергетической дисперсии AZtec X-MAX. Разрешение спектрометра 127 эВ. Предел обнаружения 1500-2000 ppm. Точность измерения составляет 0,01-1%. Элементный анализ выполняли при ускоряющем напряжении 20 кэВ и рабочем отрезке 10 мм, что позволяло избежать минимальных погрешностей. Глубина зондирования составляла порядка 1 микрона. Для проведения качественного анализа использовали набор эталонов, установленных в программу.

### **2.5.3 Иммунологический метод исследования**

Определение состояния местного иммунитета проводили по показателям уровня провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) и противовоспалительных (IL-4,

IL-10) цитокинов и IgA, методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), согласно общепринятым правилам в ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ под руководством доктора биологических наук, с.н.с. Валеевой И.Х.

Определение концентрации цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10 и IgA в смешанной слюне у 110 пациентов с ЭПП проводили до и после эндодонтического и пародонтологического лечения, а также у 18 здоровых лиц.

Для исследования нестимулированная смешанная слюна, взятая у исследуемых на голодный желудок, после ополаскивания рта дистиллированной водой, собиралась в стерильную пробирку. Далее клинические образцы подвергались центрифугированию в течение 30 мин при скорости вращения 3000 об/мин. Надосадочную часть слюны переливали в Eppendorf и помещали в камеру с температурой -20° С до проведения. Забор материала у пациентов с ЭПП проводили несколько раз: до, через 3 и 6 месяцев после лечения, а у здоровых лиц – однократно.

Применяя набор стандартных реагентов, определяли концентрацию цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, IL-10 и IgA методом иммуноферментного анализа (ИФА). Метод основывается на твердофазном сэндвич-варианте ИФА с использованием моно- и поликлональных антител.

На первом этапе анализа исследуемые и контрольные образцы подвергали инкубации в лунках с иммобилизованными антителами, при этом цитокины, которые присутствуют в клинических образцах, связываются с иммобилизованными антителами. Далее цитокины при инкубации вступают во взаимодействие с конъюгатом №1, который на третьем этапе при инкубации вступает в реакцию с конъюгатом №2, представляющим собой стрептавидин с пероксидазой хрена. На следующем этапе определяли количество связавшегося конъюгата №2 посредством цветной реакцией с применением субстрата пероксидазы хрена - перекиси водорода с хромогеном – тетраметилбензидина. В результате реакции появлялось желтое окрашивание, интерпретируя интенсивность которого, определяли количество исследуемых цитокинов: IL-1 $\beta$ ,

TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, IL-10 и IgA, содержащихся в образцах. Интенсивность окрашивания была пропорциональному количеству цитокинов.

В алгоритм работы с набором включался спектрофотометр вертикального сканирования ELx800. С его помощью проводили измерения оптической плотности полученных растворов в лунках стрипов в двухволновом режиме: основная длине волны 450 нм, длина волны сравнения 620-655 нм.

Концентрацию в анализируемых образцах рассчитывали после измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика. Результаты ИФА выражали в условных единицах (пг/мл).

## 2.6 Методика лечения пациентов с ЭПП

Всем пациентам после подписания согласия на исследование и лечение, и, проведенного обследования, составлялся индивидуальный план комплексного лечения в соответствии с рекомендациями СтАР, включающий проведение, как местных, так и общих мероприятий. В качестве общей терапии были рекомендованы коррекция питания с ограничением легкоусвояемых углеводов и употреблением твердой пищи, а также назначение витаминотерапии после консультации с терапевтом.

Первым этапом местного лечения было проведение профессиональной гигиены рта с обучением индивидуальной гигиене, подбором средств гигиены и контролируемой чисткой зубов. На этом же этапе особое внимание уделялось установлению контакта с пациентом и мотивации его на лечение и соблюдение назначений.

Для снятия над- и поддесневых зубных отложений использовали ультразвуковой аппарат «Piezon Master 600»<sup>TM</sup> EMS производства Швейцарии (Рисунок 2) Чистку и полировку поверхности зубов осуществляли резиновыми чашечками с абразивной пастой «Detartrin Z»<sup>TM</sup> (Septodont, Франция).

Далее, при необходимости, проводили лечение кариеса, замену старых реставраций, коррекцию нависающих краев пломб или контактных пунктов.

Назначались средства индивидуальной гигиены – зубные щетки (Philips, R.O.C.S., Curaprox, Сплат), ирригаторы, зубные пасты, ополаскиватели (President, Lacalut, R.O.C.S., Splat, Paradontax) исходя из клинической ситуации.



Рисунок 2 - Аппарат «Piezon Master 600»™

Второй этап – эндодонтическое лечение, для успешного проведения которого был соблюден определенный общепринятый протокол, включающий:

1. Анализ рентгеновского снимка.
2. Изоляция рабочего поля (Optidam, Kerr).
3. Формирование эндодонтического доступа инструментами Meisinger (Германия).
4. Определение рабочей длины корневого канала с помощью апекслокатора Raupex 5 (VDW, Германия).
5. Первичное прохождение КК до размера 10 по ISO ручными стальными инструментами Antaeos (VDW, Германия).
6. Механическая обработка КК роторными (Mtwo) или реципрокальными (Reciproc) инструментами (VDW, Германия) с применением эндодонтического мотора «SILVER Reciproc» (VDW) .

7. Ирригация КК 3,2 % раствором гипохлорита натрия и 17% раствора ЭДТА с пассивным ультразвуком (аппарат «Ultra» VDW, Германия).

8. Пациентам опытной группы проводили деконтаминацию КК диодным стоматологическим лазером «Doctor Smile» Simpler (LAMBDA Scientifica, Италия, длина волны 980 нм). Был выбран импульсный режим, средняя мощность процедуры - 1,75 Вт, максимальная мощность - 2,5Вт. Световод вводили в КК, содержащий 3% раствор гипохлорита натрия, не доходя 1 мм до апикального отверстия, лазер активировали и далее световод в течение 5 сек. выводили из КК по спирали – от апекса к устью. КК снова наполняли ирригантом, повторяя процедуру троекратно. Пациентам контрольной группы данную процедуру не проводили.

9. Обтурация корневых каналов методом латеральной или вертикальной компакции.

10. Контрольная рентгенограмма после лечения.

Третий этап – пародонтологическое лечение. Пациентам опытной группы был проведен лазерный кюретаж диодным стоматологическим лазером «Doctor Smile» Simpler, с длиной волны 980 нм. (Рисунок 3). Максимальная мощность процедуры составляла 2,5 Вт, средняя – 0,75 Вт в импульсном режиме. Экспозиция – 30 сек. на один карман. Световод погружали на полную глубину ПК и выводили зигзагообразными движениями по стенке кармана. После этого ПК промывали 3% раствором перекиси водорода. Обработку лазером в сочетании с промыванием перекисью водорода повторяли троекратно за один прием (Рисунок 4). Повязок не накладывали. Через 10 и 20 дней процедуру проводили снова.

Пациентам контрольной группы проводили кюретаж кюретами Грэйси по общепринятому протоколу, с антисептическими промываниями и наложением антисептической повязки с 2% хлоргексидином и метронидазолом.

Результаты проводимого лечения оценивали через 10 дней, 1, 3, 6 месяцев. Рентгенологический контроль через 6 и 12 месяцев.



Рисунок 3 - Диодный стоматологический лазер «Doctor Smile» Simpler



Рисунок 4 - Обработка пародонтального кармана лазером.

### **2.7 Методы статической обработки результатов исследования**

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, основываясь на результаты проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения (Гланц С., 1999; Петри А. и др., 2003; Плавинский



С.Л., 2005; Медик В.А. и др., 2007). Электронные таблицы Microsoft Office Excel 2016 применяли с целью накопления, корректировки, систематизации исходной информации и, в итоге, визуализации полученных результатов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 (Наследов А.Д., 2011).

Исследуемые совокупности, представленные количественными данными, оценивались на соответствие их закону нормального распределения, с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых в группе более 50) или критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых в группе менее 50), а также показателей эксцесса и асимметрии. В связи с установленным несоответствием распределения нормальному, для описания и сравнения показателей использовались методы непараметрического анализа.

При описании количественных данных указывались значения медианы, нижнего и верхнего квартилей. Графическое представление таких переменных выполнялось с помощью ящичных диаграмм.

Для сравнения независимых совокупностей количественных данных был применен U-критерий Манна-Уитни. Составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставляя их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Далее разделили единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из них отдельно подсчитывали сумму рангов. Значение U-критерия Манна-Уитни рассчитывали по формуле (2.1):

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x, \quad (2.1)$$

где  $n_1$  – количество элементов в первой выборке,

$n_2$  – количество элементов во второй выборке,

$n_x$  – количество элементов в большей выборке,

$T_x$  – сумма рангов в большей выборке

При значении U-критерия Манна-Уитни равном или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Сравнивая несколько выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела-Уоллиса, который вычисляли после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей по следующей формуле (2.2).

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1) \quad (2.2)$$

где  $H$  – критерий Краскела-Уоллиса,

$n$  – общее число исследуемых,

$R_i$  – сумма рангов исследуемых, относящихся к определенной выборке,

$k$  – число сопоставляемых выборок.

При превышении рассчитанного значения критерия Краскела-Уоллиса критического, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза.

При обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение исследуемых совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

Сравнивая три и более зависимых совокупностей количественных данных использовали непараметрический критерий Фридмана, рассчитываемый по формуле (2.3).

$$S = \frac{12}{nc(c+1)} \sum_{i=1}^c R_i^2 - 3n(c+1) \quad (2.3)$$

где  $n$  – число исследуемых,  $c$  – число условий, определяющих количество сравниваемых совокупностей,  $R_i$  – сумма рангов, присвоенных исследуемым, для каждого отдельного условия.

Если значение фактического  $S$  было ниже критического, принималась нулевая гипотеза, в обратном случае признавалась статистическая значимость различий сравниваемых совокупностей.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. Для каждого пациента вычислялась величина изменения признака. Все изменения были упорядочены по абсолютной величине (без учета знака). Затем рангам приписывали знак изменения («+» или «-»), для каждого знака ранги суммировались. Выбирали меньшую сумму рангов (W), которую сравнивали с критическим значением W-критерия при заданном уровне значимости. При рассчитанном значении W меньше или равным критическому, делали вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок.

Непараметрический метод - расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена применяли для изучения связи между явлениями, представленными количественными данными.

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d). Коэффициент Спирмена рассчитывался по следующей формуле (2.4):

$$r = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)} \quad (2.4)$$

Статистическую значимость полученного коэффициента определялась при помощи t-критерия, рассчитанного по формуле (2.5):

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2.5)$$

Если рассчитанное значение t-критерия было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, статистическая значимость наблюдаемой взаимосвязи считалась отсутствующей. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой.

Значения коэффициента корреляции Спирмена интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 - Оценка тесноты корреляционной связи по шкале Чеддока

Значения коэффициента корреляции	Характеристика тесноты корреляционной связи
<0,1	связь отсутствует
0,1 – 0,3	Слабая
0,3 – 0,5	Умеренная
0,5 – 0,7	Заметная
0,7 – 0,9	Высокая
0,9 – 0,99	весьма высокая

Для оценки зависимости одного количественного параметра от другого использовался метод линейной регрессии, который сводится к нахождению уравнения следующего вида (2.6):

$$y = a + bx, \quad (2.6)$$

где  $y$  – результативный количественный признак,  $x$  – значение фактора,  $a$  – константа,  $b$  – коэффициент регрессии, показывающий среднее изменение результата  $y$  с изменением фактора  $x$  на одну единицу.

Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции  $R^2$ , называемый коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации показывает, сколько процентов приходится на долю учтенных в модели факторов.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,01$ .

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ РТА НА ЭТАПАХ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПП

### 3.1 Результаты исследования распространенности ЭПП и информированности врачей – стоматологов о данной патологии

На первом этапе нашего исследования при изучении медицинской документации – 880 медицинских карт стоматологического больного и ОПТГ, эндо-пародонтальные поражения были обнаружены на снимках 351 пациентов, обратившихся за пародонтологической помощью (39,9%). Среди них – 145 женщин (41,3%), 206 мужчин (58,7%). Распределение по возрастам выглядело следующим образом: 27-34 лет – 23 чел. (6,5%), 35-44 лет - 127 чел. (36,2%), 45-57 лет – 201 чел. (57,3%). Первичность очага не устанавливалась. Записей о наличии эндо-пародонтального очага в медицинских картах не было. Гендерно-возрастная структура ЭПП показана в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Распределение пациентов с ЭПП по возрасту и полу

	возраст			всего
пол	27-34	35-44	45-57	
женщины, %	2,8	14,5	24	41,3
мужчины, %	3,7	21,7	33,3	58,7

В изученных медицинских картах в 124 случаях лечение состояло только из эндодонтического лечения (35,3%), в 213 случаях лечение заключалось в удалении зуба (60,7%). И лишь в 14 случаях (4,0%) лечение было комбинированным: сначала проводилось эндодонтическое лечение, затем пародонтологическое (Рисунок 5).

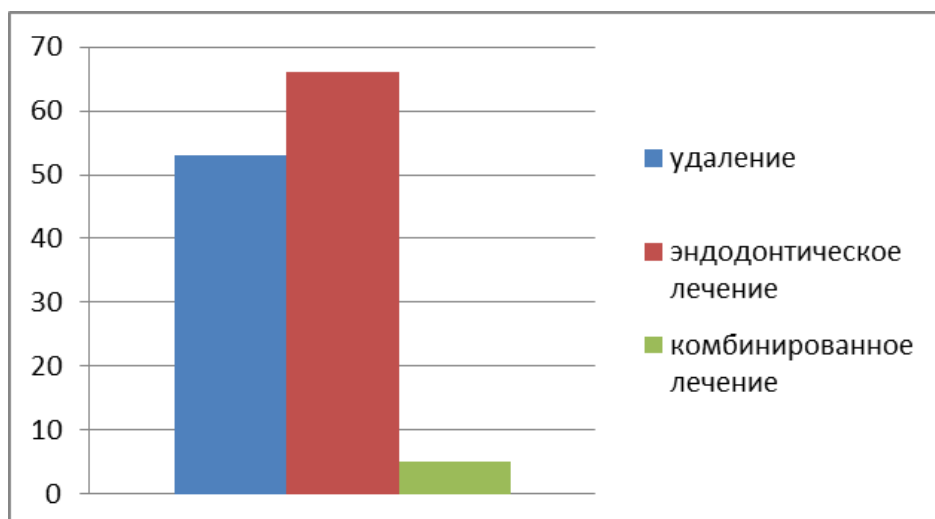


Рисунок 5 - Выбор метода лечения

По результатам анкетирования врачей – стоматологов выявлено, что из 126 опрошенных врачей-стоматологов 36 не знают термин «эндо-пародонтальные поражения» (28.6%). Причем этот показатель выше в группах врачей-стоматологов со стажем свыше 10 лет (Рисунок 6).

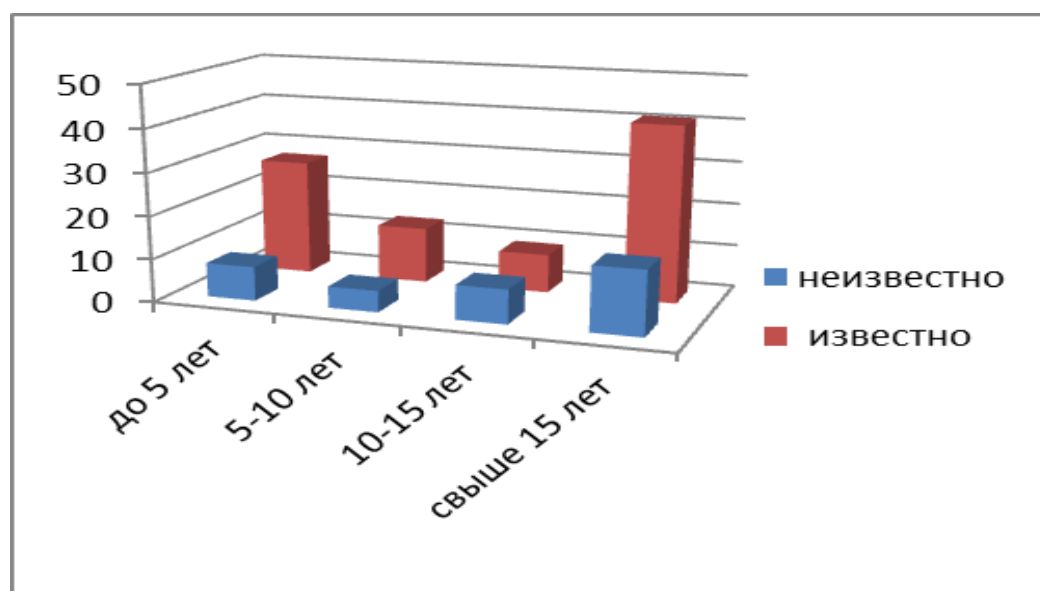


Рисунок 6 - Осведомленность врачей о ЭПП

Больше всего врачей-стоматологов, информированных о существовании этого термина в группе со стажем свыше 15 лет (32,5%). Наибольшее количество

респондентов в группе, где встречаемость сочетанных поражений была раз в месяц (40%). Совсем не встречали таких поражений 8% опрошенных.

На вопрос, какие методы лечения Вы бы применили при данной патологии, 46% врачей-стоматологов ответили – удаление, 34,5% - комбинированный метод, 19,5% затруднились ответить.

## 3.2 Клинико-лабораторные методы исследования

### 3.2.1. Бактериологическая картина эндо-пародонтальных очагов

Для оценки результатов молекулярно-биологического исследования был проведен анализа фореграмм, где сравнивалось свечение полос исследуемого материала со свечением контрольного образца (Рисунок 7).

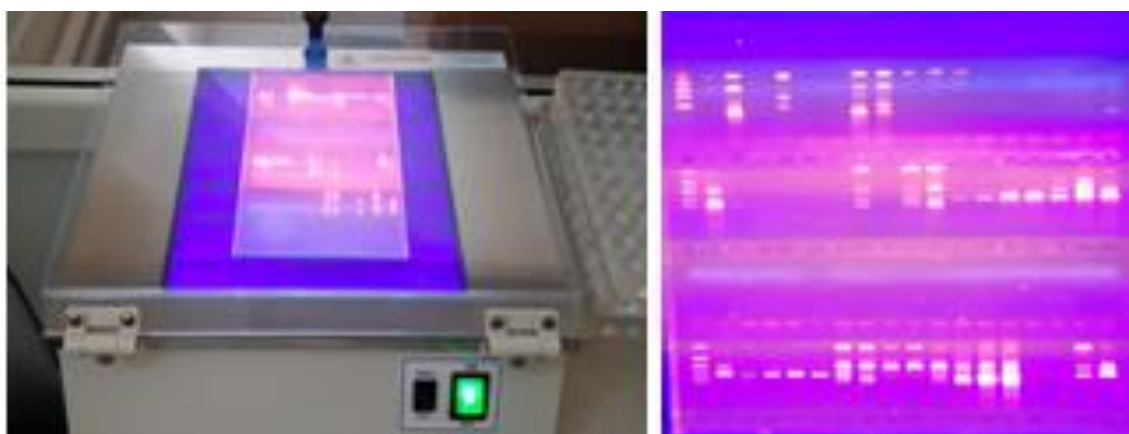


Рисунок 7 - Проведение анализа фореграмм. Свечение полос опытного материала сравнивается с интенсивностью свечения контрольных образцов

Сравнивая частоту обнаружения генетических маркеров микроорганизмов, содержащихся в КК и ПК до лечения, мы пришли к выводу, что она была сопоставима у пациентов обеих групп ( $p>0,05$ ), что отражено на рисунках 8 и 9.

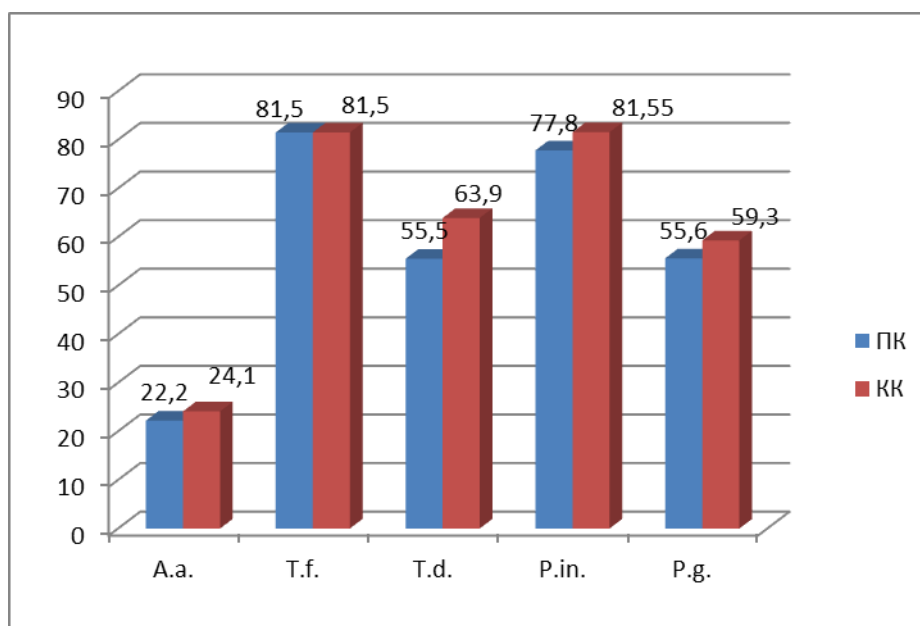


Рисунок 8 - Содержание микроорганизмов в КК и ПК у пациентов основной группы до лечения

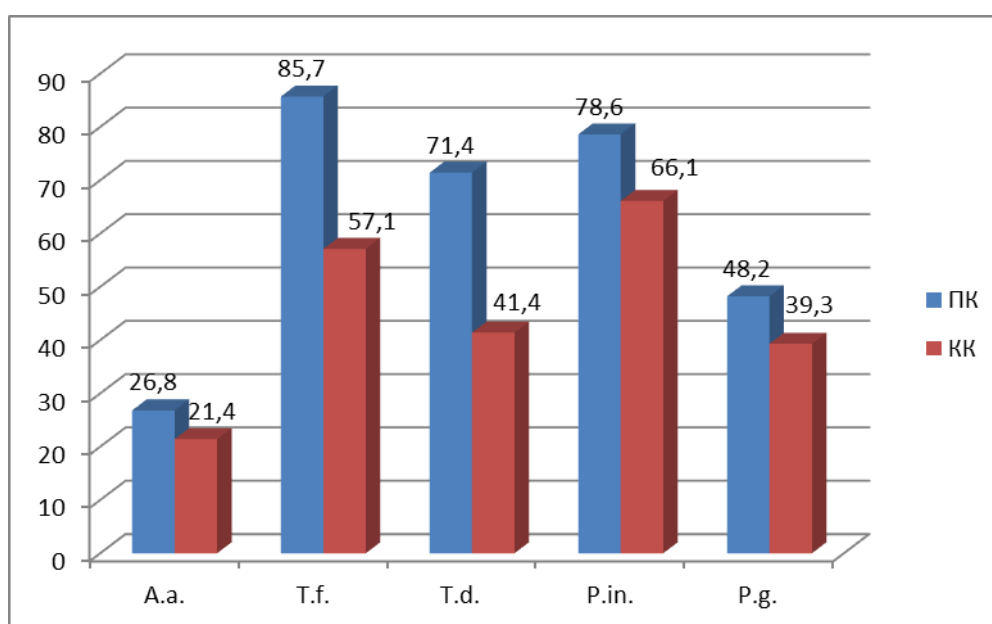


Рисунок 9 - Содержание микроорганизмов в ПК и КК у пациентов контрольной группы до лечения

Результаты исследования частоты генетических маркеров пародонтопатогенов в ПК у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения представлены в таблице 3.2.



Таблица 3.2 - Содержание пародонтопатогенов в пародонтальном кармане у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения

Вид микроорганизма	Этап наблюдения	Исследуемая группа				P
		Основная (n=54)		Контрольная (n=56)		
		Абс.	%	Абс.	%	
<i>Acinobacillus actinomycetemcomitans</i>	До лечения	12	22,2	15	26,8	0,579
	После лечения	0	0,0	12	21,4	<0,001*
	p	<0,001*		0,149		-
<i>Tannerella forsythensis</i>	До лечения	44	81,5	48	85,7	0,612
	После лечения	5	9,3	32	57,1	<0,001*
	p	<0,001*		<0,001*		-
<i>Treponema denticola</i>	До лечения	30	55,6	40	71,4	0,577
	После лечения	4	7,4	23	41,1	<0,001*
	p	<0,001*		<0,001*		-
<i>Prevotella intermedia</i>	До лечения	42	77,8	44	78,6	0,92
	После лечения	6	11,1	37	66,1	<0,001*
	p	<0,001*		0,072		-
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	До лечения	30	55,6	27	48,2	0,442
	После лечения	6	11,1	22	39,3	<0,001*
	p	<0,001*		0,089		-

\* - различия изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В основной группе отмечалось статистически значимое снижение уровня всех изученных пародонтопатогенов ( $p < 0,001$ ), в группе контроля изменения были менее выражены, снижение было статистически значимым только при оценке динамики содержания *Tannerella fors.* ( $p < 0,001$ ) и *Treponema dent.* ( $p < 0,001$ ). Благодаря существенно более выраженному снижению уровня пародонтопатогенов в основной группе, при сопоставимых исходных показателях ( $p > 0,05$ ) после проведенного лечения содержание всех изученных микроорганизмов было статистически значимо ниже в основной группе по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ).

Результаты исследования частоты генетических маркеров пародонтопатогенов в КК у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Содержание пародонтопатогенов в корневом канале у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения

Вид микроорганизма	Этап наблюдения	Исследуемая группа				P
		Основная (n=54)		Контрольная (n=56)		
		Абс.	%	Абс.	%	
<i>Acinobacillus actinomycetemcomitans</i>	До лечения	13	24,1	16	28,6	0,593
	После лечения	0	0,0	6	10,7	0,027*
	p	<0,001*		0,002*		-
<i>Tannerella forsythensis</i>	До лечения	44	81,5	48	85,7	0,612
	После лечения	3	5,5	19	33,9	<0,001*
	p	<0,001*		<0,001*		-
<i>Treponema denticola</i>	До лечения	34	62,9	37	66,1	0,734
	После лечения	2	3,7	14	25,0	0,002*
	p	<0,001*		<0,001*		-
<i>Prevotella intermedia</i>	До лечения	44	81,5	45	80,4	0,881
	После лечения	3	5,5	15	26,8	0,004*
	p	<0,001*		<0,001*		-
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	До лечения	32	59,3	33	58,9	0,972
	После лечения	3	5,5	14	25,0	0,007*
	p	<0,001*		<0,001*		-

\* - различия изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке изменений содержания пародонтопатогенов, изменения их уровня в обеих группах были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ), отмечалось существенное снижение показателей. Однако, как и в предыдущем случае, в КК динамика была более выраженной в основной группе, в результате чего достигнутые после лечения показатели были статистически значимо лучше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.2 Сравнительная характеристика поверхности дентина после обработки диодным лазером

Оценивая изображения, полученные со сканирующего электронного микроскопа, определено, что лазерная обработка корневых каналов улучшает структуру дентина.

На микрофотографиях образцов первой группы, где был применен лазер в растворе гипохлорита натрия, отсутствует смазанный слой, на поверхности дентина видны отложения соли гипохлорита натрия, которые запечатывают дентинные каналы. Не наблюдается нарушения адгезии (Рисунок 10).

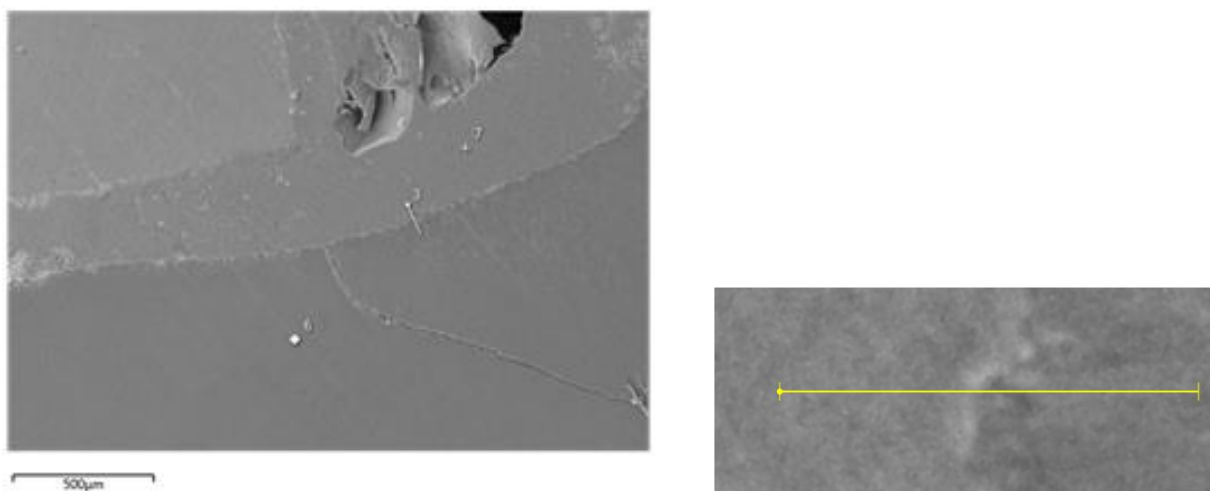


Рисунок 10 - Граница дентина и гуттаперчи при обработке лазером в растворе гипохлорита натрия

На микрофотографиях распилов корней зубов второй группы, обработанных лазером в растворе ЭДТА, поверхность выглядит более гладкой. Смазанный слой отсутствует. Видны открытые дентинные каналы. Адгезия сохранена на всем протяжении (Рисунок 11).

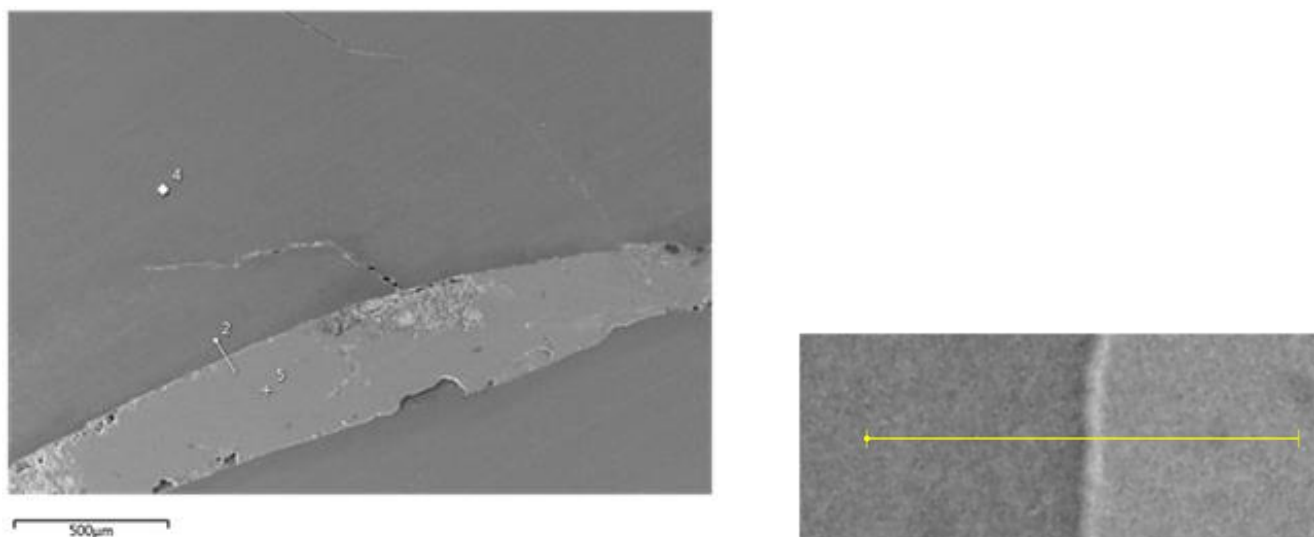


Рисунок 11 - Граница дентина и гуттаперчи при обработке лазером в растворе ЭДТА

В образцах с применением традиционной обработки корневых каналов, без лазера, видны очаги смазанного слоя, поверхность дентина более шероховатая, дентинные каналы открыты не полностью и видны отрывы силера от стенок корневого канала, что объясняется слабой адгезией (Рисунок 12).

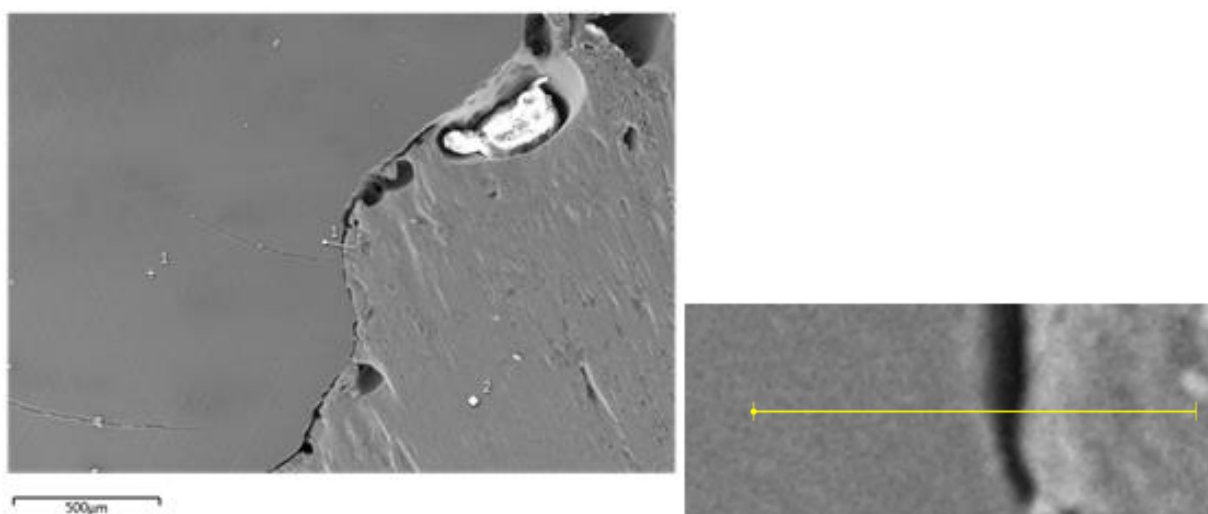


Рисунок 12 - Граница дентина и силера без обработки лазером

### 3.2.3 Иммунологический статус пациентов с ЭПП

Исследуемую совокупность составили 128 человек, распределенных в зависимости от наличия эндо-пародонтальных поражений (ЭПП) на 2 группы: основную и группу сравнения. В основную группу вошли 110 пациентов, у

которых при обследовании полости рта были выявлены ЭПП, в том числе 40 мужчин (36,4%) и 70 женщин (63,6%). Группу сравнения составили 18 здоровых лиц, в том числе 10 мужчин (55,6%) и 8 женщин (44,4%). Различия сравниваемых групп по полу были статистически не значимыми ( $p=0,198$ ). Результаты сравнения исследуемых групп по возрасту представлены на рисунке 13.

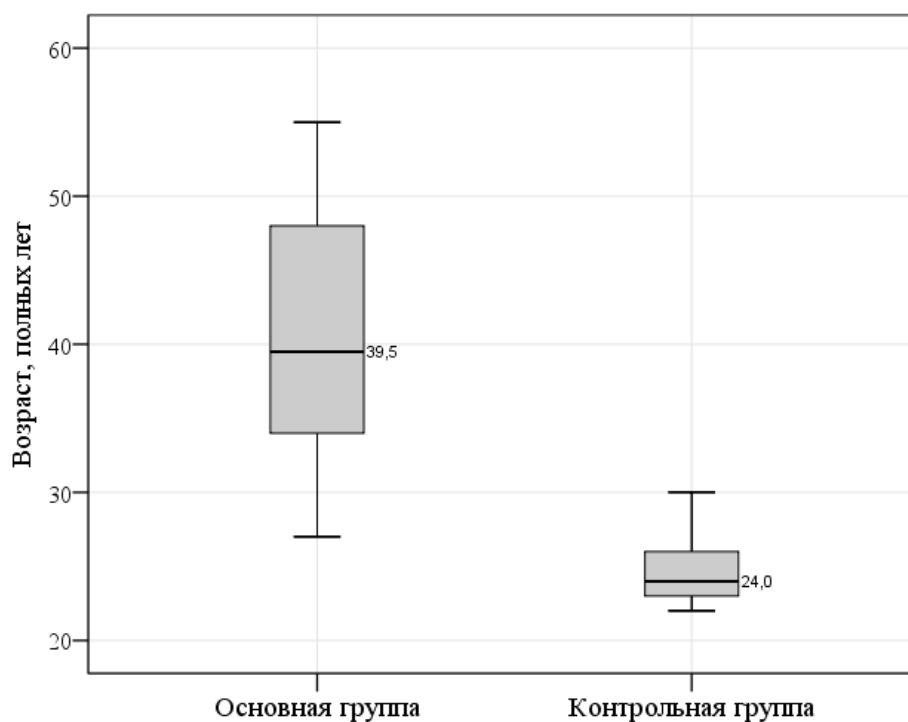


Рисунок 13 - Сравнение исследуемых групп по возрасту

Медиана возраста пациентов основной группы составляла 39,5 года ( $Q_1$ - $Q_3$ : 34,0-48,0 лет), группы сравнения – 24 года ( $Q_1$ - $Q_3$ : 23,0-26,0 лет). Различия исследуемых групп по возрасту оказались статистически значимыми ( $p<0,001$ ), что свидетельствовало о существенно более старшем возрасте пациентов с ЭПП.

Данный вывод подтверждался результатами сравнения возрастной структуры исследуемых групп (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Сравнение структуры исследуемых групп по возрасту

Возраст исследуемых, полных лет	Исследуемые группы			
	Основная		Сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
20-29 лет	10	9,1	17	94,4
30-39 лет	45	40,9	1	5,6
40-49 лет	35	31,8	0	0,0
50 лет и старше	20	18,2	0	0,0
ИТОГО:	110	100,0	18	100,0

Согласно полученному распределению, в структуре группы пациентов с ЭПП преобладали пациенты в возрасте 30-39 лет, доля которых составляла 40,9%, доля пациентов моложе 30 лет была минимальной, составляя всего 9,1%. В группе сравнения, напротив, доля последних была наивысшей, составляя 94,4%; пациенты в возрасте 40 лет и старше в группе сравнения отсутствовали (в основной группе их доля составляла 50%).

Далее было проведено сравнение исследуемых групп по уровню цитокинов в слюне. Полученные данные представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Сравнение исследуемых по содержанию цитокинов в ротовой жидкости в зависимости от наличия ЭПП

Цитокины	Исследуемые группы				p
	Основная		Сравнения		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
TNF- $\alpha$ , пкг/мл	17,38	11,85-24,71	1,24	1,01-1,62	<0,001*
IL-10, пкг/мл	1,0	0,69-1,38	3,85	3,07-5,14	<0,001*
IgA, г/л	5,23	3,92-6,79	1,96	1,61-2,87	<0,001*
IL-6, пкг/мл	8,91	6,17-11,46	2,25	1,23-3,66	<0,001*
IL-1 $\beta$ , пкг/мл	9,86	8,34-13,28	1,85	1,21-2,92	<0,001*
IL-4, пкг/мл	12,58	8,39-19,73	2,54	1,08-3,57	<0,001*

\* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Результаты проведенного анализа позволили установить наличие статистически значимых различий уровня всех изученных цитокинов в слюне пациентов в зависимости от наличия ЭПП ( $p < 0,001$ ).

Сравнение уровня TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп выполнено на рисунке 14.

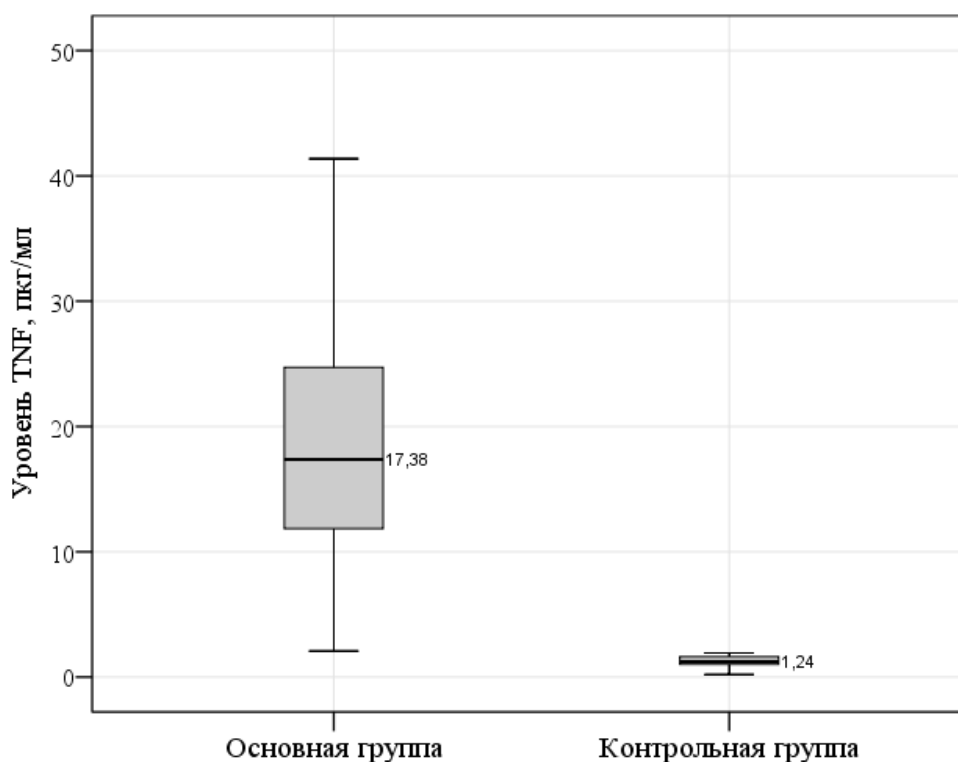


Рисунок 14 - Сравнение уровня TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов исследуемых групп

В соответствии с полученными данными, медиана содержания TNF- $\alpha$  в слюне исследуемых основной группы составляла 17,38 пкг/мл, в группе контроля – 1,24 пкг/мл. При наличии ЭПП данный показатель во всех случаях превышал 2,0 пкг/мл, при отсутствии ЭПП – был ниже 2,0 пкг/мл. Таким образом, уровень TNF- $\alpha$  в смешанной слюне, равный 2,0 пкг/мл, может служить разделяющим значением, позволяющим со 100% диагностической эффективностью классифицировать пациентов по наличию ЭПП.

При сравнении содержания IL-10 в ротовой жидкости была получена следующая диаграмма (Рисунок 15).

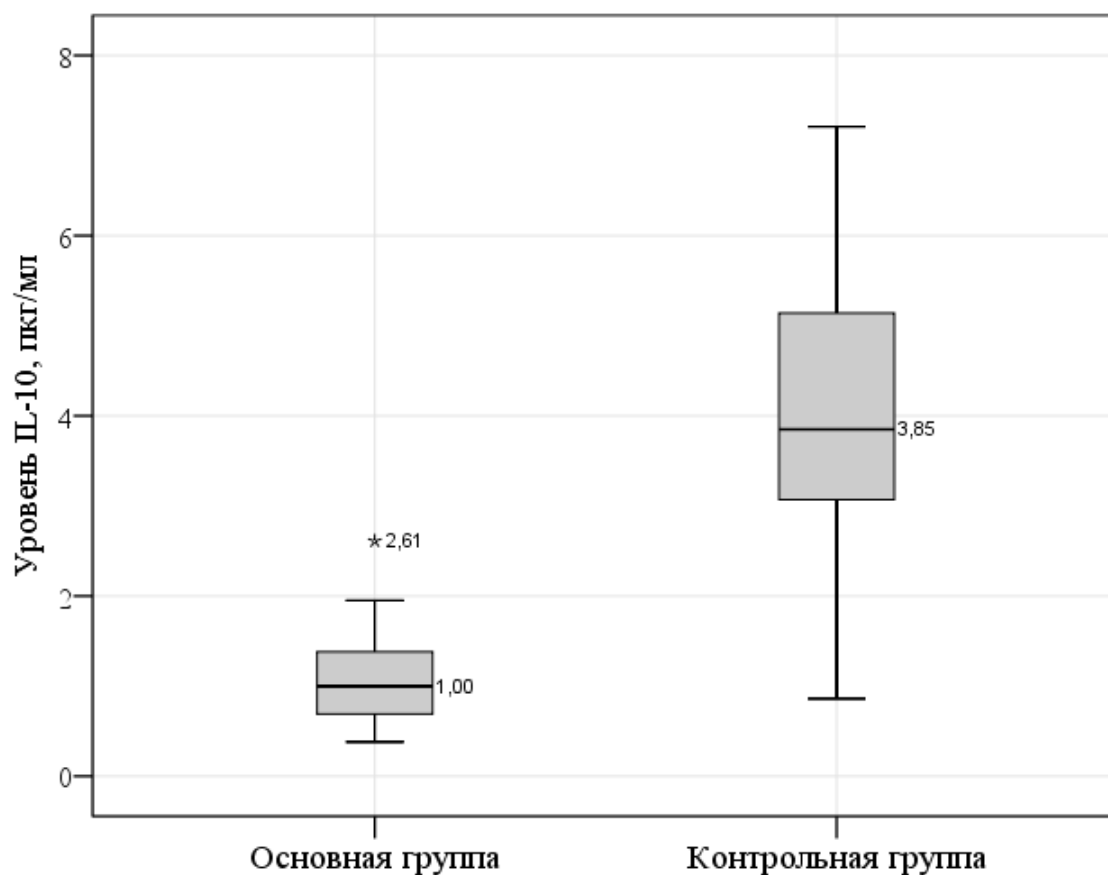


Рисунок 15 - Сравнение уровня IL-10 в ротовой жидкости пациентов исследуемых групп

Медиана содержания IL-10 в ротовой жидкости исследуемых с ЭПП составила 1,0 пкг/мл, при отсутствии ЭПП – была существенно выше, составив 3,85 пкг/мл. Показатель не обладал абсолютной прогностической значимостью, в связи с чем разделяющее значение было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 16.



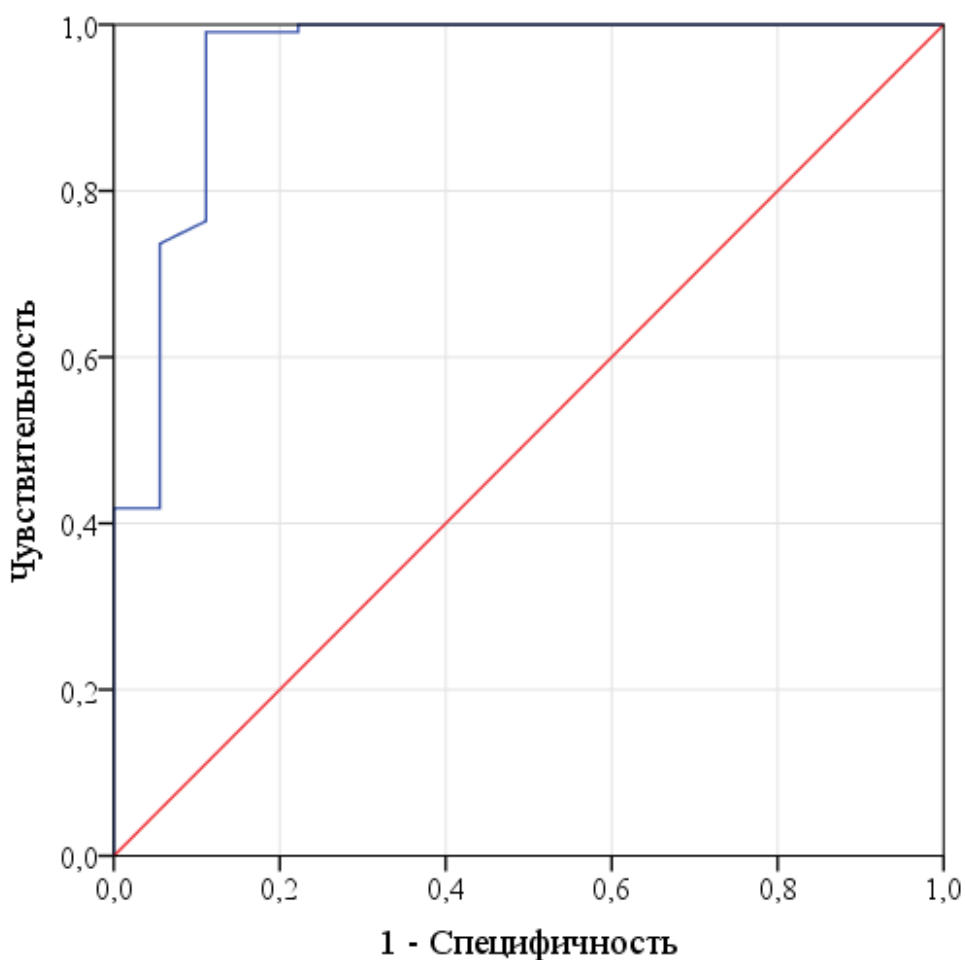


Рисунок 16 - ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь наличия ЭПП с уровнем ИЛ-10 в ротовой жидкости пациентов

Площадь под ROC-кривой, изображенной на рисунке 20, составляла  $0,95 \pm 0,03$  (95% ДИ: 0,89-1,0), полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значение содержания ИЛ-10 в слюне в точке cut-off составляло 2,05. При уровне показателя равном или меньше 2,05 пкг/мл прогнозировался высокий риск ЭПП, при уровне показателя выше 2,05 пкг/мл вероятность ЭПП считалась низкой. Чувствительность описанной модели составляла 99,1%, специфичность – 88,9%.

Результаты сравнения уровня IgA в ротовой жидкости в исследуемых группах представлены на рисунке 17.

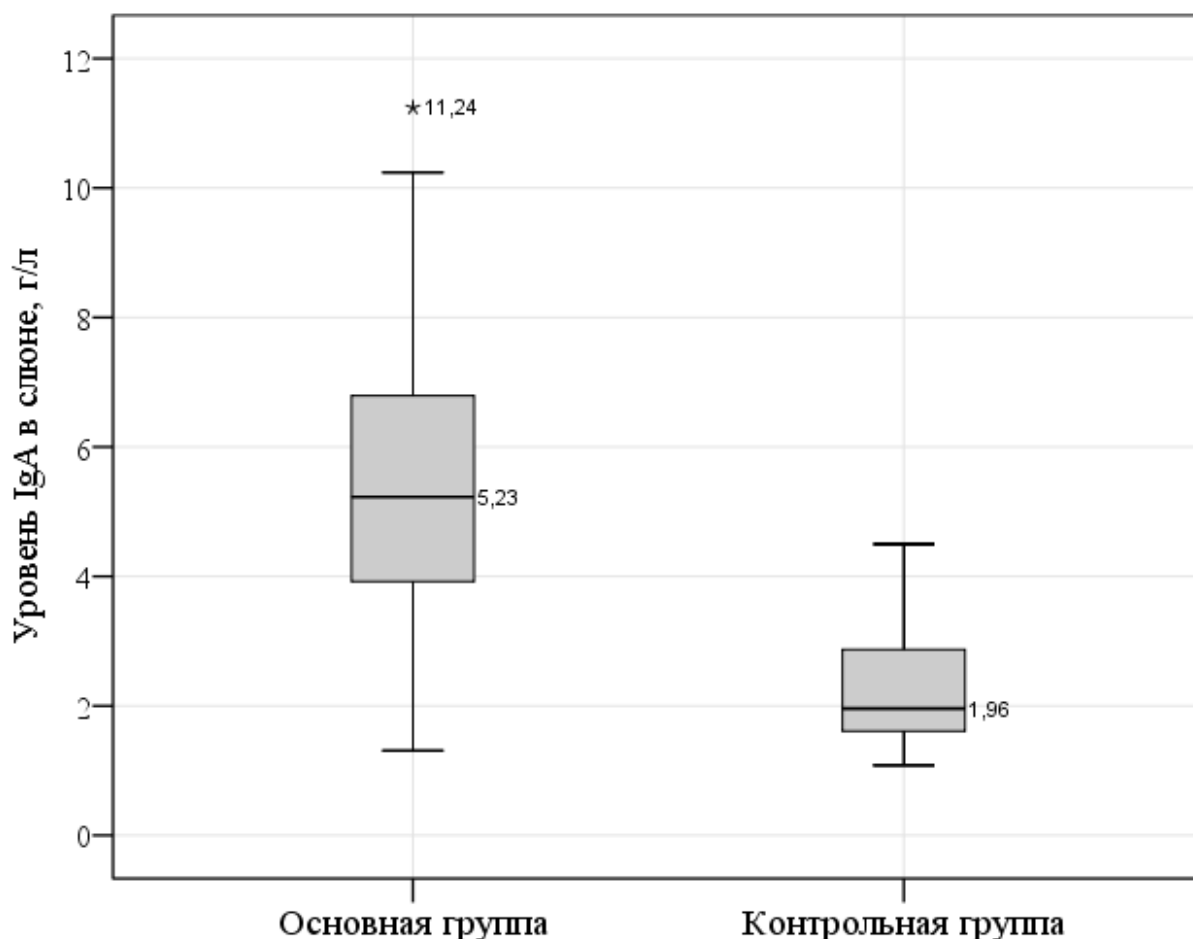


Рисунок 17 - Сравнение уровня IgA в ротовой жидкости пациентов исследуемых групп

Медиана содержания IgA в ротовой жидкости пациентов основной группы составляла 5,23 г/л, в группе контроля – 1,96 г/л. ROC-кривая, характеризующая зависимость риска ЭПП от уровня IgA, представлена на рисунке 18.

В соответствии с результатами проведенного анализа, площадь под ROC-кривой, составляла  $0,92 \pm 0,03$  (95% ДИ: 0,87-0,98), полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значение показателя в точке cut-off составляло 3,18. При уровне IgA в ротовой жидкости от 3,18 г/л и выше прогнозировался высокий риск ЭПП, при уровне показателя ниже 3,18 г/л – вероятность ЭПП считалась низкой. Чувствительность описанной модели составляла 84,5%, специфичность – 83,3%.

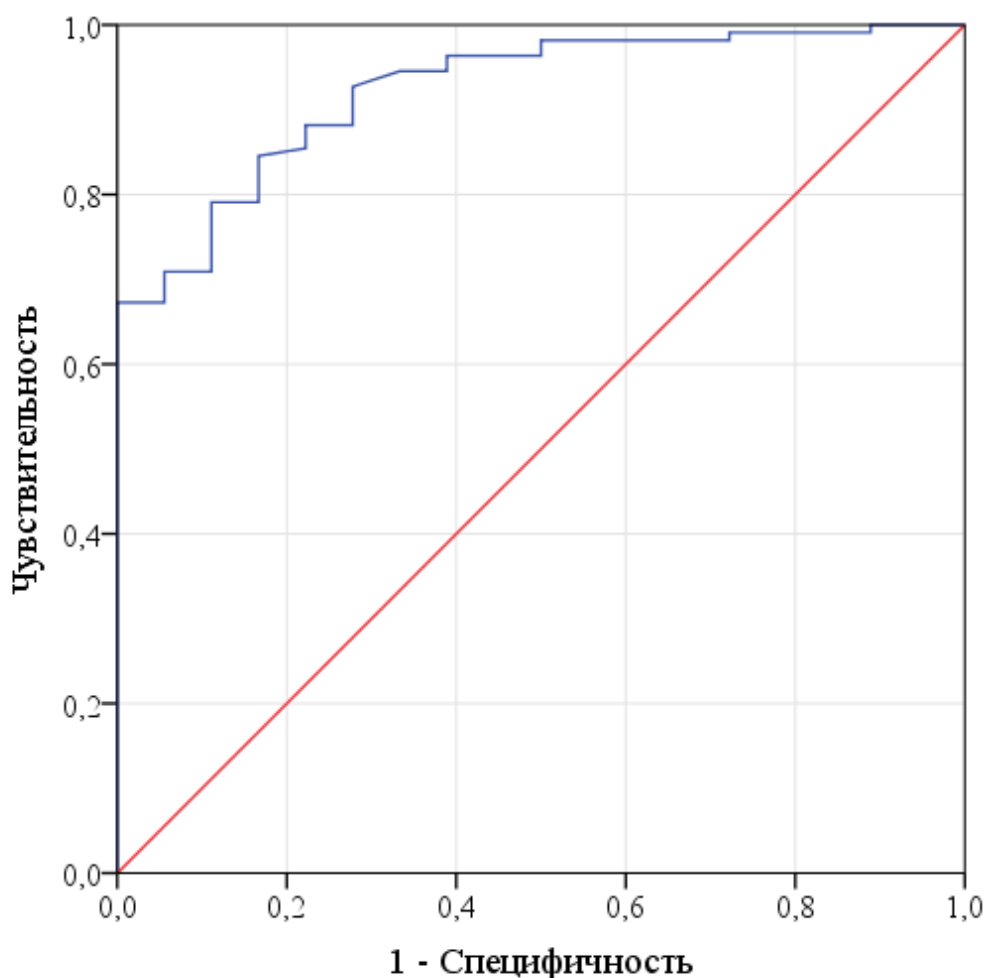


Рисунок 18 - ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь наличия ЭПП с уровнем IgA в ротовой жидкости пациентов

Аналогичным образом были сопоставлены значения уровня IL-6 в ротовой жидкости пациентов в зависимости от наличия ЭПП (Рисунок 19). Медиана показателя в основной группе была существенно выше, составляя 8,91 пкг/мл, тогда как в группе контроля она составляла 2,25 пкг/мл.

В результате ROC-анализа взаимосвязи риска ЭПП от уровня IL-6 в смешанной слюне исследуемых была получена следующая кривая (Рисунок 20). Площадь под ней составляла  $0,95 \pm 0,02$  (95% ДИ: 0,91-0,99), модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). В точке cut-off значение содержания IL-6 в смешанной слюне составило 4,69 пкг/мл, высокий риск ЭПП прогнозировался при значениях показателя равных данному уровню или превышающих его. Чувствительность модели была равна 91,8%, специфичность – 83,3%.

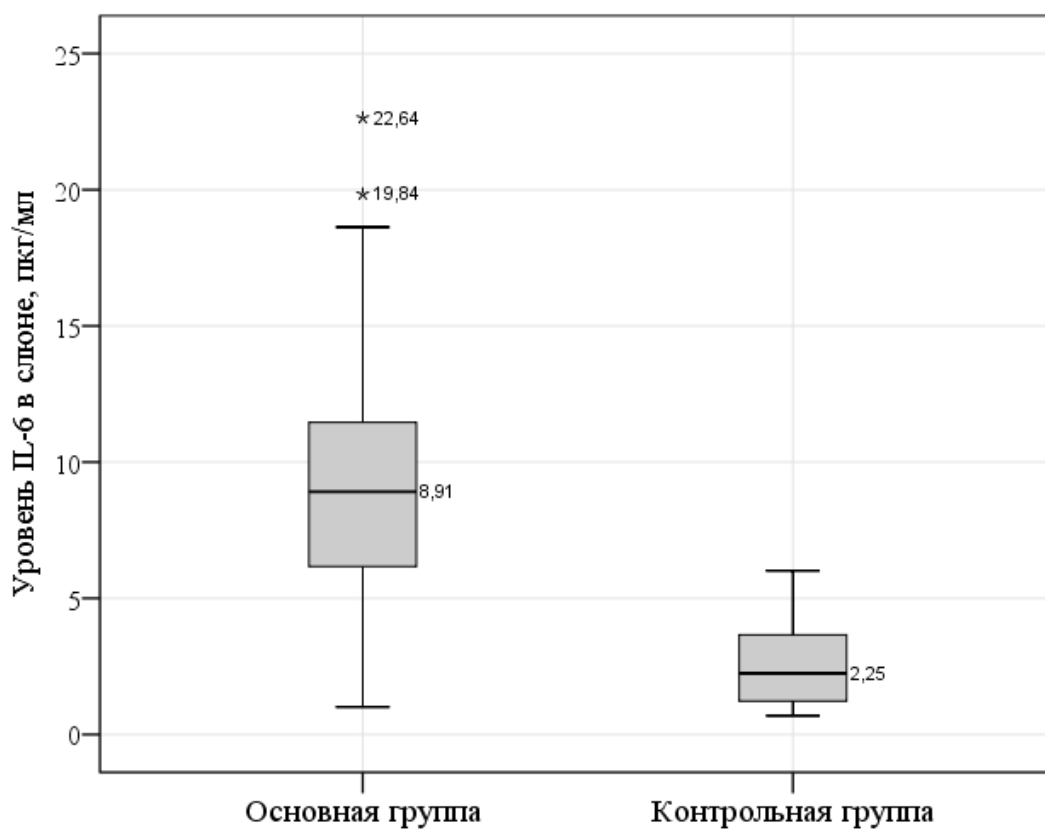


Рисунок 19 - Сравнение уровня IL-6 в ротовой жидкости пациентов исследуемых групп

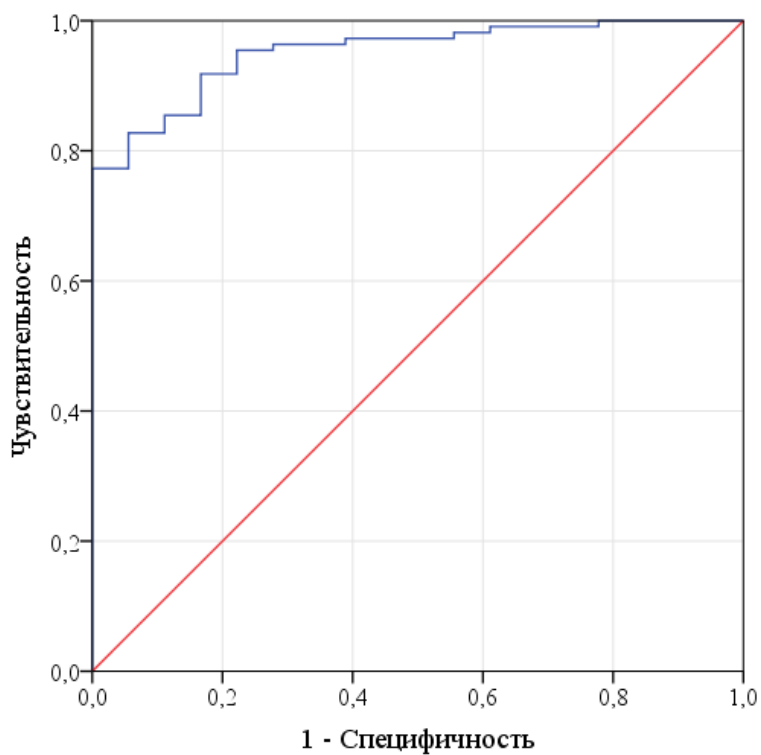


Рисунок 20 - ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь наличия ЭПП с уровнем IL-6 в ротовой жидкости пациентов

Содержание цитокина IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов исследуемых групп было сопоставлено на рисунке 21.

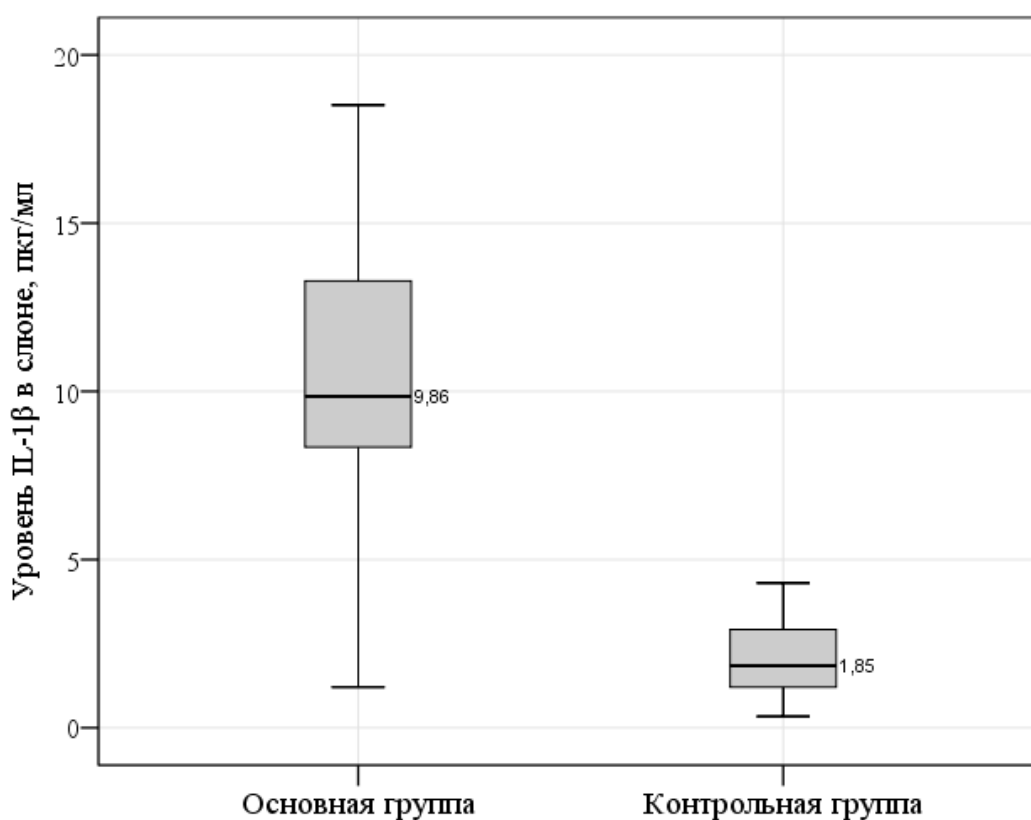


Рисунок 21 - Сравнение уровня IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости исследуемых в зависимости от наличия ЭПП

Исходя из представленной диаграммы, медиана содержания IL-1 $\beta$  у пациентов основной группы составляла 9,86 пкг/мл, в контрольной группе – 1,85 пкг/мл. При изучении зависимости риска ЭПП от уровня данного цитокина была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 22).

Площадь под ROC-кривой составляла  $0,98 \pm 0,01$  (95% ДИ: 0,95-1,0), модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значение показателя в точке cut-off составляло 4,08 пкг/мл, содержание IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости равное 4,08 или превышающее данное значение, соответствовало высокому риску ЭПП, уровень показателя ниже 4,08 пкг/мл свидетельствовал о низком риске ЭПП. Чувствительность полученной модели при указанном разделяющем значении составляла 93,6%, специфичность – 94,4%.

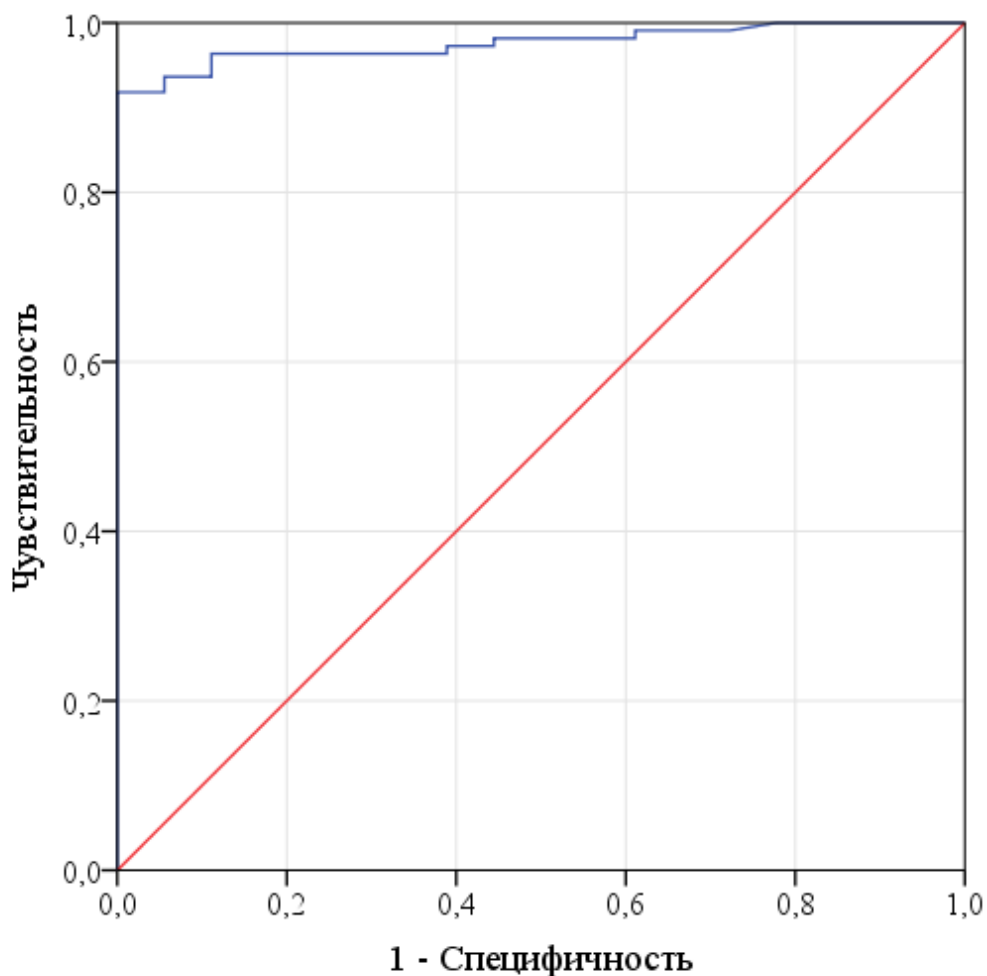


Рисунок 22 - ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь наличия ЭПП с уровнем IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов

Наконец, были сопоставлены значения содержания IL-4 в ротовой жидкости исследуемых в зависимости от наличия ЭПП. Полученные данные представлены на рисунке 23.

Согласно полученным данным, медиана уровня IL-4 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП составила 12,58 пкг/мл, что было существенно выше по сравнению с группой контроля (2,54 пкг/мл).

При изучении зависимости наличия ЭПП от содержания IL-4 в ротовой жидкости исследуемых была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 24).

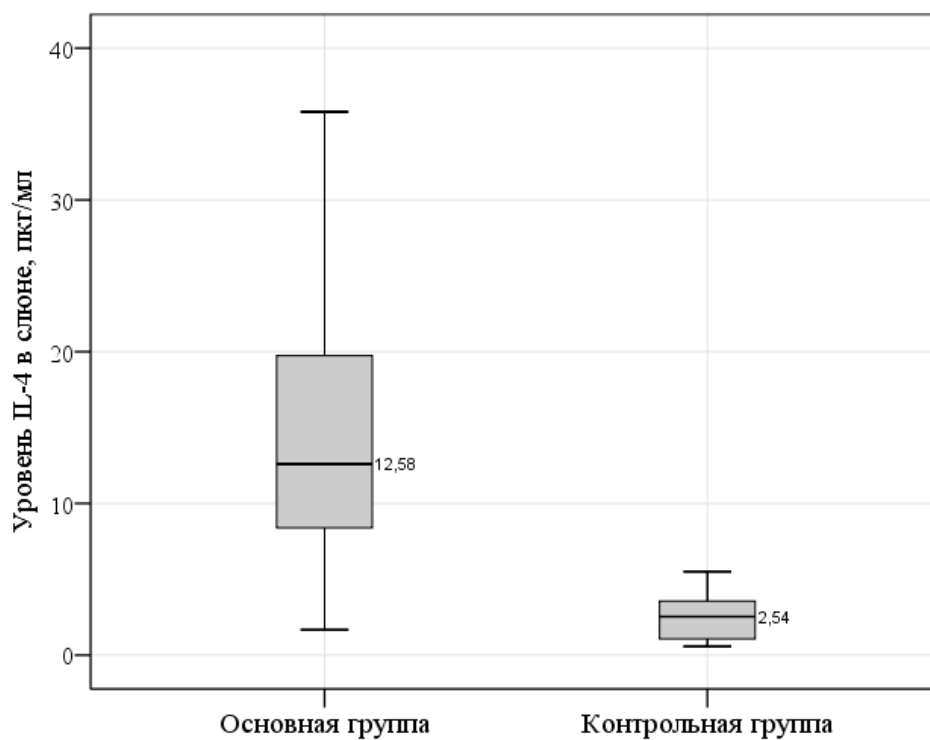


Рисунок 23 - Сравнение уровня IL-4 в ротовой жидкости пациентов исследуемых групп

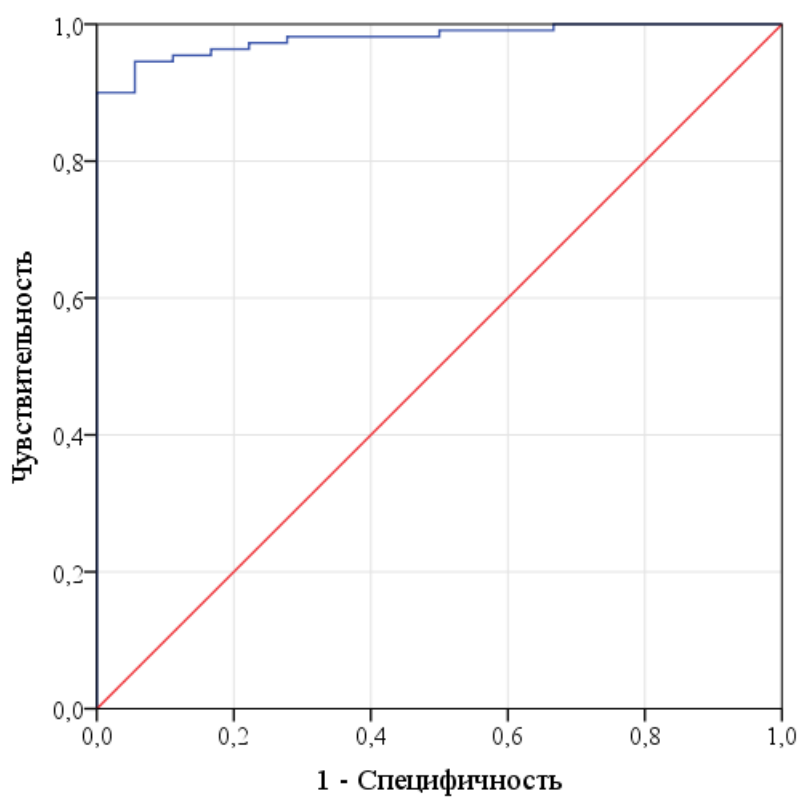


Рисунок 24 - ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь наличия ЭПП с уровнем IL-4 в ротовой жидкости пациентов

Площадь под полученной ROC-кривой составляла  $0,98 \pm 0,01$  (95% ДИ: 0,96-1,0), модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значение показателя в точке cut-off составляло 4,86 пкг/мл. Уровень IL-4, равный 4,86 или превышающий данное значение, соответствовал высокой вероятности ЭПП, значения ниже 4,86 пкг/мл – низкому риску ЭПП. Чувствительность модели составляла 94,5%, специфичность – 94,4%.

Таким образом, были получены данные о прогностическом значении показателей содержания цитокинов в ротовой жидкости пациентов с сочетанными поражениями периодонта и пародонта. Сводная информация о результатах ROC-анализа указанной взаимосвязи представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.6 - Результаты ROC-анализа взаимосвязи содержания цитокинов в ротовой жидкости и наличия ЭПП

Цитокины	cut-off	Площадь под ROC-кривой ( $S_{xy}$ )		Диагностическая эффективность	
		$S_{xy} \pm m$	95% ДИ	Se, %	Sp, %
TNF, пкг/мл	2,0	1,0	1,0-1,0	100,0	100,0
IL-10, пкг/мл	2,05	$0,95 \pm 0,03$	0,89-1,0	99,1	88,9
IgA, г/л	3,18	$0,92 \pm 0,03$	0,87-0,98	84,5	83,3
IL-6, пкг/мл	4,69	$0,95 \pm 0,02$	0,91-0,99	91,8	83,3
IL-1 $\beta$ , пкг/мл	4,08	$0,98 \pm 0,01$	0,95-1,0	93,6	94,4
IL-4, пкг/мл	4,86	$0,98 \pm 0,01$	0,96-1,0	94,5	94,4

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Исходя из представленной таблицы, наивысшей прогностической значимостью обладал показатель содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов, следующими можно отметить IL-10 и IL-4, а также IL-1 $\beta$ .



Использование данных маркеров может с высокой долей вероятности определить риск ЭПП у конкретного пациента.

### 3.2.4 Взаимосвязь содержания цитокинов и IgA с параметрами стоматологического статуса у пациентов с ЭПП

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателей цитокинового статуса и значений стоматологических индексов до лечения у пациентов с ЭПП. Полученные результаты представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи содержания цитокинов в ротовой жидкости и стоматологических индексов

Цитокины	Стоматологические индексы							
	ОHI-S		PI		PMA		SBI	
	$\rho_{xy}$	P	$\rho_{xy}$	P	$\rho_{xy}$	P	$\rho_{xy}$	P
TNF	0,027	0,779	0,286	0,002*	0,093	0,334	0,251	0,008*
IL-10	-0,085	0,376	0,034	0,728	-0,074	0,444	0,188	0,049*
IgA	0,006	0,953	-0,009	0,928	-0,012	0,902	-0,006	0,949
IL-6	-0,084	0,383	0,332	<0,001*	0,058	0,545	0,235	0,014*
IL-1 $\beta$	0,039	0,684	0,274	0,004*	0,077	0,422	0,221	0,02*
IL-4	-0,06	0,536	0,224	0,019*	0,118	0,219	0,211	0,027*

\* - корреляционная связь статистически значима ( $p < 0,05$ )

Согласно полученной таблице, у пациентов с ЭПП отмечались статистически значимые прямые корреляционные связи значений PI и содержания цитокинов – TNF- $\alpha$  ( $p=0,002$ ), IL-6 ( $p < 0,001$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,004$ ), IL-4 ( $p=0,019$ ). Наибольшей теснотой отличалась взаимосвязь PI с уровнем IL-6: коэффициент корреляции Спирмена  $\rho_{xy}$  составил 0,332, что соответствовало умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Остальные связи были слабой тесноты ( $\rho_{xy} < 0,3$ ).

Также среди пациентов с ЭПП были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи слабой тесноты значений SBI с уровнем TNF- $\alpha$  ( $p=0,008$ ), IL-10 ( $p=0,049$ ), IL-6 ( $p=0,014$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,02$ ), IL-4 ( $p=0,027$ ).

Зависимость IL-6 от индекса PI была дополнительно рассмотрена с помощью метода парной линейной регрессии. В результате вычислений было получено следующее уравнение (1).

$$Y_{IL6} = 2,556 * X_{PI} - 0,592 \quad (PI)$$

где  $Y_{IL6}$  – содержание IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП (пкг/мл),  $X_{PI}$  – уровень индекса PI.

Коэффициент детерминации  $R^2$  составил 0,094, что свидетельствовало об учете не менее 9,4% факторов, определяющих значение содержания IL-6 в слюне пациентов с ЭПП, в регрессионной модели (1).

Согласно полученному значению коэффициента регрессии, увеличение PI на 1 сопровождалось ростом содержания IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП на 2,556 пкг/мл. Полученная зависимость отражена на рисунке 25.

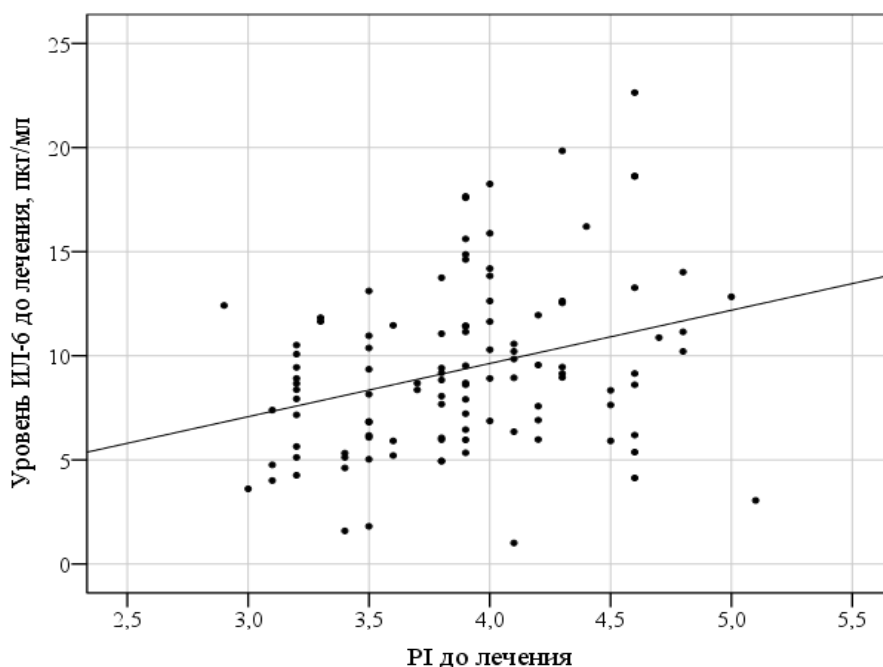


Рисунок 25 - График регрессионной зависимости уровня IL-6 от PI

Далее было проведено сравнение уровня цитокинов и IgA в зависимости от степени отклонения стоматологических индексов от нормы. Результаты сопоставления показателей при разных степенях гигиены рта, оцененной по значениям индекса ОНI-S, представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Сравнение содержания цитокинов и IgA в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от уровня гигиены полости рта

Цитокины	Уровень гигиены по ОНI-S						P
	удовлетв.		неудовлетв.		Плохой		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
TNF, пкг/мл	22,9	19,2-26,6	14,8	10,3-20,4	17,8	11,9-24,8	0,498
IL-10, пкг/мл	1,44	1,23-1,64	1,11	0,71-1,4	0,97	0,68-1,37	0,417
IgA, г/л	3,81	2,93-4,69	4,94	3,75-6,62	5,33	3,95-7,02	0,382
IL-6, пкг/мл	13,1	10,1-16,2	8,4	5,94-12,0	8,88	6,63-11,4	0,387
IL-1β, пкг/мл	11,4	8,39-14,5	9,18	8,08-11,2	10,4	8,33-13,4	0,484
IL-4, пкг/мл	20,2	19,7-20,7	14,1	9,39-18,9	12,3	8,34-19,4	0,356

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В результате проведенного анализа статистически значимые различия содержания цитокинов и IgA в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от уровня гигиены полости рта – отсутствовали ( $p > 0,05$  во всех случаях).

При сравнении уровня цитокинов в зависимости от стадии пародонтита, оцененной с помощью индекса PI, были получены следующие данные (Таблица 3.9.)

Таблица 3.9 - Сравнение содержания цитокинов в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от стадии поражения пародонта по индексу PI

Цитокины	Стадия поражения пародонта по индексу PI				P
	II		III		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
TNF, пкг/мл	13,91	10,54-21,51	21,15	13,27-28,2	0,025*
IL-10, пкг/мл	0,85	0,67-1,38	1,24	0,83-1,35	0,252
IgA, г/л	5,18	3,92-6,81	5,61	3,84-6,51	0,908
IL-6, пкг/мл	8,15	5,91-10,51	10,21	7,64-12,83	0,004*
IL-1β, пкг/мл	9,37	8,21-12,34	10,64	8,5-14,47	0,12
IL-4, пкг/мл	12,57	8,21-18,29	15,73	9,37-21,92	0,137

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В соответствии с приведенной таблицей были установлены статистически значимые различия содержания TNF-α и IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от стадии поражения пародонта, оцененной по индексу PI ( $p = 0,025$  и  $p = 0,004$ , соответственно). На рисунке 26 сопоставлены значения содержания TNF в зависимости от стадии поражения пародонта.

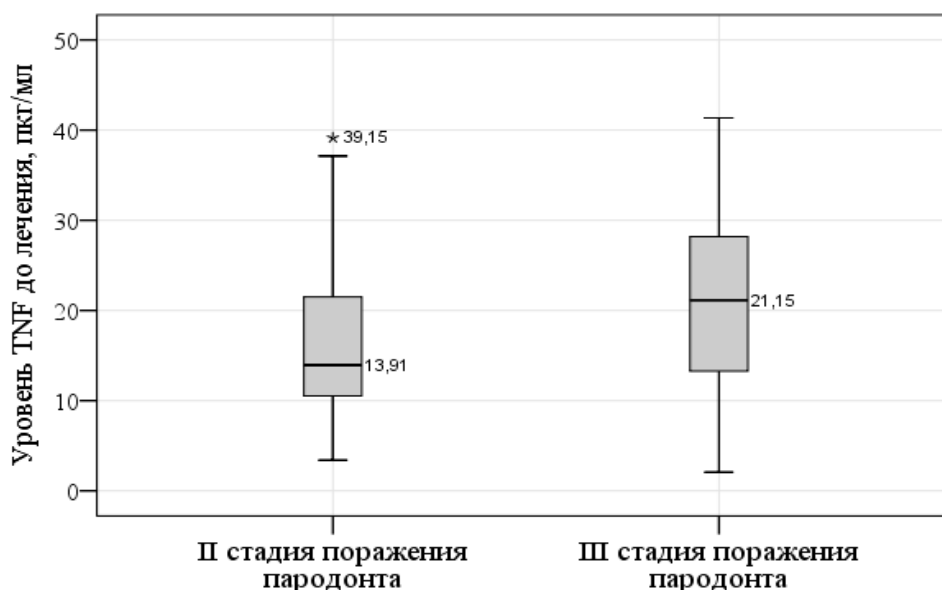


Рисунок 26 - Сравнение содержания TNF-α в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от стадии поражения пародонта по данным PI

Медиана уровня TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости при II стадии пародонтита составляла 13,91 пкг/мл, при III стадии увеличивалась до 21,15 пкг/мл.

На рисунке 27 сопоставлены значения содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП при различных стадиях поражения пародонта.

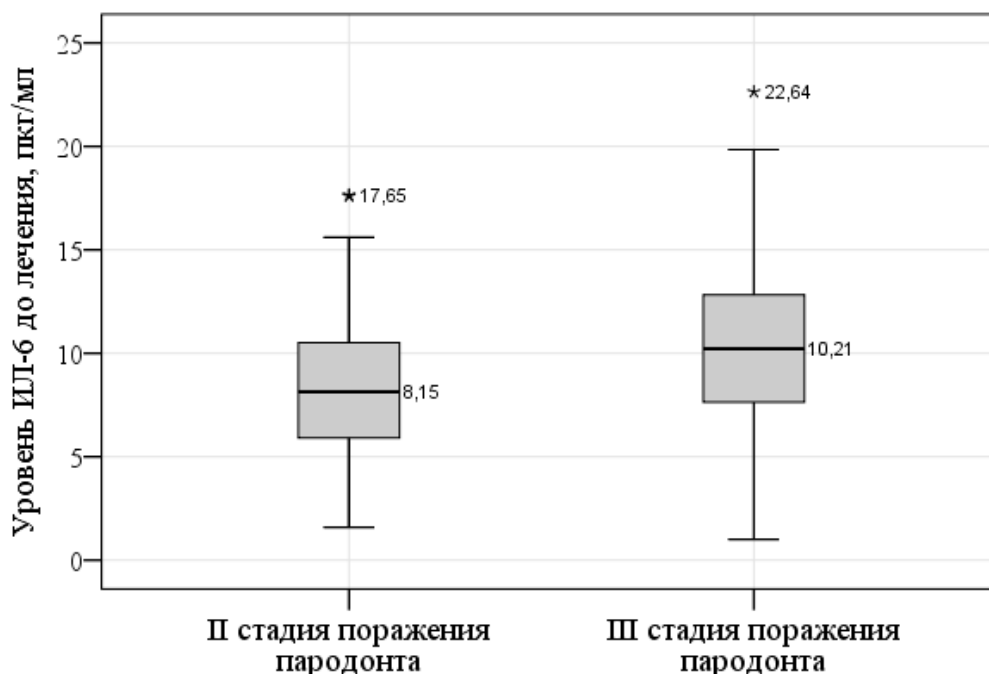


Рисунок 27 - Сравнение содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от стадии поражения пародонта, оцененной по индексу PI

При оценке распределения пациентов по степени тяжести гингивита по данным индекса РМА, было установлено, что 109 из 110 исследуемых относились к среднетяжелой степени заболевания, и только один пациент имел гингивит легкой степени тяжести. В связи с однородностью состава пациентов с ЭПП по данному показателю, его связь с содержанием цитокинов не изучалась.

Наконец, было проведено сравнение содержания цитокинов в ротовой жидкости исследуемых в зависимости от уровня кровоточивости десен, оцененной с помощью индекса SBI (Таблица 3.10.).

Таблица 3.10 - Сравнение содержания цитокинов в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от значений индекса SBI

Цитокины	Средняя оценка по индексу SBI, баллов						P
	менее 2		от 2 до 3		3 и более		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
TNF, пкг/мл	12,5	10,4-21,2	21,1	14,1-26,8	18,5	12,9-27,6	0,012*
IL-10, пкг/мл	0,87	0,64-1,38	0,96	0,68-1,39	1,25	0,87-1,36	0,222
IgA, г/л	5,15	3,84-7,02	5,63	4,47-6,31	5,61	3,69-6,79	0,956
IL-6, пкг/мл	8,04	5,17-9,95	9,56	7,19-13,8	9,15	7,25-12,6	0,006*
IL-1β, пкг/мл	8,81	7,96-11,1	11,0	8,35-14,9	10,6	8,99-13,5	0,049*
IL-4, пкг/мл	9,9	7,76-16,3	17,0	11,2-21,0	12,0	8,82-20,7	0,018*

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В результате проведенного анализа были установлены статистически значимые различия содержания TNF-α ( $p=0,012$ ), IL-6 ( $p=0,006$ ), IL-1β ( $p=0,049$ ) и IL-4 ( $p=0,018$ ) в зависимости от оценки кровоточивости десен по данным индекса SBI.

Медиана содержания TNF-α в ротовой жидкости пациентов с ЭПП при значениях SBI менее 2 баллов составляла 12,5 пкг/мл, при SBI от 2 до 3 баллов – 21,1, а при еще более высоких значениях индекса составляла 18,5 пкг/мл.

Апостериорный анализ показал, что различия уровня TNF-α при значениях SBI от 2 до 3 баллов и 3 баллов и выше были несущественными ( $p=0,7$ ). При сравнении пациентов с SBI менее 2 баллов были получены статистически значимые различия как с пациентами с SBI от 2 до 3 баллов ( $p=0,006$ ), так и с

пациентами с SBI от 3 баллов и выше ( $p=0,026$ ). Значения показателя сопоставлены на рисунке 28.

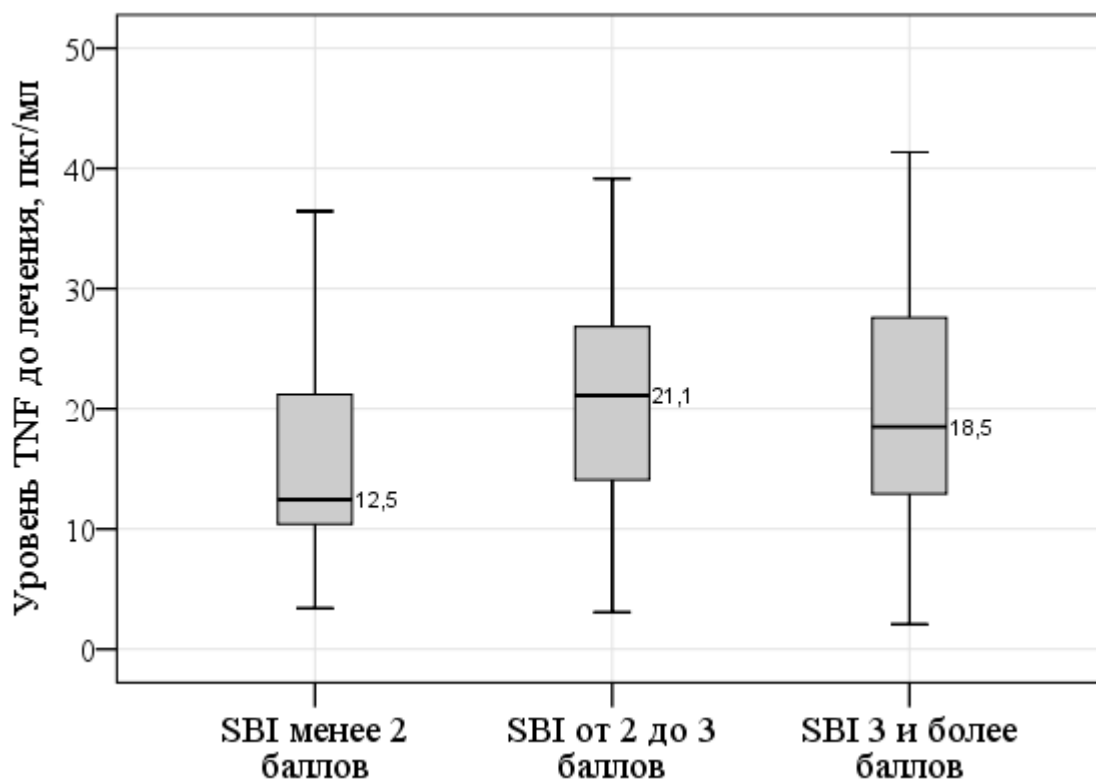


Рисунок 28 - Результаты сравнения содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от уровня кровоточивости десен по индексу SBI

Медиана содержания IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП при значениях SBI менее 2 баллов составляла 8,04 пкг/мл, при SBI от 2 до 3 баллов – увеличивалась до 9,56, а при значениях индекса от 3 баллов и более – составляла 9,15 пкг/мл.

С помощью апостериорного анализа был установлен статистически значимо более низкий уровень содержания IL-6 в смешанной слюне пациентов с SBI менее 2 баллов по сравнению как с пациентами со средними значениями SBI – от 2 до 3 баллов ( $p=0,003$ ), так и с пациентами с SBI от 3 баллов и выше ( $p=0,023$ ). Различия содержания IL-6 в ротовой жидкости пациентов со средними и высокими значениями SBI были статистически не значимыми ( $p=0,56$ ).

Значения уровня IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП при разных оценках кровоточивости десен по индексу SBI сопоставлены на рисунке 29.

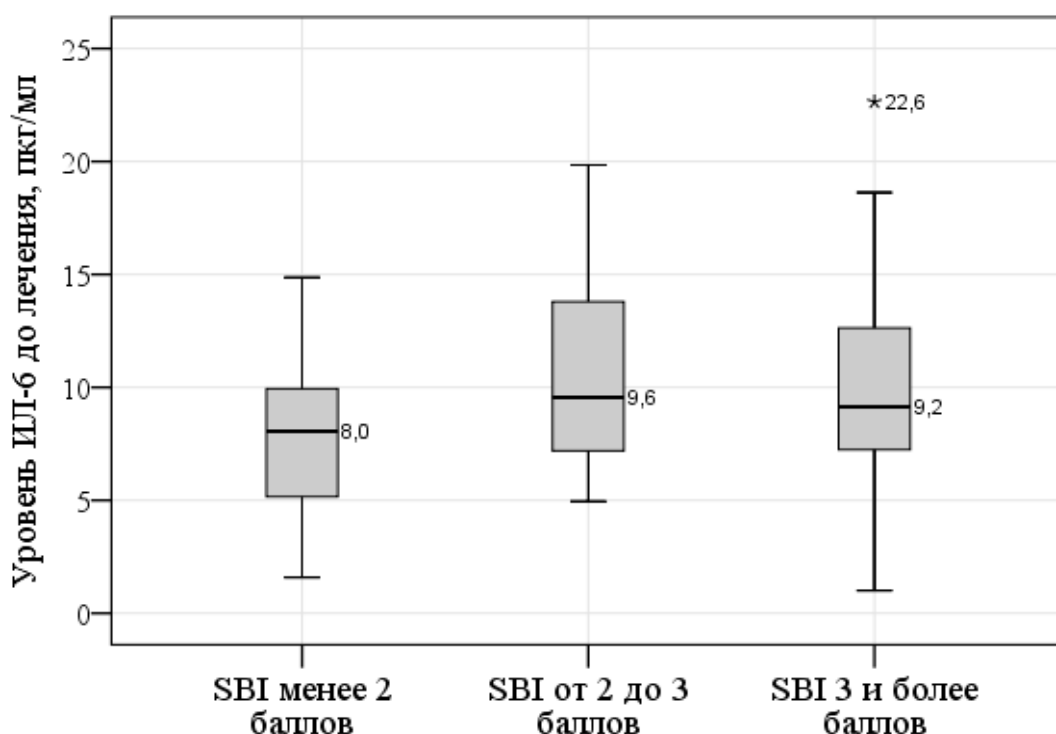


Рисунок 29 - Результаты сравнения содержания IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от уровня кровоточивости десен по индексу SBI

При сравнении содержания IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП медиана показателя при значениях SBI менее 2 баллов составляла 8,81 пкг/мл, при SBI от 2 до 3 баллов – возросла до 11,0, а при значениях индекса от 3 баллов и более – составляла 10,6 пкг/мл.

С помощью апостериорного анализа были установлены статистически значимые различия содержания IL-1 $\beta$  в смешанной слюне пациентов с SBI менее 2 баллов по сравнению как с пациентами со средними значениями SBI ( $p=0,039$ ), так и с пациентами с SBI от 3 баллов и выше ( $p=0,037$ ). Различия содержания IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов со средними и высокими значениями SBI были статистически не значимыми ( $p=0,931$ ).



Значения уровня цитокина IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от оценки кровоточивости десен по индексу SBI сопоставлены на рисунке 30.

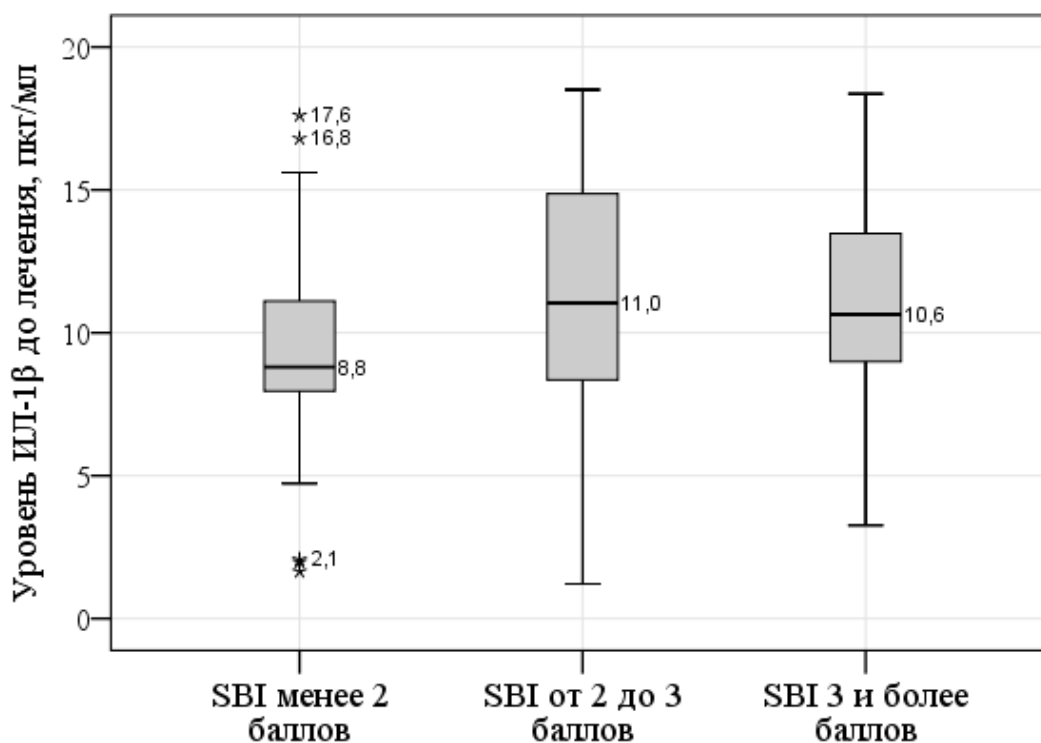


Рисунок 30 - Результаты сравнения содержания IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от уровня кровоточивости десен по индексу SBI

В результате оценки содержания IL-4 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от кровоточивости десен, при значениях SBI менее 2 баллов медиана составила 9,9 пкг/мл, при SBI от 2 до 3 баллов – 17,0 пкг/мл, а при более высоких значениях SBI несколько снижалась до 11,95 пкг/мл.

Апостериорный анализ позволил установить статистически значимые различия уровня IL-4 в ротовой жидкости у пациентов с SBI менее 2 баллов и SBI от 2 до 3 баллов ( $p=0,005$ ). Различия показателя при сравнении пациентов с SBI более 3 баллов с пациентами с низким и средним уровнем кровоточивости были статистически не значимыми ( $p=0,123$  и  $p=0,264$ , соответственно).

Полученные значения содержания ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов с различным уровнем кровоточивости десен, исходя из значений индекса SBI, сопоставлены на рисунке 31.

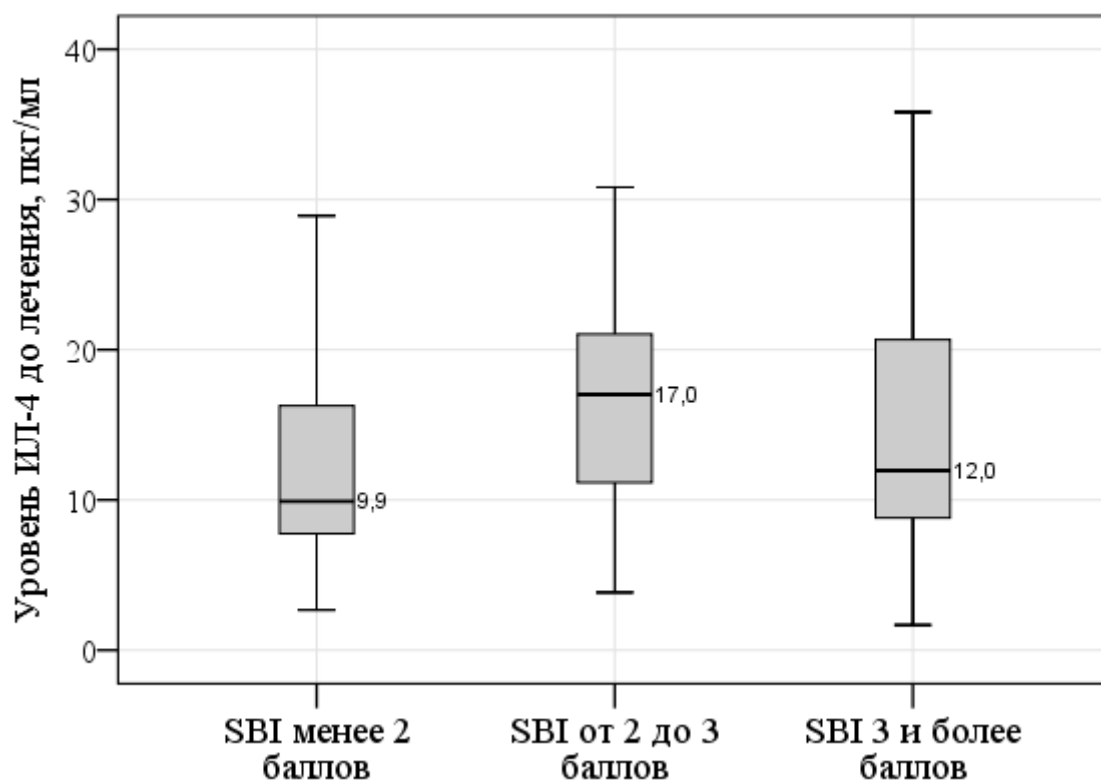


Рисунок 31 - Результаты сравнения содержания ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от уровня кровоточивости десен по индексу SBI

Таким образом, были установлены статистически значимые взаимосвязи содержания изучаемых цитокинов в ротовой жидкости пациентов с ЭПП и значений стоматологических индексов. Увеличение значений индексов PI и SBI сопровождалось существенным ростом содержания в слюне TNF- $\alpha$  и ИЛ-6, в меньшей степени – ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4.

## ГЛАВА 4 ВЛИЯНИЕ ДИОДНОГО ЛАЗЕРА НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПП

### 4.1 Динамика содержания цитокинов и IgA в ротовой жидкости у пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Нами были сопоставлены показатели иммунологического статуса рта пациентов с ЭПП на фоне проводимой коррекции основного заболевания, в зависимости от выбранного метода лечения – с применением диодного лазера (основная группа) или стандартной методики (контрольная группа). При оценке изменений содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости в сравниваемых группах были получены следующие данные (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Динамика содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Метод лечения				P
	+ Диодный лазер		Стандартное лечение		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. До лечения	16,65	11,96-24,54	18,28	11,33-25,26	0,56
2. Через 3 месяца	12,59	9,84-18,64	15,05	10,02-20,11	0,27
3. Через 6 месяцев	3,96	2,41-5,21	8,44	5,16-10,49	<0,001*
P <sub>1-2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>1-2</sub>	0,012*		0,003*		
P <sub>2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		

\* - различия (изменения) показателей статистически значимы (p<0,05)

Сравнение содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения также выполнено на рисунке 32.

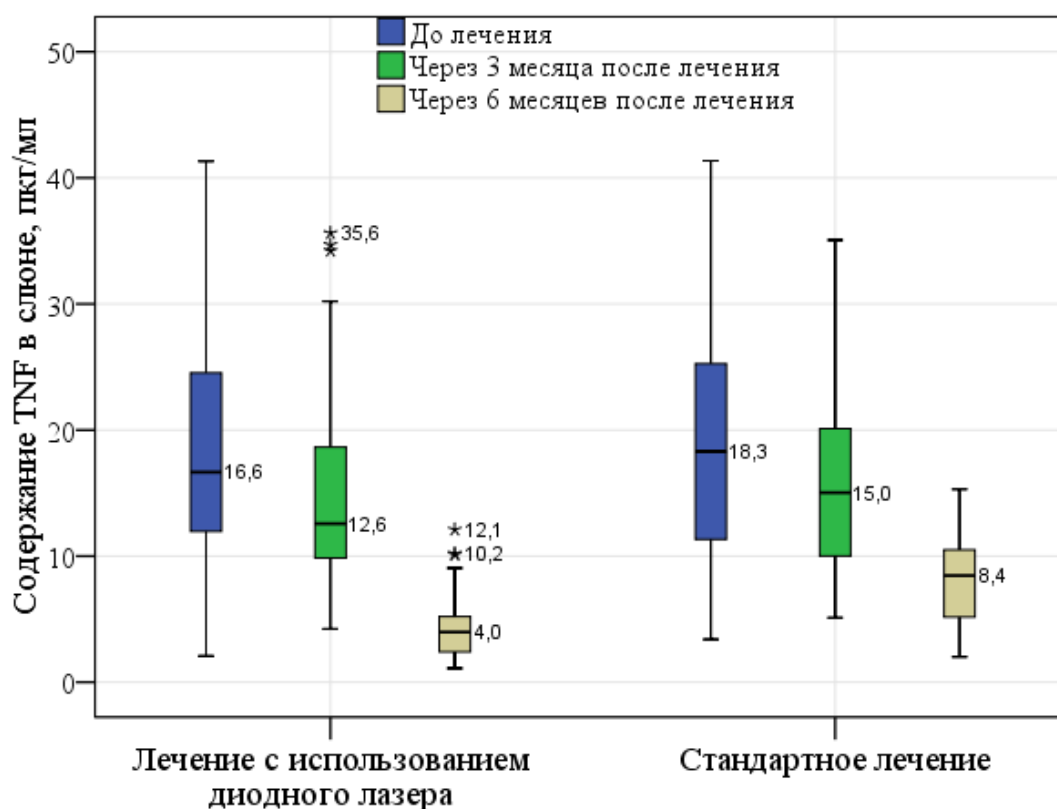


Рисунок 32 - Сравнение содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения

Согласно результатам проведенного сравнения, в обеих группах отмечалась статистически значимая отрицательная динамика содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП ( $p < 0,001$ ). При этом как при использовании диодного лазера, так и при стандартном лечении снижение было существенным и через 3 месяца от начала наблюдения ( $p = 0,012$  и  $p = 0,003$ , соответственно), и через 6 месяцев ( $p < 0,001$  в обоих случаях).

Вместе с тем, снижение содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости у пациентов, пролеченных с использованием диодного лазера, было выражено сильнее, чем при стандартном протоколе: медианы показателей снижалась с 16,65 до 3,96 пкг/мл и с 18,28 до 8,44 пкг/мл, соответственно. Благодаря этому, достигнутые через 6 месяцев значения уровня TNF- $\alpha$  в основной группе были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе.

Далее было проведено сравнение динамики содержания IL-10 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Динамика содержания IL-10 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Метод лечения				P
	+ Диодный лазер		Стандартное лечение		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. До лечения	0,83	0,63-1,28	1,29	0,74-1,41	0,012*
2. Через 3 месяца	1,36	0,95-2,06	1,79	1,16-2,04	0,111
3. Через 6 месяцев	2,94	2,14-4,15	2,13	1,89-2,51	<0,001*
P <sub>1-2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>1-2</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		

\* - различия (изменения) показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Проведенный анализ показал, что в обеих группах пациентов с ЭПП отмечалось статистически значимое увеличение уровня IL-10 в ротовой жидкости ( $p < 0,001$ ). За 6 месяцев рост данного показателя отмечался у всех пациентов. При этом увеличение содержания IL-10 в ротовой жидкости пациентов основной группы, несмотря на исходно более низкий уровень ( $p = 0,012$ ), было более выраженным: медиана показателя возрастала с 0,83 до 2,94 пкг/мл. При стандартном лечении уровень IL-10 увеличивался менее чем в 2 раза – с 1,29 до 2,13 пкг/мл. В результате такой динамики показатель основной группы через 6 месяцев наблюдения оказался существенно более высоким, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Описанная динамика содержания IL-10 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП сопоставлена в зависимости от метода лечения на рисунке 33.

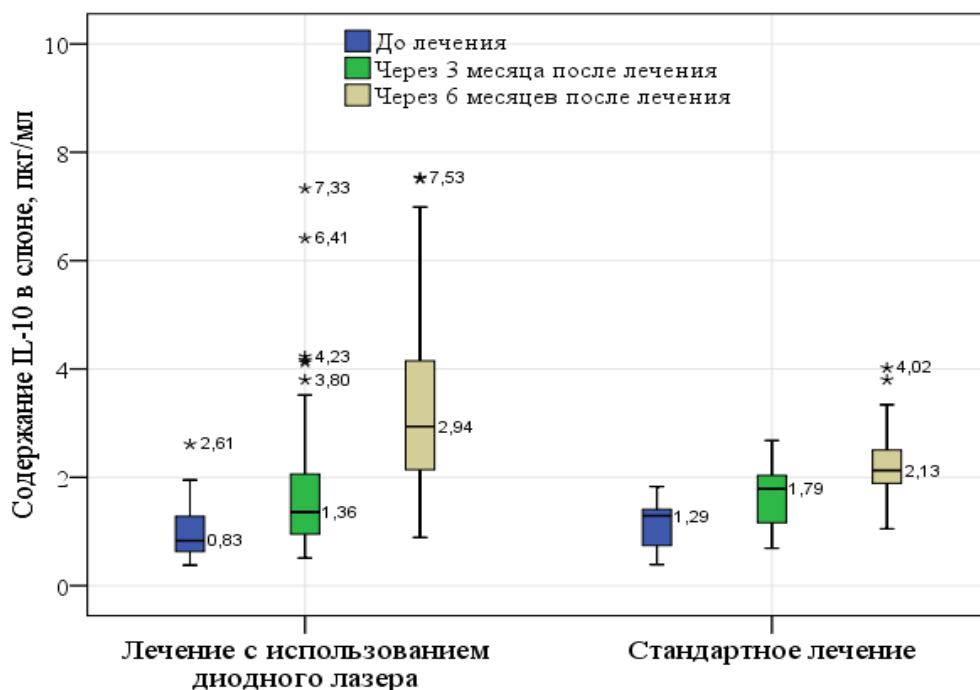


Рисунок 33 - Сравнение содержания IL-10 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения

При сравнении содержания IgA в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в динамике лечения в зависимости от применяемой методики получены следующие данные (Таблица 4.3.).

Таблица 4.3 - Динамика содержания IgA в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Метод лечения				P
	+ Диодный лазер		Стандартное лечение		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. До лечения	5,25	3,91-6,72	5,23	4,08-6,8	0,995
2. Через 3 месяца	4,56	3,54-5,24	4,97	3,57-5,94	0,283
3. Через 6 месяцев	3,13	2,19-4,05	4,21	3,04-4,99	<0,001*
p <sub>1-2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		
p <sub>1-2</sub>	<0,001*		<0,001*		
p <sub>2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		

\* - различия (изменения) показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Исходя из полученных данных, в обеих группах отмечалась отрицательная динамика содержания IgA на фоне проводимого лечения ( $p < 0,001$ ), существенное снижение показателя происходило на протяжении всего периода наблюдения.

Исходный уровень IgA в ротовой жидкости исследуемых, получавших разное лечение, был сопоставимым ( $p = 0,995$ ), также отсутствовали статистически значимые различия показателя через 10 дней от начала лечения ( $p = 0,283$ ). Через 3 месяца медиана содержания IgA в ротовой жидкости пациентов основной группы снижалась до 3,13 г/л, тогда как при стандартном лечении показатель был существенно выше, составляя 4,21 г/л. Различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

На рисунке 34 выполнено сравнение содержания IgA в динамике наблюдения пациентов с ЭПП в зависимости от проводимого лечения.

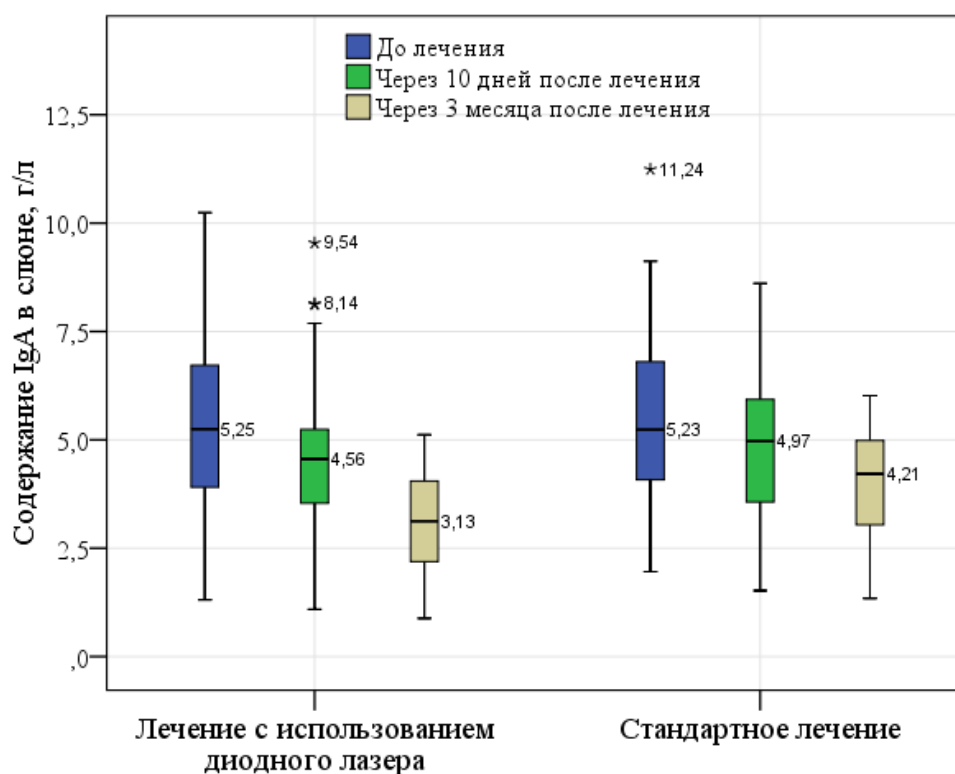


Рисунок 34 - Сравнение содержания IgA в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения

Результаты содержания IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 - Динамика содержания IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Метод лечения				P
	+ Диодный лазер		Стандартное лечение		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. До лечения	8,93	6,06-11,46	8,8	6,27-11,54	0,94
2. Через 3 месяца	5,18	4,13-6,51	6,24	4,28-8,84	0,056
3. Через 6 месяцев	4,06	2,41-5,05	5,22	4,02-6,21	<0,001*
P <sub>1-2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>1-2</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		

\* - различия (изменения) показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В соответствии с полученными результатами, отмечалось статистически значимое снижение уровня IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в обеих сравниваемых группах ( $p < 0,001$ ). Динамика была существенной как в первой половине периода наблюдения, так и во второй. При сравнении показателя в зависимости от проводимого лечения были установлены статистически значимые различия через 6 месяцев наблюдения ( $p < 0,001$ ), обусловленные достижением существенно более низкого содержания IL-6 в ротовой жидкости пациентов при использовании диодного лазера. На рисунке 35 представлены результаты сравнения уровня IL-6 в динамике.



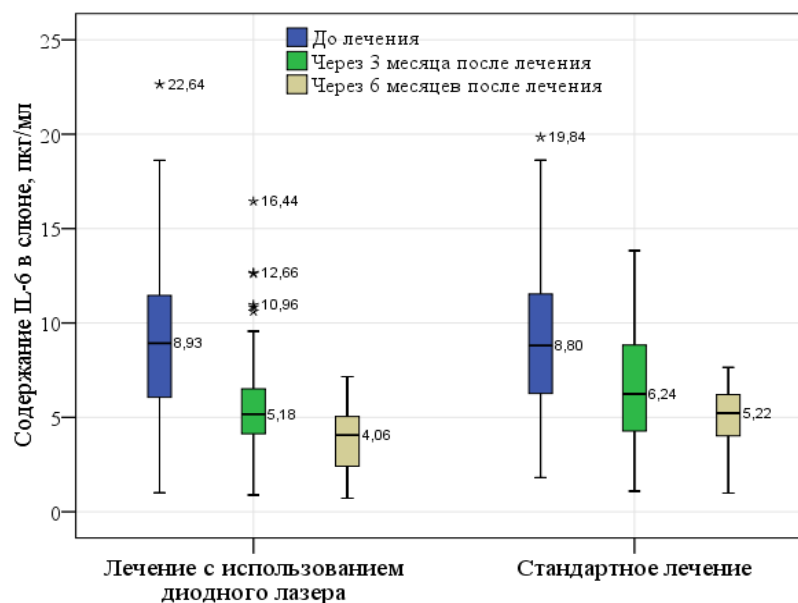


Рисунок 35 - Сравнение содержания IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения

Результаты сравнения содержания IL-1 $\beta$  в динамике после лечения, проводимого разными методами, представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 - Динамика содержания IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Метод лечения				P
	+ Диодный лазер		Стандартное лечение		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. До лечения	9,86	8,34-13,84	9,89	8,19-12,56	0,698
2. Через 3 месяца	7,31	6,17-8,89	7,61	6,38-9,44	0,595
3. Через 6 месяцев	5,04	4,13-6,05	6,01	5,04-7,25	0,003*
P <sub>1-2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>1-2</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		

\* - различия (изменения) показателей статистически значимы (p<0,05)

Согласно приведенной таблице, содержание IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП статистически значимо снижалось в результате лечения в обеих группах ( $p < 0,001$ ). Динамика показателя была статистически значимой на всем протяжении исследуемого периода.

При сравнении содержания IL-1 $\beta$  в зависимости от применяемого лечения, исходный уровень показателя был сопоставимым ( $p = 0,698$ ), через 3 месяца различия были также незначительны ( $p = 0,595$ ). Однако через 6 месяцев наблюдения после использования диодного лазера у пациентов с ЭПП был достигнут существенно более низкий уровень IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости, по сравнению с результатами стандартного лечения ( $p = 0,003$ ). На данном этапе наблюдения медианы показателя составили в первой подгруппе 5,04 пкг/мл, а во второй – 6,01 пкг/мл.

Результаты оценки изменений содержания IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов в зависимости от проводимого лечения также представлены на рисунке 36.

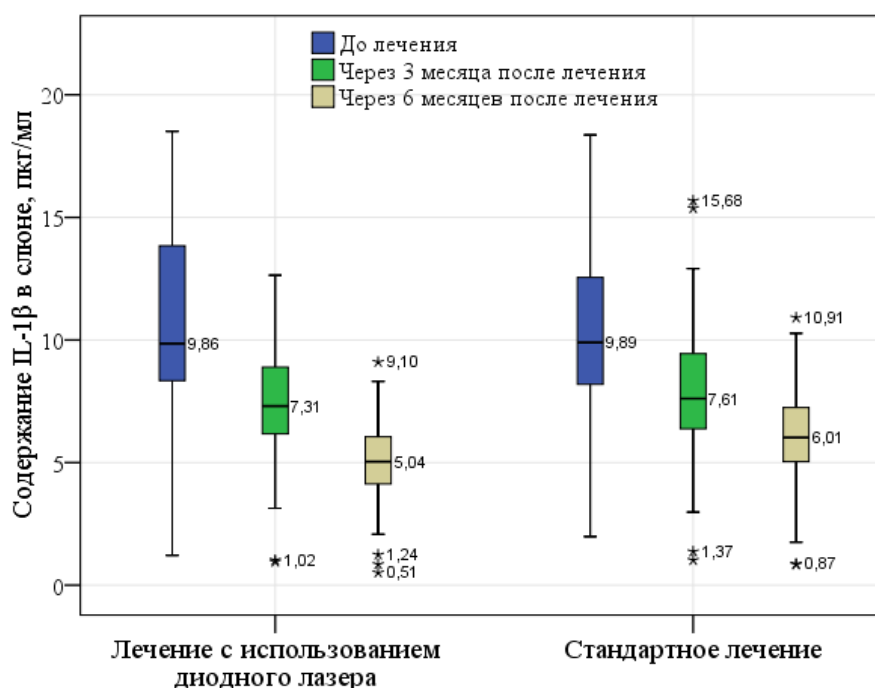


Рисунок 36 - Сравнение содержания IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения

Наконец, было проведено сравнение содержания IL-4 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от проводимого лечения (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 - Динамика содержания IL-4 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Метод лечения				P
	+ Диодный лазер		Стандартное лечение		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. До лечения	12,16	8,69-18,38	12,58	8,38-20,36	0,501
2. Через 3 месяца	8,64	5,37-12,97	10,58	6,53-16,24	0,128
3. Через 6 месяцев	6,94	4,37-9,14	8,5	5,09-11,5	0,022*
P <sub>1-2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>1-2</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>2-3</sub>	<0,001*		<0,001*		

\* - различия (изменения) показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В соответствии с полученными результатами, в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение содержания IL-4 в ротовой жидкости ( $p < 0,001$ ). Так же, как и в случае других цитокинов, динамика была более выраженной в основной группе, где медиана показателя снижалась с 12,16 до 6,94 пкг/мл, тогда как в контрольной группе – с 12,58 до 8,5 пкг/мл. В результате содержание IL-4 в ротовой жидкости пациентов, пролеченных с использованием диодного лазера, через 6 месяцев наблюдения оказалось существенно ниже, чем при стандартном лечении ( $p = 0,022$ ). Описанная динамика уровня IL-4 у пациентов с ЭПП также показана на рисунке 37.

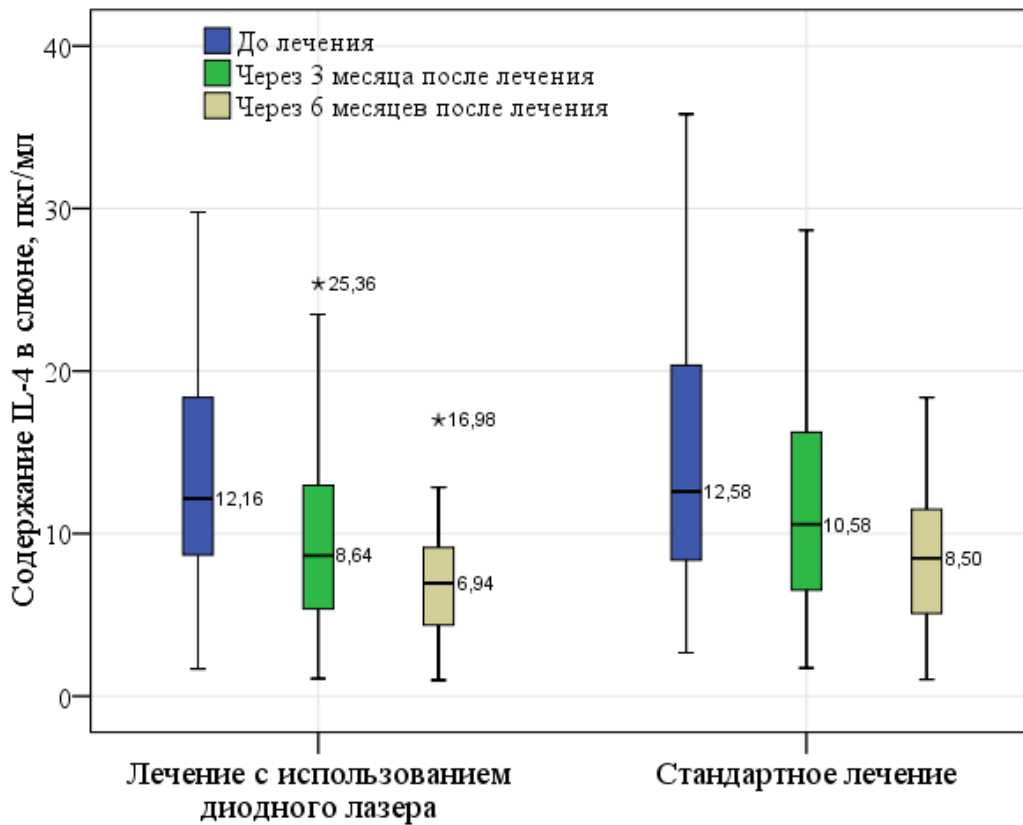


Рисунок 37 - Сравнение содержания IL-4 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения

Таким образом, при использовании диодного лазера в составе протокола лечения пациентов с ЭПП отмечалась существенно более выраженная динамика содержания изученных цитокинов в ротовой жидкости благодаря которой достигаемый к концу лечения уровень TNF- $\alpha$ , IgA, IL-6, IL-1 $\beta$  и IL-4 был статистически значимо ниже, а уровень IL-10 – выше, чем при стандартном лечении.

#### 4.2 Динамика стоматологических индексов среди пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Нами были сопоставлены показатели стоматологического статуса у пациентов в динамике проводимой коррекции ЭПП в зависимости от

применяемой методики лечения. При сравнении ОНІ-S в динамике в зависимости от проводимого лечения были получены следующие данные (Таблица 4.7.).

Таблица 4.7 - Динамика индекса ОНІ-S у пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Метод лечения				p
	+ Диодный лазер		Стандартное лечение		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. До лечения	2,9	2,6-3,4	2,9	2,6-3,5	0,931
2. Через 10 дней	1,9	1,3-2,0	1,9	1,05-2,0	0,694
3. Через 1 месяц	1,5	1,0-1,9	1,7	1,0-1,9	0,233
4. Через 3 месяца	1,1	0,9-1,5	1,6	1,0-1,85	0,001*
5. Через 6 месяцев	1,0	0,8-1,5	1,6	1,0-1,8	<0,001*
P <sub>1-2-3-4-5</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>1-4</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>4-5</sub>	0,022*		0,358		

\* - различия (изменения) показателей статистически значимы (p<0,05)

Описанная динамика индекса ОНІ-S у пациентов с ЭПП в зависимости от проводимого лечения также показана на рисунке 38.

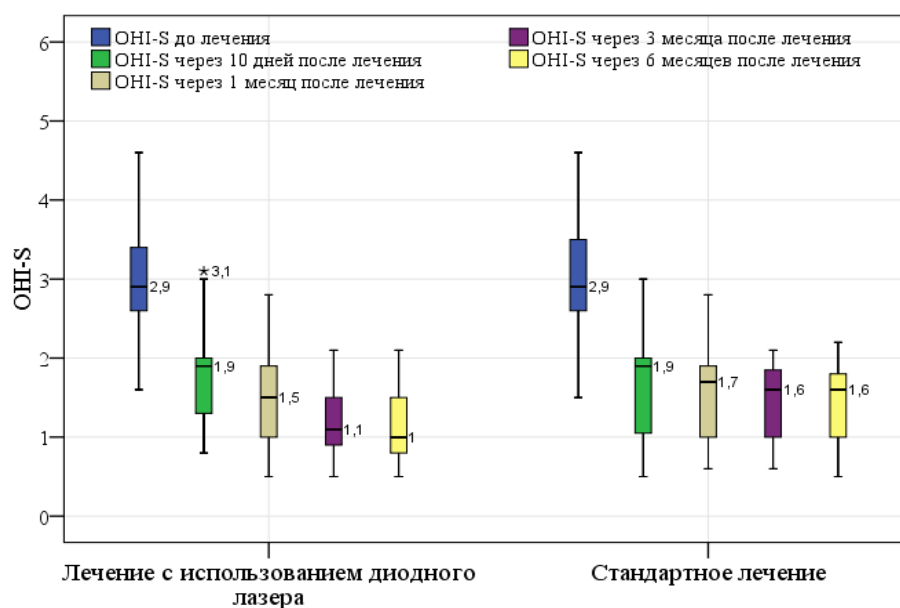


Рисунок 38 - Сравнение индекса ОНІ-S у пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения

В соответствии с полученными данными, отмечалось статистически значимое снижение индекса ОНІ-S в обеих группах ( $p < 0,001$ ). При использовании диодного лазера медиана показателя снижалась с 2,9 до 1,0, при стандартном лечении динамика была менее выражена – снижение индекса составляло с 2,9 до 1,6. Следует отметить, что если в основной группе снижение оказалось статистически значимым как в течение первых 3 месяцев, так и с 3 по 6 месяцев наблюдения ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,022$ , соответственно), то в контрольной группе изменения были существенными только в первой половине периода наблюдения ( $p < 0,001$ ), а с 3 по 6 месяцев – значения показателя сохранялись на том же уровне без заметной динамики ( $p = 0,358$ ).

При сравнении значений индекса ОНІ-S в зависимости от проведенного лечения, на исходном этапе, а также через 10 дней и через 1 месяц от начала лечения различия были незначительными ( $p > 0,05$ ). Через 3 месяца индекс у пациентов основной группы принимал статистически значимо меньшие значения, чем в контрольной группе ( $p = 0,001$ ), а к концу периода наблюдения, за счет дальнейшего снижения ОНІ-S, различия становились еще более выраженными ( $p < 0,001$ ).

Также было проведено сравнение распределения пациентов по уровню гигиены, определенному по данным об индексе ОНІ-S (Таблица 4.8.).

Проведенный анализ показал, что на исходном этапе структура сравниваемых групп по уровню гигиены была сопоставимой ( $p = 0,921$ ). В обеих группах преобладали пациенты с плохим уровнем гигиены рта (81,5% - в первой группе, 78,6% – в контрольной). Уже через 10 дней после начала лечения доля пациентов с плохой гигиеной снизилась до 9,3 и 3,6%, соответственно. Через 3 месяца наблюдения различия распределения пациентов по уровню гигиены становились статистически значимыми за счет большей доли хорошей и удовлетворительной гигиены в результате лечения с применением диодного лазера, отмечавшейся у 85,2% исследуемых (в контрольной группе – только 58,9%).

Таблица 4.8 - Сравнение распределения пациентов по уровню гигиены рта в динамике в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Группа	Уровень гигиены								Р
		Хороший		Удовл.		Неудовл.		Плохой		
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
До лечения	Основная	0	0,0	1	1,9	9	16,7	44	81,5	0,921
	Контроль	0	0,0	1	1,8	11	19,6	44	78,6	
Через 10 дней	Основная	0	0,0	20	37,0	29	53,7	5	9,3	0,491
	Контроль	1	1,8	22	39,3	31	55,4	2	3,6	
Через 1 месяц	Основная	1	1,9	34	63,0	18	33,3	1	1,9	0,463
	Контроль	1	1,8	27	48,2	27	48,2	1	1,8	
Через 3 месяца	Основная	4	7,4	42	77,8	8	14,8	0	0,0	0,006*
	Контроль	1	1,8	32	57,1	23	41,1	0	0,0	
Через 6 месяцев	Основная	3	5,6	46	85,2	5	9,3	0	0,0	<0,001*
	Контроль	1	1,8	30	53,6	25	44,6	0	0,0	

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Через 6 месяцев доля пациентов с хорошей и удовлетворительной гигиеной в основной группе увеличивалась до 90,8%, тогда как в контрольной даже несколько уменьшалась по сравнению с предыдущим этапом, достигая 55,4%. На рисунке 39 сопоставлено распределение пациентов по уровням гигиены до лечения и через 6 месяцев в зависимости от применяемого протокола.

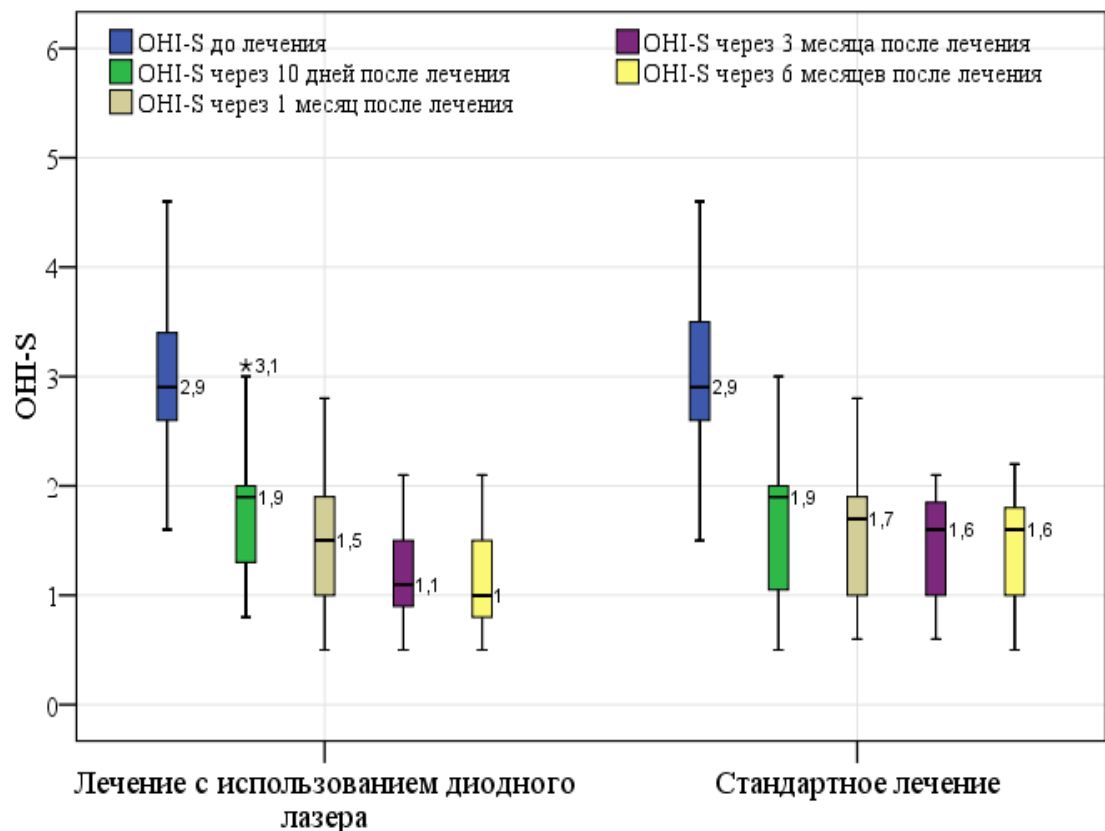


Рисунок 39 - Сравнение распределения пациентов по уровню гигиены рта в зависимости от проведенного лечения на исходном этапе и через 6 месяцев (I- основная группа, II – контрольная)

Далее был выполнен анализ динамики индекса PI в сравниваемых группах (Таблица 4.9)



Таблица 4.9 - Динамика индекса PI у пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Метод лечения				P
	+ Диодный лазер		Стандартное лечение		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. До лечения	3,85	3,5-4,1	3,95	3,5-4,3	0,259
2. Через 10 дней	2,1	2,0-2,3	3,1	2,9-3,5	<0,001*
3. Через 1 месяц	1,5	1,1-1,9	2,1	1,9-2,7	<0,001*
4. Через 3 месяца	1,4	1,1-1,7	2,0	1,8-2,0	<0,001*
5. Через 6 месяцев	1,3	1,0-1,7	2,0	1,9-2,0	<0,001*
P <sub>1-2-3-4-5</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>1-4</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>4-5</sub>	<0,001*		0,051		

\* - различия (изменения) показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Исходя из полученных данных, наблюдалась статистически значимая динамика PI как при использовании диодного лазера, так и при стандартном лечении пациентов с ЭПП ( $p < 0,001$ ). В основной группе снижение индекса было существенным на всем протяжении периода наблюдения – как через 3 месяца, так и через 6 месяцев ( $p < 0,001$  в обоих случаях), в контрольной группе – через 3 месяца PI снижался статистически значимо ( $p < 0,001$ ), через 6 месяцев по сравнению с предыдущим этапом уровень значимости изменений был близок к критическому ( $p = 0,051$ ).

При оценке различия PI в зависимости от применяемого лечения на разных этапах наблюдения было установлено, что при исходном сопоставимом уровне показателя ( $p = 0,259$ ) уже через 10 дней от начала лечения значения индекса в основной группе оказались статистически значимо ниже, по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ). На данном этапе медиана показателя составляла при использовании диодного лазера 2,1, а при стандартном лечении – 3,1, то есть в 1,5 раза выше. Через 1 месяц наблюдения медианы PI в сравниваемых группах

составляли 1,5 и 2,1 ( $p < 0,001$ ), через 3 месяца – 1,4 и 2,0 ( $p < 0,001$ ), а к концу периода наблюдения – 1,3 и 2,0, соответственно ( $p < 0,001$ ). Описанная динамика представлена на рисунке 40.

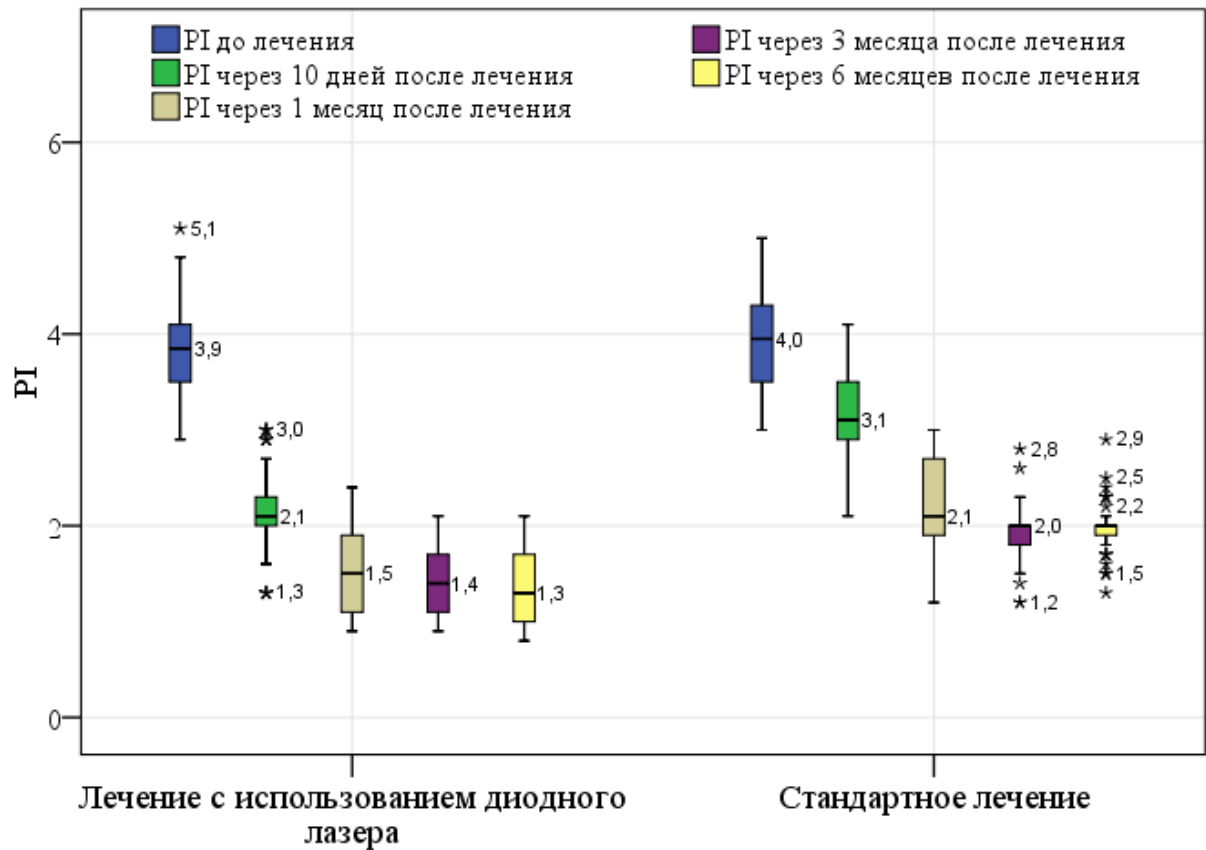


Рисунок 40 - Сравнение индекса PI у пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения

При сравнении распределения пациентов по стадии поражения пародонта, определенной по данным индекса PI, были получены следующие данные (Таблица 4.10)

Таблица 4.10 - Сравнение распределения пациентов по уровню гигиены рта в динамике в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Группа	Стадия поражения пародонта						P
		Начальная и I		II		III		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
До лечения	Основная	0	0,0	37	68,5	17	31,5	0,075
	Контроль	0	0,0	28	50,0	28	50,0	
Через 10 дней	Основная	3	5,6	51	94,4	0	0,0	0,08
	Контроль	0	0,0	54	96,4	2	3,6	
Через 1 месяц	Основная	22	40,7	32	59,3	0	0,0	<0,001*
	Контроль	2	3,6	54	96,4	0	0,0	
Через 3 месяца	Основная	28	51,9	26	48,1	0	0,0	<0,001*
	Контроль	3	5,4	53	94,6	0	0,0	
Через 6 месяцев	Основная	31	57,4	23	42,6	0	0,0	<0,001*
	Контроль	1	1,8	55	98,2	0	0,0	

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В соответствии с полученными результатами, исходное распределение сравниваемых групп по стадиям поражения пародонта не имело статистически значимых различий ( $p = 0,075$ ). Случаи I или начальной стадии патологии до лечения отсутствовали, доля II стадии составляла в основной группе 68,5%, в контрольной – 50,0%. Через 10 дней практически у всех пациентов обеих групп отмечалась II стадия поражения пародонта (94,4 и 96,4%, соответственно). На этапе наблюдения через 1 месяц от начала лечения были установлены статистически значимые различия структуры исследуемых по стадиям поражения пародонта в зависимости от проведенного лечения ( $p < 0,001$ ). В основной группе при этом доля II стадии снизилась до 59,3% за счет перехода значительной части пациентов в категорию начальной или I стадии (40,7%). В контрольной группе

доля пациентов со II стадией поражения пародонта оставалась на прежнем уровне – 96,4%. К окончанию срока наблюдения отмечалось постепенное увеличение доли начальной или I стадии поражения пародонта в основной группе до 57,4% (через 6 месяцев), тогда как заметная динамика распределения пациентов в контрольной группе отсутствовала: доля начальной или I стадии составляла всего лишь 1,8%. На рисунке 41 сопоставлено распределение групп по стадиям поражения пародонта.

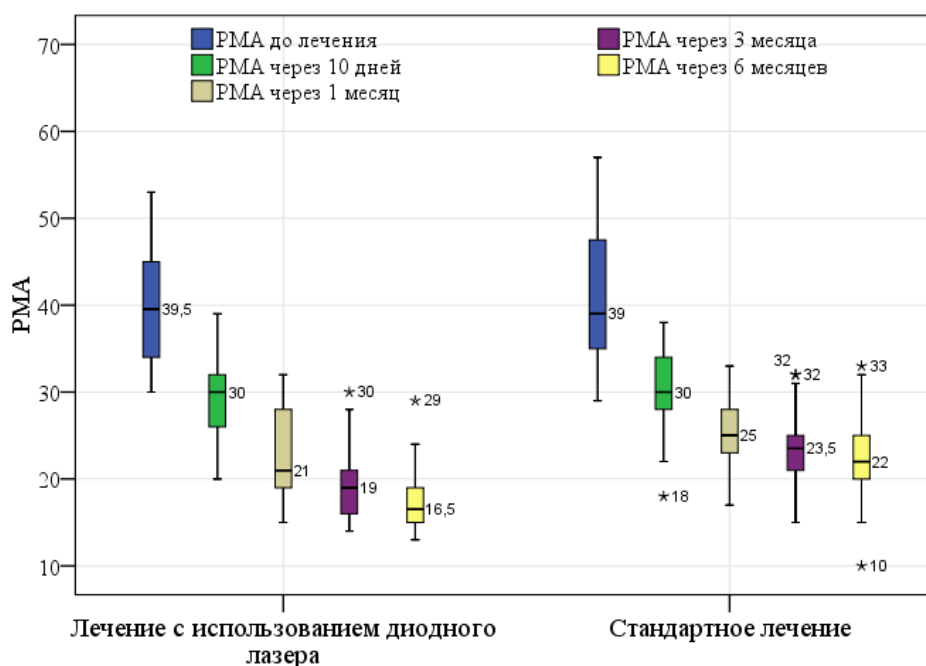


Рисунок 41 - Сравнение распределения пациентов по стадиям поражения пародонта в исследуемых группах до лечения и через 6 месяцев (I- основная группа, II- контрольная группа)

Результаты оценки динамики индекса PMA в сравниваемых группах представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 - Динамика индекса РМА у пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Метод лечения				P
	+ Диодный лазер		Стандартное лечение		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. До лечения	39,5	34,0-45,0	39,0	35,0-47,5	0,815
2. Через 10 дней	30,0	26,0-32,0	30,0	28,0-34,0	0,292
3. Через 1 месяц	21,0	19,0-28,0	25,0	23,0-28,0	0,011*
4. Через 3 месяца	19,0	16,0-21,0	23,5	21,0-25,0	<0,001*
5. Через 6 месяцев	16,5	15,0-19,0	22,0	20,0-25,0	<0,001*
P <sub>1-2-3-4-5</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>1-4</sub>	<0,001*		<0,001*		
P <sub>4-5</sub>	<0,001*		0,001*		

\* - различия (изменения) показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Проведенный анализ показал, что в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение индекса РМА ( $p < 0,001$ ). При использовании диодного лазера медиана показателя снижалась с 39,5 до 16,5, при стандартном лечении – с 39 до 22.

Сравнение исходных значений РМА не выявило статистически значимых различий ( $p = 0,815$ ). Через 10 дней лечения значения показателя оказались также сопоставимыми ( $p = 0,292$ ), медианы РМА в обеих группах были равны 30. Через 1 месяц наблюдения уровень РМА в основной группе был существенно ниже, по сравнению с контрольной ( $p = 0,011$ ). Далее, за счет продолжающегося снижения показателя в группе пациентов, получавших лечение с использованием диодного лазера, и сохранения РМА практически на прежнем уровне при стандартном лечении различия показателей становились более выраженными ( $p < 0,001$ ). Описанная динамика РМА представлена на рисунке 42.

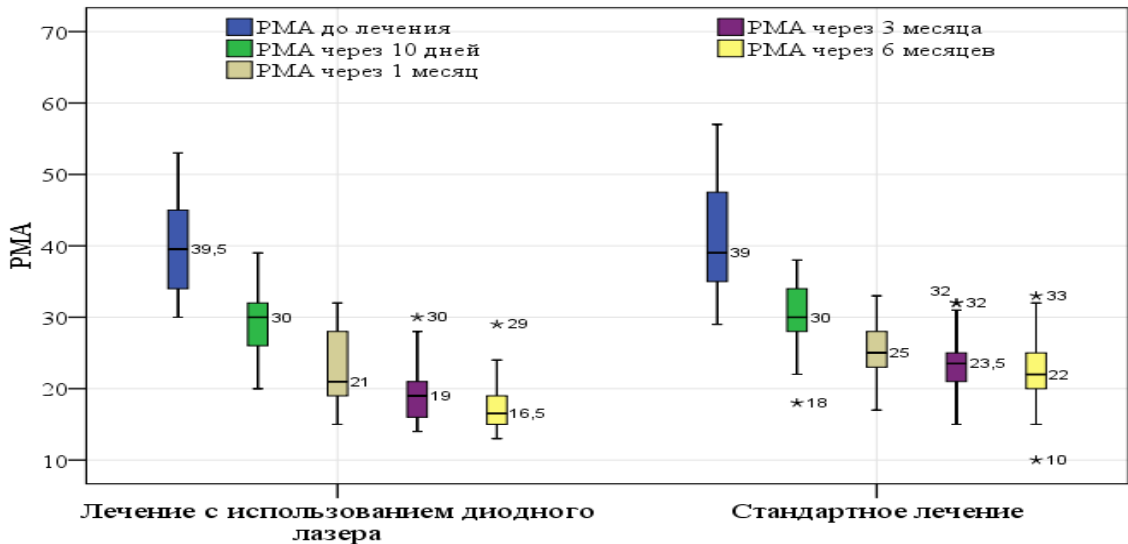


Рисунок 42 - Сравнение индекса PMA у пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения

При сравнении распределения пациентов по стадии поражения пародонта, определенной по данным индекса PI, были получены следующие данные (Таблица 4.12.).

Таблица 4.12 - Сравнение распределения пациентов по уровню гигиены в динамике в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Группа	Степень тяжести гингивита				P
		Легкая		Средняя		
		абс.	%	абс.	%	
До лечения	Основная	0	0,0	54	100,0	1,0
	Контроль	1	1,8	55	98,2	
Через 10 дней	Основная	26	48,1	28	51,9	0,349
	Контроль	22	39,3	34	60,7	
Через 1 месяц	Основная	45	83,3	9	16,7	0,869
	Контроль	46	82,1	10	17,9	
Через 3 месяца	Основная	53	98,1	1	1,9	0,206
	Контроль	51	91,1	5	8,9	
Через 6 месяцев	Основная	54	100,0	0	0,0	0,057
	Контроль	51	91,1	5	8,9	

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Исходя из результатов проведенного анализа, не было выявлено статистически значимых различий распределения пациентов сравниваемых групп

по степени тяжести гингивита, определенной по данным индекса РМА. До лечения практически все исследуемые имели среднюю степень тяжести гингивита (100% – в основной группе, 98,2% – в контрольной). На фоне лечения отмечалось равномерное снижение доли пациентов со средней тяжестью гингивита: через 10 дней – до 51,9 и 60,7%, через 1 месяц – до 16,7 и 17,9%, а через 3 месяца – до 1,9 и 8,9% в основной и контрольной группах соответственно. Через 6 месяцев доля пациентов с легкой степенью гингивита достигала в основной группе 100%, в контрольной – 91,1%, на данном этапе различия распределения пациентов по тяжести гингивита имели уровень значимости, близкий к критическому ( $p=0,057$ ), что дает некоторые основания для вывода о большей эффективности лечения с использованием диодного лазера по сравнению со стандартной методикой при наблюдении пациентов с ЭПП на поздних сроках лечения.

На рисунке 43 сопоставлено распределение групп по степени тяжести гингивита в динамике наблюдения.

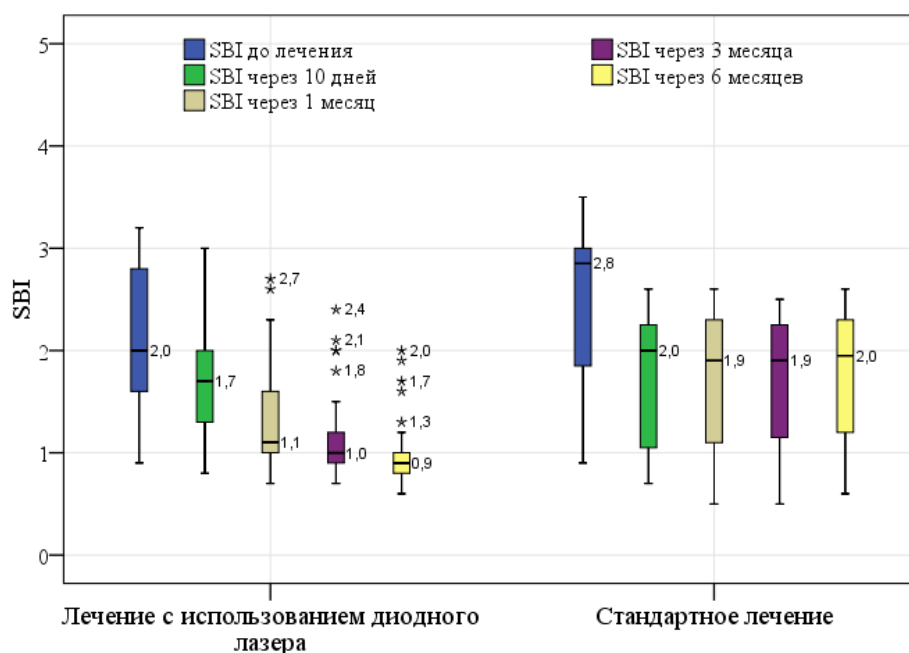


Рисунок 43 - Сравнение распределения пациентов по степени тяжести гингивита в исследуемых группах до лечения и через 6 месяцев (I- основная группа, II- контрольная)

Наконец, было проведено сравнение исследуемых групп пациентов с ЭПП в динамике на фоне лечения с использованием различных методик по уровню

стоматологического индекса кровоточивости десен SBI. Полученные данные представлены в таблице 4.13.

Таблица 4.13 - Динамика индекса SBI у пациентов с ЭПП в зависимости от метода лечения

Этап наблюдения	Метод лечения				P
	+ Диодный лазер		Стандартное лечение		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. До лечения	2,0	1,6-2,8	2,85	1,85-3,0	0,091
2. Через 10 дней	1,7	1,3-2,0	2,0	1,05-2,25	0,581
3. Через 1 месяц	1,1	1,0-1,6	1,9	1,1-2,3	<0,001*
4. Через 3 месяца	1,0	0,9-1,2	1,9	1,15-2,25	<0,001*
5. Через 6 месяцев	0,9	0,8-1,0	1,95	1,2-2,3	<0,001*
p <sub>1-2-3-4-5</sub>	<0,001*		<0,001*		
p <sub>1-4</sub>	<0,001*		<0,001*		
p <sub>4-5</sub>	<0,001*		0,17		

\* - различия (изменения) показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В соответствии с проведенным анализом были получены сведения о статистически значимом снижении индекса SBI в исследуемых группах: в основной – с 2,0 до 0,9, в контрольной – с 2,85 до 1,95 ( $p < 0,001$  в обоих случаях). При этом, если при использовании диодного лазера динамика была существенной как в течение первых 3 месяцев наблюдения пациентов с ЭПП ( $p < 0,001$ ), так и с 3 по 6 месяцев ( $p < 0,001$ ), то в случае стандартного лечения статистически значимые изменения были только в первой половине изучаемого периода ( $p < 0,001$ ), а при сравнении показателей через 3 и 6 месяцев значения были сопоставимы ( $p = 0,17$ ).

Благодаря указанным различиям динамики индекса SBI в группах пациентов, при сравнении значений показателя в зависимости от применяемого метода лечения они были сопоставимыми только до лечения и через 10 дней от начала лечения ( $p = 0,091$  и  $p = 0,581$ , соответственно). Через 1 месяц медиана SBI в основной группе составляла 1,1, а в контрольной – 1,9, различия были



существенными ( $p < 0,001$ ), через 3 месяца медиана показателя в основной группе снижалась до 1,0, а через 6 месяцев – до 0,9, в то время как при стандартном лечении SBI сохранялся на прежнем уровне.

На рисунке 44 показана динамика SBI в сравниваемых подгруппах до и после лечения.

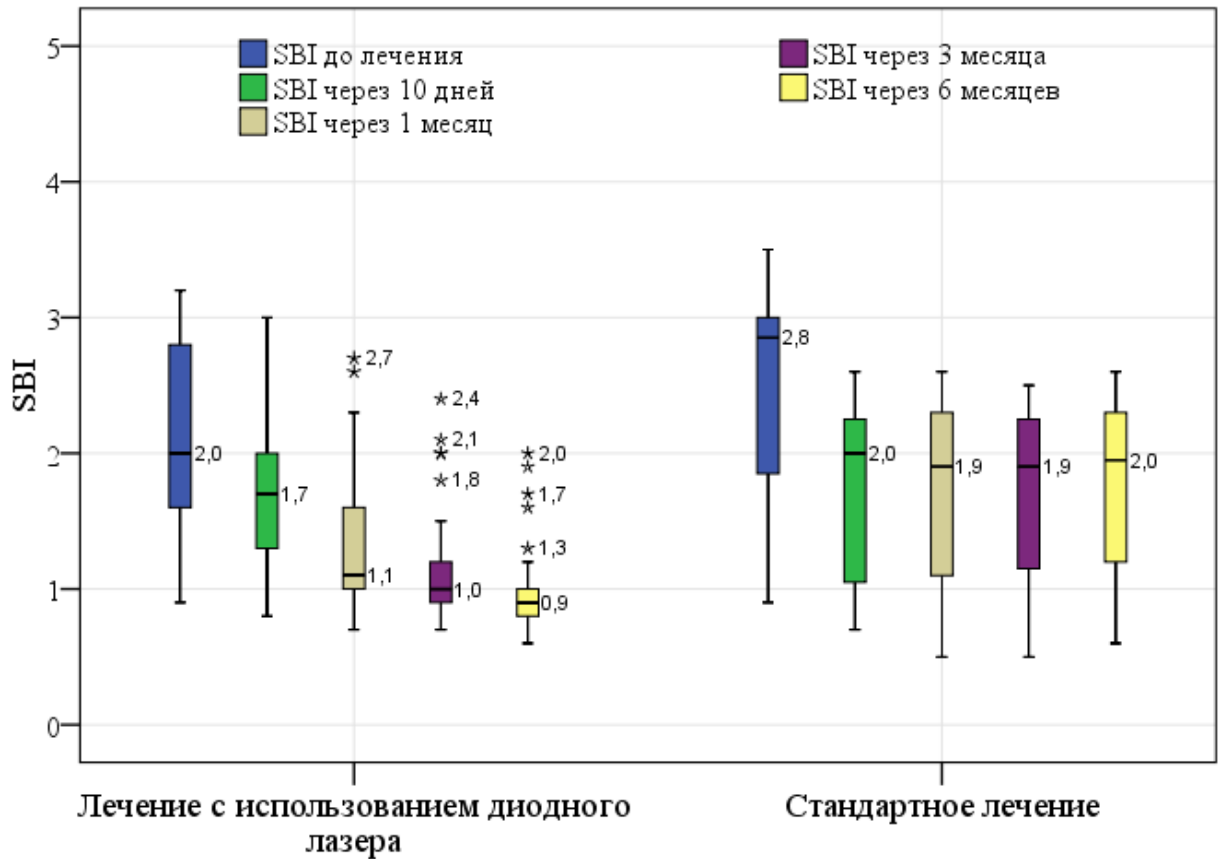


Рисунок 44 - Сравнение индекса SBI у пациентов с ЭПП в динамике в зависимости от метода лечения

Таким образом, несмотря на статистически значимую благоприятную динамику стоматологических индексов в обеих группах пациентов с ЭПП, изменения показателей во второй половине периода наблюдения при стандартном лечении были выражены незначительно. Это объясняет достижение существенно более низких значений индексов и меньшей выраженности патологического процесса при использовании диодного лазера, по сравнению с результатами стандартного лечения, при их оценке на сроке 6 месяцев.

В качестве **клинического примера** приводим историю болезни пациента X, 28 лет, обратившегося в стоматологическую клинику с жалобами на болезненность при приеме пищи, в области 2.6 и 2.7 зубов, застревание пищи, кровоточивость десны. Из анамнеза заболевания: 2.6 и 2.7 зубы были лечены несколько лет назад по поводу осложнений кариеса.

Объективно: Лицо симметрично. Открывание рта свободное. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Слизистая оболочка губ и щек умеренно увлажнена, бледно-розовой окраски. Слизистая оболочка десневого края альвеолярного отростка умеренно гиперемирована, в области 2.6, 2.7 – гиперемирована, отечна, кровоточит при зондировании. Определяется ПК до 4 мм. На окклюзионно-дистальной поверхности 2.6 зуба и окклюзионно - медиальной поверхности 2.7 – пломбы с нарушением контактных пунктов. Перкуссия и пальпация по переходной складке безболезненны. На температурный раздражитель – боли нет. ЭОД – 100 мкА. ОНI-S 2,7; PI 3,9; PMA - 36%; SBI- 1,5; IL-IV - 16,8 пг/мл; TNF- $\alpha$  -12,36 пг/мл; IgA- 8,1 пг/мл; IL-6 -9,52 пг/мл; IL-10 - 0,81 пг/мл. При ПЦР до лечения были обнаружены P.g., P.in в КК и P.g., P.in. и V.f. в ПК.

Рентгенологическое исследование зуба 2.6 и 2.7 выявило частичное наличие пломбировочного материала в корневых каналах и очаги разрежения костной ткани с четкими контурами в апикальных областях всех корней, диаметром до 5 мм (Рисунок 45) и снижение высоты межальвеолярной перегородки между 2.6. и 2.7 зубами (Рисунок 46). Небный канал зуба 2.7 obturated, визуализируется анкерный пост, в апикальной области деструкция костной ткани диаметром до 5 мм. В щечных корневых каналах obturated материал не визуализируется, имеется расширение периодонтальных щелей (Рисунок 47).

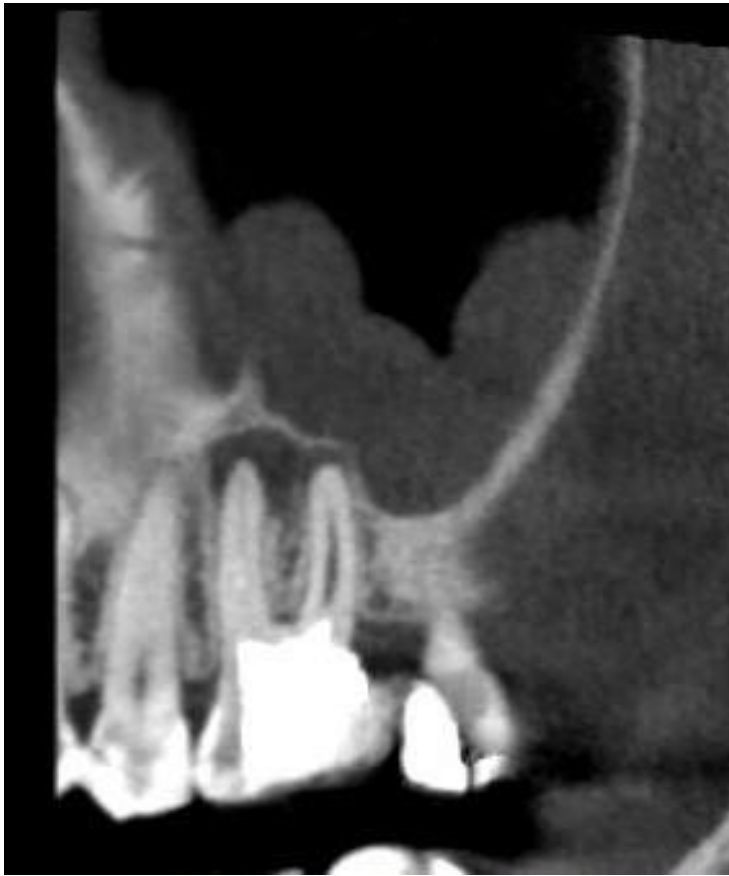


Рисунок 45 - Радиолуцентный очаг в области апексов зуба 2.6



Рисунок 46 - Снижение высоты межальвеолярной перегородки между 2.6. и 2.7



Рисунок 47 - КЛКТ зуба 2.7. до лечения. В небном корневом канале – анкерный штифт и обтурационный материал. Очаг деструкции в апикальной области диаметром до 3-4 мм

Был поставлен диагноз: хронический апикальный периодонтит 2.6 и 2.7 зубов, K04.5. Хронический локализованный пародонтит средней степени тяжести, K05.3. ЭПП с первичным эндопоражением.

После получения от пациента информированного согласия было принято решение о проведении эндодонтического и пародонтологического лечения. В первое посещение была проведена профессиональная гигиена рта, включающая обучение индивидуальной гигиене рта с персонифицированным подбором средств гигиены.

Во второе посещение, через 2 дня, проведено эндодонтическое лечение 2.6 зуба. После изоляции рабочего поля системой OptiDam была выполнена оперативная обработка кариозной полости: удаление старой пломбы, истонченных краев эмали, размягченного пигментированного дентина. Этим был

создан прямой доступ к устьям корневых каналов. Для измерения рабочей длины корневых каналов был использован апекслокатор Raurex-5 (VDW).

Первоначально каналы были пройдены инструментом C-pilot (VDW) №10. Для повторного эндодонтического лечения с целью увеличения эффективности оперативной обработки КК была выбрана система Reciproc (VDW). Этот инструмент изготовлен из никель-титанового сплава M-WIRE и отличается повышенной устойчивостью к циклическим нагрузкам. Реципрокальный режим позволяет избежать заклинивания инструмента в канале и проталкивания дентинных опилок за апекс. Кроме того, использование одноразовых инструментов позволяет исключить микробную контаминацию. КК были полностью пройдены в соответствии с установленной рабочей длиной, что подтверждалось данными апекслокатора.

Следующий этап эндодонтического лечения - ирригация - заключался в промывании КК 3,2% раствором гипохлорита натрия и 17% раствором ЭДТА с пассивным ультразвуковым ультразвуковым (аппарат «Ultra» VDW). Ультразвук оптимизирует процесс ирригации, создавая вихревые потоки в КК и эффективно выводя все загрязнения. Создающийся при этом эффект кавитации дополнительно активизирует ирригационный раствор.

Далее была проведена деконтаминация КК диодным лазером Dr. Smile Simpler (Lamda) с длиной волны 980 нм. Средняя мощность процедуры составляла 1,25 Вт, максимальная 2,5 Вт, режим импульсный. Каждый канал обрабатывался по 5 сек. троекратно с промежуточным промыванием ирригантом. Антимикробное действие лазеров доказано многими авторами. Механизм действия основан как на температурном, так и инфракрасном воздействии. В корневом канале происходит образование синглетного кислорода на наносекунду, что приводит к разрушению стенки бактериальных, грибковых и вирусных клеток. Эндодонтическое лечение было завершено obturацией термопластифицированной гуттаперчей с герметичным закрытием устьев каналов и временной реставрацией из стеклоиономерного цемента.

Результаты ПЦР после лазерной деконтаминации КК – на фореграмме не обнаружено свечения полос.

Через 3 дня было проведено эндодонтическое лечение зуба 2.7 по аналогичной схеме.

В следующее посещение был проведен закрытый кюретаж ПК с помощью диодного лазера. Максимальная мощность процедуры 2,5 Вт, средняя мощность – 0,75 Вт, режим импульсный. Стекловолокно вводилось на глубину ПК и в течение 15 сек. проводилась обработка ПК. Процедура проводилась троекратно с промыванием ПК 3% раствором перекиси водорода. Результаты ПЦР после лазерного кюретажа – на фореграмме свечение полосы *V.f.* слабее контрольного образца, что свидетельствует об отсутствии в ПК таких пародонтопатогенов как *P.g.* и *P.in.* и снижении концентрации *V.f.* Через 10 дней процедура лазерного кюретажа была проведена повторно.

По результатам лечения положительная динамика наблюдалась уже через неделю. Жалобы отсутствовали. Перкуссия безболезненна. Слизистая оболочка десневого края слегка гиперемирована, в области 2.6 и 2.7 зубов отмечается незначительный отек. На 10-й день отмечено снижение индексов: ОНI-S до 1,2; PI – 2,1; PMA – 29%; SBI – 1,4. Отмечено изменение и показателей иммунитета: IL-Iβ – 8,4 пг/мл; TNF-α -13,55 пг/мл; IgA- 6,24 пг/мл; IL-6 -5,12 пг/мл; IL-10 - 1,26 пг/мл.

Через 3 месяца пациент не предъявлял жалоб. Перкуссия безболезненна. Положительная динамика клинических и иммунологических показателей сохранялась.

Через 6 месяцев жалоб нет, клиническая картина без патологических изменений. Перкуссия безболезненна. Слизистая оболочка десневого края - бледно-розовой окраски, плотная, безболезненная при пальпации. Рентгенологическое исследование показало значительное уменьшение очагов деструкции костной ткани (Рисунок 48). ОНI-S до 1,0; PI – 1,2; PMA – 18 %; SBI – 1,0. Отмечено изменение и показателей иммунитета: IL-Iβ – 2,2 пг/мл; TNF-α - 1,8 пг/мл; IgA- 2,41 пг/мл; IL-6 -1,69 пг/мл; IL-10 – 4,46 пг/мл.

Рекомендовано изготовление искусственных коронок на зубы 2.6 и 2.7.

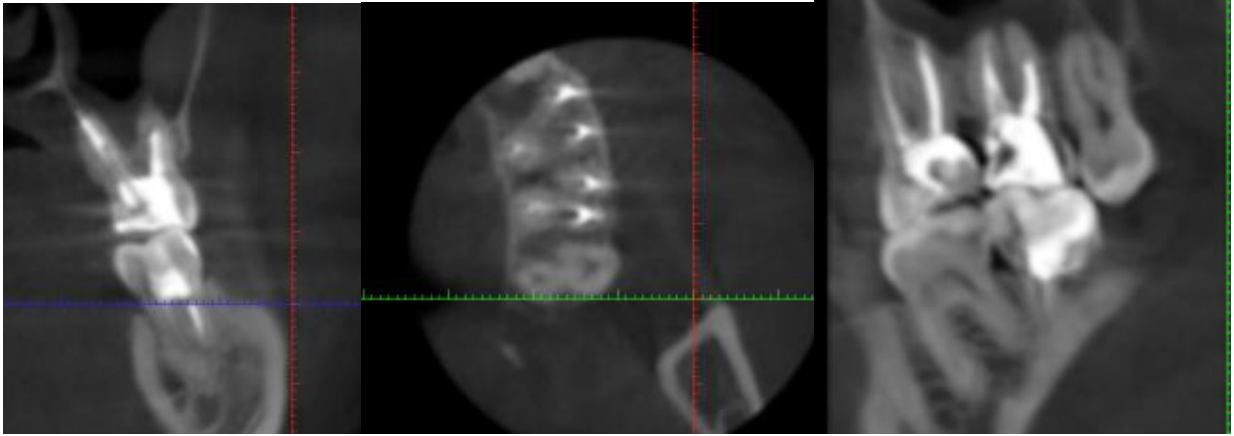


Рисунок 48 - Восстановление костных структур через 12 месяцев

## ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность исследования обосновывается достаточно высокой распространенностью ЭПП, длительностью течения этой патологии и определенными трудностями в ее диагностике и лечении. Прогноз и план лечения эндо-пародонтальных заболеваний зависит от типа поражения, т.е. от того какое поражение первично - пульпарное или пародонтальное. Вместе с тем, ЭПП являются агрессивными очагами стоматогенной инфекции, провоцирующей, как известно, возникновение очаговообусловленных стоматогенных заболеваний.

Основным фактором развития как пародонтита, так и осложнений кариеса является бактериальная инфекция. И хотя при обеих патологиях преобладает смешанная анаэробная флора, при изолированном их течении видовой состав в пародонтальном кармане и корневом канале различается. При сочетанном эндо-пародонтальном поражении обнаружена сходная патогенная анаэробная микрофлора и в пародонтальных карманах, и в корневых каналах зубов.

Следствием бактериального инфицирования является повреждение, прежде всего, эпителиальной мембраны десны. В области зубодесневого соединения резко возрастает проницаемость эпителия для патогенных факторов и микроорганизмов, которые в различных пропорциях, поступающие из поврежденных тканей, как пародонта, так и эндодонта вызывают разрушение структур пародонта с образованием обширных очагов резорбции костной ткани[101,67,208].

Бактериальные компоненты и их продукты, в особенности, липополисахариды (ЛПС) оказывают мощное влияние на активность фибробластов, в частности, стимулируют экспрессию ими провоспалительных цитокинов, что может приводить к разрушению тканей периодонтальной связки и резорбции альвеолярной костной ткани [93].

Общепризнано, что практически все микроорганизмы в естественной среде (95 %) существует в виде биопленки [7,8]. Внутри биопленки микроорганизмы используют в качестве передачи информации сигнальные молекулы. Так,



например, бактерии *P. gingivalis* вырабатывают жирные кислоты, стимулирующие рост спирохет *T. denticola*, формируя устойчивые ассоциации при заболеваниях пародонта [2,6,9,11]. Поэтому проблема поиска новых эффективных средств диагностики и лечения этих поражений весьма актуальна. Молекулярно-генетический метод исследования, в основе которого лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая многократно умножить за несколько часов специфический фрагмент молекулы ДНК возбудителя, идентифицируя его в исследуемом материале даже при минимальных концентрациях, дает широкие возможности в диагностике одонтогенных инфекций. Своевременная ПЦР-диагностика позволяет достичь выявления в поврежденных тканях пародонтопатогенов на ранних сроках развития заболевания, начать своевременное лечение и реабилитацию [5].

В основе ЭПП лежит продуктивное воспаление, поэтому большой интерес представляет изучение иммунологических показателей тканей, окружающих патологический очаг. Воспалительные процессы в периапикальных тканях являются источником ауто-и гетеросенсибилизации организма, снижают иммунную резистентность. В настоящее время большинство исследователей признают участие иммунного звена в патогенезе эндо-пародонтальных поражений [87]. По данным литературы показатели местного иммунитета полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и эндодонта используются как для подтверждения эффективности проведенного лечения, так и для определения прогноза репаративных процессов [8,12].

Иммунный ответ на пародонтопатогенные бактерии приводит к выделению воспалительных медиаторов и цитокинов – низкомолекулярных гликопротеинов, действующих в пиколярных концентрациях, осуществляющих регуляцию взаимодействий, активацию звеньев системы иммунитета [12,13,14,24]. Цитокины представляют собой молекулы, которые обладают способностью влиять на многие компоненты иммунного и воспалительного ответа [2,16,17].

Диодный лазер в стоматологии в последние годы приобретает большую популярность и широко используется как один из наиболее эффективных

современных способов лечения заболеваний. Клинической эффективности лазерной терапии в стоматологии посвящено много исследований в разных странах. Исследования, проведенные в последние годы, выявили антибактериальный потенциал лазеротерапии [96,120,252]. Результаты исследования М. Giannelli и соавт. (2012) продемонстрировали бактериостатические и бактерицидные действия диодного лазера [180]. Еще одним преимуществом является противовоспалительные и стимулирующие репарацию свойства. Результаты клинических исследований продемонстрировали стимуляцию репаративных процессов за счет образования коагуляционной пленки на раневой поверхности [71,117,181].

Как правило, обширные деструктивные поражения костных структур периодонта и пародонта являются абсолютными показаниями к удалению зуба. Чаще всего врачи-стоматологи, сталкиваясь с подобной проблемой, рекомендуют удалить пораженные зубы, но при правильной диагностике и назначении комплексного лечения, можно существенно улучшить прогноз. В последние годы сформировалось научное направление, в основе которого заложен принцип органосохраняющих подходов и методов терапии, ведущий к поиску способов эффективного устранения патогенных микроорганизмов из пародонтального кармана и системы корневого канала и, следовательно, коррекции иммунологических сдвигов.

Исходя из этого, нами была определена цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.

Результаты проведенного обследования стоматологических пациентов на терапевтическом приеме подтвердили высокую частоту встречаемости ЭПП на поликлиническом приеме. Она составила 40% из обратившихся за стоматологической пародонтологической помощью пациентов. Это согласуется с данными Макеевой М.К., Грудянова А.И. (2014), Галиевой Д.Т.(2013) [34,24].

Установлено, что ЭПП встречается с одинаковой частотой у лиц обоего пола и ( $p>0,05$ ); и распространенность их с возрастом увеличивается.

Анкетирование 126 врачей-стоматологов медицинских стоматологических организаций Республики Татарстан, Чувашской республики, Республики Марий Эл показало, что 36 из них не знают термин «эндо-пародонтальные поражения» (28.6%). Причем этот показатель выше в группах со стажем более 10 лет. Самое высокое количество врачей-стоматологов, информированных о существовании этого термина в группе со стажем свыше 15 лет (32,5%). По результатам опроса можно сделать выводы о том, что информированность врачей о существовании термина «эндо-пародонтальные поражения» невысока, несмотря на то, что 40 % опрошенных встречаются такие поражения раз в месяц и 28 % - еженедельно. Многие врачи-стоматологи отмечали отсутствие подобного диагноза в МКБ-Х, поэтому такой диагноз в медицинских картах стоматологического больного они не ставят. Это делает проблему весьма актуальной и поэтому мы приступили ко второму этапу нашего исследования.

На втором этапе было проведено клинико-иммунологическое обследование и комплексное лечение 110 пациентов с ЭПП.

Анализируя клинический статус пациентов, мы пришли к выводу, что большинство пациентов в обеих группах предъявляли жалобы на подвижность отдельных зубов, застревание пищи. Как правило, ранее зубы подвергались эндодонтическому лечению. При рентгенологических исследованиях были обнаружены радиолюцентные очаги как в периапикальных, так и в пародонтальных костных структурах.

Пациенты были рандомно распределены на две группы. На первом приеме после подписания информированного согласия и обследования пациентам обеих групп проводилась профессиональная гигиена рта. В дальнейшем, на каждом приеме проводился контроль гигиены рта.

К стандартному комплексу лечения осложнений кариеса, включающем инструментальную обработку корневых каналов роторными и реципрокальными Ni-Ti инструментами (VDW), ирригацию с пассивным ультразвуком и obturation корневых каналов, пациентам основной группы была добавлена деконтаминация корневых каналов диодным лазером с длиной волны 980 нм при

средней мощности процедуры 1,25 Вт в импульсном режиме по 5 сек. на канал троекратно. В протокол лечения хронического пародонтита пациентам основной группы была добавлена обработка диодным лазером с длиной волны 980 нм при средней мощности процедуры 0,75 Вт в импульсном режиме троекратно каждый ПК. Пациенты контрольной группы получали стандартный комплекс лечения, включающий кюретаж и антибактериальную обработку ПК.

Клинические показатели пациентов обеих групп сравнивались до лечения, через 10 дней, 1, 3 и 6 месяцев после лечения. Иммунологические показатели пациентов обеих групп сравнивались до лечения, через 3 и 6 месяцев после лечения и с показателями здоровых лиц. Применяя систему «Мультидент-5» методом ПЦР мы определяли содержание пародонтопатогенов (*Acinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*) в КК и ПК до и после лечения.

Для определения различий на поверхности дентина при обработке лазером корневых каналов в различных ирригационных растворах мы применили метод СЭМ. Лабораторные исследования выполнялись на удаленных по медицинским показаниям интактных зубах, которые были разделены на 3 группы. После препарирования полости доступа, инструментальной обработки каналов инструментами RECIPROC, ирригационного протокола: (3% раствор гипохлорита натрия, 17% ЭДТА) в первой группе проводили обработку диодным лазером при средней мощности процедуры 1,25 Вт, в импульсном режиме 50 Гц, в течение 5 сек. в растворе гипохлорита натрия троекратно, с промежуточным орошением раствором гипохлорита натрия. Во второй группе проводили деконтаминацию диодным лазером при средней мощности 1,25 Вт, в импульсном режиме 50 Гц, в течение 5 сек в растворе ЭДТА троекратно, с промежуточным орошением раствором ЭДТА. В 3-ей группе обработку лазером не проводили. Затем выполняли obturацию канала гуттаперчей методом вертикальной компакции, с применением полимерного силера. Оценивая изображения, полученные со сканирующего электронного микроскопа, мы определили, что лазерная обработка корневых каналов улучшает структуру

дентина. На микрофотографиях образцов первой группы, где был применен лазер в растворе гипохлорита натрия, отсутствует смазанный слой, на поверхности дентина видны отложения соли гипохлорита натрия, которые запечатывают дентинные каналы, адгезия не нарушена. Оценивая изображения, полученные со сканирующего электронного микроскопа, определено, что лазерная обработка корневых каналов улучшает структуру дентина. На микрофотографиях распилов корней зубов второй группы, обработанных лазером в растворе ЭДТА, поверхность выглядит более гладкой. Смазанный слой отсутствует. Видны открытые дентинные каналы. Адгезия сохраняется по всей поверхности образца. В образцах с применением традиционной обработки КК, без лазера, видны очаги смазанного слоя, поверхность дентина более шероховатая, дентинные каналы открыты не полностью и видны отрывы силера от стенок корневого канала, что объясняется слабой адгезией. Таким образом, применение лазера в растворе гипохлорита натрия позволяет запечатать дентинные каналы кристаллами солей, что улучшает герметизм, применение лазера в растворе ЭДТА – раскрывает дентинные каналы, что улучшает герметизм КК за счет возможного проникновения силера в дентинные каналы. Работа лазером в присутствии ирригационного раствора позволяет избежать чрезмерного нагрева дентина и обугливания стенок КК.

При сочетанных эндо-пародонтальных поражениях обнаруживается идентичная патогенная анаэробная микрофлора как в пародонтальных карманах, так и в корневых каналах зубов. Это согласовывается с данными В.Г. Атрушкевич (2018) [5]. Из общего числа обследованных чаще всего определялись генетические маркеры *Bacteroides forsythus*. Этот микроорганизм является представителем «красного комплекса» и, по имеющимся литературным данным, отвечает за кровоточивость десен при пародонтите и деструкцию альвеолярной кости. На втором месте по частоте определения были *Prevotella intermedia* и *Treponema denticola*. Эти анаэробы, усиливают вероятность риска развития пародонтита в ассоциациях друг с другом и другими видами пародонтопатогенов и, по данным Николаевой Е. Н., имеют факторы вирулентности, позволяющие им

колонизировать биопленку полости рта и вызывать гнойно-воспалительные процессы [98]. Генетические маркеры *Porphyromonas gingivalis*, коррелирующей с глубиной пародонтального кармана, были выявлены практически в 50% ПК и КК у пациентов основной и контрольной групп. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, обнаруживающийся при деструктивных формах заболеваний пародонта был выделен в среднем в 25% случаев.

Нам не удалось выявить статистически значимых различий в микрофлоре КК и ПК у пациентов обеих групп до лечения. Сразу после проведенного лечения мы наблюдали в основной группе более выраженное снижение уровня пародонтопатогенов как в ПК, так и в КК, которое было статистически значимо ниже по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ). В основной группе отмечалось статистически значимое снижение уровня всех изученных пародонтопатогенов ( $p < 0,001$ ), в группе контроля изменения были менее выражены, снижение было статистически значимым только при оценке динамики содержания *Bact.f* ( $p < 0,001$ ) и *Treponema dent.* ( $p < 0,001$ ). Благодаря существенно более выраженному снижению уровня пародонтопатогенов в основной группе, при сопоставимых исходных показателях ( $p > 0,05$ ) после проведенного лечения содержание всех изученных микроорганизмов было статистически значимо ниже в основной группе по сравнению с контрольной ( $p < 0,010$ ). Таким образом, обработка КК и ПК диодным лазером приводит к уничтожению в них пародонтопатогенной флоры.

При оценке клинического статуса пациентов мы отмечали отсутствие болевого синдрома после пломбирования корневых каналов у пациентов основной группы. Из 56 пациентов контрольной группы жалобы на боль при перкуссии предъявляли 8 человек. Полное купирование болевого синдрома отмечалось на 5-6 сутки после проведенного эндодонтического лечения.

В состоянии гигиены рта была отмечена положительная динамика через 10 дней.

Оценивая различия гигиенических индексов в зависимости от применяемого лечения, на этапах наблюдения мы установили, что при исходном

сопоставимом уровне показателя ( $p=0,259$ ) уже через 10 дней от начала лечения значения индекса в основной группе оказались статистически значимо ниже, по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$ ). Динамика клинических показателей показала, что через 10 дней после начала лечения индекс ОНІ-S снизился и через 1 месяц от начала лечения различия были несущественными ( $p>0,05$ ). Через 3 месяца индекс у пациентов основной группы принимал статистически значимо меньшие значения, чем в контрольной группе ( $p=0,001$ ), а к концу периода наблюдения, за счет дальнейшего снижения ОНІ-S, различия становились еще более выраженными ( $p<0,001$ ). Проведенное лечение улучшило состояние полости рта пациентов и мотивировало их на поддержание индивидуальной гигиены на должном уровне.

На фоне терапии, включающей лазерную деконтаминацию, мы отмечали улучшение состояния пародонта. Через 10 дней наблюдения уменьшались гиперемия, отечность десны, кровоточивость. Важным положительным моментом было уменьшение глубины пародонтальных карманов уже через месяц наблюдения, причем более выраженные изменения наблюдались в основной группе.

Медианы РІ в сравниваемых группах через 1 месяц наблюдения составляли 1,5 и 2,1 ( $p<0,001$ ), через 3 месяца – 1,4 и 2,0 ( $p<0,001$ ), а к концу периода наблюдения – 1,3 и 2,0, соответственно ( $p<0,001$ ). Анализируя приведенные данные, мы обнаружили статистически значимое снижение индекса РМА ( $p<0,001$ ). При использовании диодного лазера медиана показателя снижалась с 39,5 до 16,5, при стандартном лечении – с 39 до 22.

Сравнивая исходные значения РМА, мы не выявили статистически значимых различий ( $p=0,815$ ). Через 10 дней лечения значения показателя оказались также сопоставимыми ( $p=0,292$ ), медианы РМА в обеих группах были равны 30. Через 1 месяц наблюдения уровень РМА в основной группе был существенно ниже, по сравнению контрольной группой ( $p=0,011$ ). Далее, за счет продолжающегося снижения показателя в подгруппе пациентов, получавших лечение с использованием диодного лазера, и сохранения РМА практически на

прежнем уровне при стандартном лечении различия показателей становились более выраженными ( $p < 0,001$ ).

При наблюдении мы отметили снижение кровоточивости у пациентов обеих групп через 10 дней после лечения. В дальнейшем в основной группе кровоточивость имела отрицательную динамику, стабильно снижаясь на протяжении 6 месяцев, в то время как в контрольной группе в течение 6 месяцев мы не отмечаем снижения данного показателя.

Динамика индекса SBI в группах пациентов, при сравнении значений показателя в зависимости от применяемого лечения показала, что эти значения были сопоставимыми только до лечения и через 10 дней от начала лечения ( $p = 0,091$  и  $p = 0,581$ , соответственно). Через 1 месяц медиана SBI в основной группе составляла 1,1, а в контрольной – 1,9, различия были существенными ( $p < 0,001$ ), через 3 месяца медиана показателя в основной группе снижалась до 1,0, а через 6 месяцев – до 0,9, в то время как при стандартном лечении SBI сохранялся на прежнем уровне ( $p < 0,001$ ).

Согласно результатам проведенного исследования значения упрощенного индекса гигиены (ОHI-S), гингивита (РМА), пародонтального индекса Рассела (ПИ) и индекса кровоточивости десны (SBI) до лечения были сопоставимы в обеих группах. В контрольные сроки наблюдения статистически значимые отличия были четко выражены через 3 месяца наблюдения, сохраняя эту тенденцию к 6 месяцу после лечения. Глубина пародонтальных карманов в группе со стандартной схемой лечения уменьшилась на 1,5 мм, а при использовании лазера на 2 мм через 6 месяцев после проведенного лечения.

Таким образом, мы наблюдали более благоприятную динамику лечения у пациентов основной группы, чем контрольной.

Положительная динамика объективных клинических признаков воспаления пародонта коррелировала с изменениями в иммунологическом статусе.

Главными факторами специфической антимикробной защиты тканей рта считаются иммуноглобулины. Это защитные белки, обладающие функцией антител. Основной функцией IgA является защита слизистых оболочек от



инфекций. Многочисленные исследования показали, что при разных степенях и формах поражения пародонта имеются неоднозначные нарушения иммунного статуса. При воспалительных заболеваниях пародонта наблюдается повышение уровня иммуноглобулинов на фоне повышенной сенсibilизации бактериями полости рта. До лечения у пациентов обеих групп иммунные показатели статистически значимо отличались от аналогичных показателей здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

Через 3 месяца после начала лечения мы не обнаружили статистически значимых различий в уровне IgA у пациентов обеих групп. Через 6 месяцев медиана содержания IgA в ротовой жидкости пациентов основной группы снижалась до 3,13 г/л, тогда как при стандартном лечении показатель был существенно выше, составляя 4,21 г/л. Различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Это согласуется с данными А.И. Булгаковой с соавт.

Провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ. Высокий их уровень отражает активность и тяжесть патологического процесса.

Нам удалось определить, что уровень TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости, равный 2,0 пкг/мл, может служить разделяющим значением, позволяющим со 100% диагностической эффективностью классифицировать пациентов по наличию ЭПП. TNF- $\alpha$  - плеiotропный цитокин, который во многих исследованиях рассматривается как важнейший медиатор иммуновоспалительного процесса при различных заболеваниях человека. В результате проведенного сравнения мы отмечали в обеих группах статистически значимую отрицательную динамику содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов с ЭПП ( $p < 0,001$ ). Через 3 месяца от начала наблюдения снижение было существенным в обеих группах ( $p = 0,012$  основная и  $p = 0,003$  контрольная группа), аналогичное снижение наблюдалось и через 6 месяцев ( $p < 0,001$  в обоих случаях). Однако, снижение содержания TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости у пациентов, пролеченных с использованием диодного лазера, было более выраженным, чем при стандартном протоколе: медианы показателей снижалась с 16,65 до 3,96 пкг/мл и с 18,28 до

8,44 пкг/мл, соответственно. Благодаря этому, достигнутые через 6 месяцев значения уровня TNF- $\alpha$  в основной группе были статистически значимо ниже, чем в контрольной.

Также нами были получены данные о прогностическом значении показателей содержания исследуемых цитокинов в ротовой жидкости пациентов с сочетанными поражениями периодонта и пародонта. Следующими после TNF- $\alpha$  можно отметить IL-10 и IL-4, а также IL-1 $\beta$ . Увеличение концентрации IL-1 $\beta$  свидетельствует об увеличении интенсивности воспалительного процесса в тканях, что сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки, активацией иммунного ответа, усилением фагоцитоза. Использование данных маркеров может с высокой долей вероятности определить риск ЭПП у конкретного пациента.

В течение нашего наблюдения в обеих группах пациентов с ЭПП отмечалось статистически значимое увеличение уровня IL-10 в ротовой жидкости ( $p < 0,001$ ). При стандартном лечении уровень IL-10 увеличивался менее чем в 2 раза – с 1,29 до 2,13 пкг/мл. В результате такой динамики показатель основной группы через 6 месяцев наблюдения оказался существенно более высоким, по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ). За 6 месяцев рост данного показателя отмечался у всех пациентов. При этом увеличение содержания IL-10 в ротовой жидкости пациентов основной группы, несмотря на исходно более низкий уровень ( $p = 0,012$ ), было более выраженным: медиана показателя возрастала с 0,83 до 2,94 пкг/мл.

В начале лечения мы не выявили статистически значимых различий в уровне цитокина IL-6 в ротовой жидкости пациентов обеих групп. Через 3 месяца наблюдения показатели тоже были сопоставимы. Однако через 6 месяцев наблюдения мы отметили статистически значимую разницу в уровне IL-6 в основной и контрольной группах. Медиана 4,06 пкг/мл и 5,22 пкг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). Повышение уровня локальной выработки некоторых цитокинов, например, провоспалительных IL-6, не контролируемая нормальными

регуляторными факторами, приводит к активации лейкоцитов и других клеток, что обуславливает деструкцию пародонта.

При сравнении содержания IL-1 $\beta$  в зависимости от применяемого лечения, исходный уровень показателя был сопоставимым ( $p=0,698$ ), через 3 месяца различия были также незначительны ( $p=0,595$ ). Однако через 6 месяцев наблюдения после использования диодного лазера у пациентов с ЭПП был достигнут существенно более низкий уровень IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости, по сравнению с результатами стандартного лечения ( $p=0,003$ ). На данном этапе наблюдения медианы показателя составили в основной группе 5,04 пкг/мл, а в контрольной – 6,01 пкг/мл. Повышения уровня IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости свидетельствует о нарастании воспалительного процесса в тканях пародонта, что может сопровождаться увеличением сосудистой проницаемости, в сочетании с активацией иммунного ответа и повышенным фагоцитозом.

При исследовании уровня цитокинов IL-4, динамика была более выраженной в основной группе, где медиана показателя снижалась с 12,16 до 6,94 пкг/мл, тогда как в контрольной группе – с 12,58 до 8,5 пкг/мл. В результате содержание IL-4 в ротовой жидкости пациентов, пролеченных с использованием диодного лазера, через 6 месяцев наблюдения оказалось существенно ниже, чем при стандартном лечении ( $p=0,022$ ).

Результаты проведенного исследования выявили статистически значимое изменение уровня цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4 и IgA в ротовой жидкости, у пациентов с ЭПП по сравнению с уровнем цитокинов у здоровых лиц.

Таким образом, изменение уровней цитокинов и IgA в ротовой жидкости демонстрирует наличие воспалительных процессов в тканях рта. Полученные данные свидетельствуют о том, что оценочные уровни иммуноцитокинов определяют эффективность проведенного лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты медико-статистического исследования продемонстрировали высокую распространенность эндо-пародонтальных поражений, достигающую 40% среди стоматологических пациентов, причем с возрастом частота встречаемости увеличивается.
2. Молекулярно-генетическим методом установлено, что до лечения уровень пародонтопатогенов в корневом канале и пародонтальном кармане при эндо-пародонтальных поражениях практически не отличается ( $p > 0,05$ ). После лечения с применением диодного лазера определяется статистически достоверное снижение бактериальной обсемененности, как в корневом канале, так и в пародонтальном кармане по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).
3. Определен уровень IgA и цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями при помощи метода ИФА: медиана IgA 5,23 г/л; TNF- $\alpha$  – 17,38 пг/мл; IL-10 – 1,0 пг/мл; IL-6 – 8,91 пг/мл; IL-1 $\beta$  – 9,86 пг/мл; IL-4 – 12,58 пг/мл, что статистически значимо отличается от уровня IgA и цитокинов у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).
4. В результате клинико-иммунологических исследований доказано, что диодный лазер положительно влияет на динамику клинических и иммунологических показателей, о чем свидетельствует статистически значимое изменение уровня цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10 и IgA в ротовой жидкости, а также клинических индексов ОНI-S, РМА, PI, SBI у пациентов основной группы по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ).
5. На основании полученных клинических, лабораторных и экспериментальных данных разработан и патогенетически обоснован алгоритм применения диодного лазера в комплексном лечении ЭПП, способствующий скорейшему купированию воспалительных процессов и стабилизации факторов местной защиты.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения качества лечения и улучшения прогноза при комбинированных поражениях эндодонта и пародонта необходимо повысить информированность врачей-стоматологов в диагностике и тактике лечения подобных заболеваний.
2. Рекомендовать для оценки эффективности диагностики, контроля лечения эндо-пародонтальных поражений комплекс иммунологических тестов – определение уровней цитокинов в ротовой жидкости в качестве возможных прогностических факторов и средств мониторинга течения заболевания.
3. Рекомендовать применение системы «Мультидент-5» для диагностики и контроля качества лечения при воспалительных заболеваниях пародонта.
4. Рекомендовать применение диодного лазера по разработанной схеме для лечения пациентов с эндо-пародонтальными поражениями как эффективный антибактериальный, противовоспалительный и модулирующий местные неспецифические реакции метод, способствующий восстановлению костной ткани.

## Список сокращений

ЭПП- эндо-пародонтальные поражения

КК- корневой канал

ПК- пародонтальный карман

ОПТГ - ортопантомография

КЛКТ- конусно-лучевая компьютерная томография

IL- интерлейкины

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли – $\alpha$

IgA – иммуноглобулин А

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ОHI-S – Индекс гигиены рта Грина- Вермильона упрощенный

PMA - папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса

SBI – индекс кровоточивости

PI – пародонтальный индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ИФА – иммуноферментный анализ

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

пг - пикограмм

*A.a.* - *Acinobacillus actinomycetemcomitans*

*P.in.* - *Prevotella intermedia*

*T.d.* - *Treponema denticola*

*P.g.* - *Porphyromonas gingivalis*

*T. f.* - *Tannerella forsythensis*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамчик, А. А. Оценка структуры микроорганизмов, выделяемых из корневых каналов зубов при хронических периодонтитах / А. А. Адамчик, А. Г. Сирак, М. Ю. Вафиади // Научный альманах. - 2016. - № 2-3. - С. 18-23.
2. Алеханова, И. Ф. Эндодонтальные проблемы и пути их решения / И. Ф. Алеханова, Е. Е. Васенев, З. М. Геворгян // Современный взгляд на будущее науки: сб.ст. Междунар. науч.-практ. конф. - 2016. - С. 207-209.
3. Амирханян, А.Н. Лазерная терапия в стоматологии / А. Н. Амирханян, С. В. Москвин // Стоматолог практик. - 2010. - № 1. - С. 32.
4. Анисимова, Я. Ю. Современные подходы к методам ретракции десневого края / Я. Ю. Анисимова, А. А. Бизяев // Bulletin of Medical Internet Conferences. - 2013. - Vol. 3, N 3. - С. 740.
5. Атрушкевич, В. Г. Особенности микробиоценоза зубного налета у пациентов с агрессивным и хроническим генерализованным пародонтитом / В. Г. Атрушкевич, Е. А. Тихомирова, И. В. Зудина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2018. - № 2. - С. 88-97.
6. Баяхметова, А.А. Характеристика анаэробной микрофлоры корневых каналов при хроническом периодонтите / А. А. Баяхметова, Е.Н. Смагулова, Б.Б. Мангытаева // Наука и Мир. - 2015. - Т. 3, № 4. - С. 81-84.
7. Безуглов, А. С. Цитокины как диагностические маркеры воспаления пульпы и их связь с репаративными способностями пульпы и дентина / А. С. Безуглов, И. М. Волошина // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2016. - № 3. - С. 14-17.
8. Березин, К. А. Иммуногистохимические особенности при периапикальных абсцессах / К. А. Березин, С. Л. Блашкова, Д. Э. Цыплаков // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения проф. Г.Д. Овруцкого. - Казань, 2014. - С. 11-17.

9. Березин, К. А. Иммунологические аспекты заболеваний апикального периодонтита / К. А. Березин // *Фундаментальные исследования*. - 2014. - № 10. - С. 1609-1611.
10. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение: руководство для врачей / А.С. Григорьян, А. И. Грудянов, Н.А. Рабухина [и др.] - М.: Мед. информ. агентство, 2004. - 287 с.
11. Булкина, Н. В. Цитокины иммунокорригирующая терапия - основа повышения эффективности комплексного лечения больных быстро прогрессирующим пародонтитом / Н. В. Булкина, А. П. Ведяева, Д. А. Смирнов // *Стоматология для всех*. - 2012. - № 4. - С. 22-27.
12. Бурлуцкая, Е.Н. Исследование характера микроповреждений на поверхностях твердых тканей зуба при воздействии лазерными импульсами различной длительности / Е. Н. Бурлуцкая, П. А. Данилов, Т. С. Демьянова // *Научно-технический вестник Поволжья*. - 2012. № 1. - С. 21.
13. Бурягина, Н. В. Состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом апикальном периодонтите / Н. В. Бурягина, К. И. Прощаев, В. И. Бессарабов // *Российский стоматологический журнал*. - 2014. - № 2. - С. 30-31.
14. Быкова, Н. И. Качественное определение состава микробных ассоциаций при обострении хронического периодонтита и субпериодонтальном абсцессе / Н. И. Быкова // *Научный альманах*. - 2016. - № 12. - С. 235-241.
15. Васильев, О.Н. Количественная и функциональная характеристика системного и местного иммунитета при хроническом периодонтите и пародонтите / О. Н. Васильев, Т. Д. Федосенко, М. Я. Левин // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. - 2011. - Т. 18, № 3. - С.79-82.
16. Волкова, М. Н. Исследование интерлейкина 1 $\beta$ , интерферона  $\gamma$ , интерлейкина 2 в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом, хроническим гингивитом и периодонтально здоровых / М. Н. Волкова, В. В. Янченко // *Цитокины и воспаление*. - 2011. - Т. 10, № 4. - С. 46-51.



17. Волкова, М. Н. Содержание цитокинов и иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов с хроническим периодонтитом / М. Н. Волкова, В. В. Янченко // *Здравоохранение*. - 2011. - № 7. - С. 8-12.
18. Вольф, Г. Ф. Пародонтология / Г. Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак. - М.: МЕДпресс-информ, 2014. - 548 с.
19. Гажва, С.И. Клиническая эффективность использования различных методик стерилизации пародонтальных карманов диодным лазером влечении хронических пародонтитов средней степени тяжести / С. И. Гажва, С. О. Шматова, Т. П. Горячева // *Современные проблемы науки и образования*. - 2014. - № 6. - С. 1071.
20. Галеева, З. Р. Значение плотности дентинных канальцев в патоморфогенезе эндодонтальных поражений / З. Р. Галеева, Л. Р. Мухамеджанова // *Эндодонтия Today*. - 2012. - № 3. - С. 28-33.
21. Галеева, З. Р. Клинико-морфофункциональная оценка состояния тканей пародонта у пациентов с эндодонтальными очагами инфекции: автореферат диссертации кандидата медицинских наук : 14.01.14 / Галеева Зиля Раисовна. - Казань, 2013. - 22 с.
22. Галеева, З. Р. Морфофункциональные и этиопатогенетические связи при патологиях эндодонта и пародонта / З. Р. Галеева // *Эндодонтия Today*. - 2012. - № 2. - С. 3-7.
23. Галеева, З. Р. Тубулярный путь микробной инвазии у пациентов с эндодонтальными очагами инфекции / З. Р. Галеева, Л. Р. Мухамеджанова, Н. М. Грубер // *Практическая медицина*. - 2012. - № 8. - С. 31-33.
24. Галиева, Д.Т. Эндодонто-пародонтальные поражения: актуальные вопросы / Д. Т. Галиева, В. Г. Атрушкевич, В. Н. Царев // *Инфекционные болезни*. - 2015. - № 4. - С. 85-91.
25. Гариевская, А. В. Лазеры в стоматологии / А. В. Гариевская // *Практическая биомеханика: матер. докл. Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием*. - Саратов, 2016. - С. 119-122.

26. Гариевская, А. В. Обоснование применения лазеров в детской стоматологии / А. В. Гариевская // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2016. - Т. 6, № 5. - С. 850-851.
27. Гиниятуллин, И. И. Необходимость иммунологического обследования при разработке основ протоколов патогенетического лечения хронического генерализованного пародонтита / И. И. Гиниятуллин, С. Л. Блашкова, Н. А. Макарова // Общественное здоровье и здравоохранение. - 2010. - № 2. - С. 37-39.
28. Голдобин, Д.Д. Хронический периодонтит в стадии обострения: иммунометаболические нарушения и их коррекция / Д. Д. Голдобин, А. Л. Локтионов, А. И. Лазарев // Человек и его здоровье. - 2015. - № 2. - С. 13-17.
29. Гречишников, В. В. Классификация симптомов сочетанных поражений эндодонто-пародонтального комплекса и пародонта / В.В. Гречишников // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. - 2013. - Т. 19, № 3. - С. 63-67.
30. Григ, Н. И. Эндопародонтальные взаимоотношения при генерализованном пародонтите: критерии депульпирования зубов в зоне хирургического вмешательства / Н. И. Григ, В. В. Яцют // Современная стоматология. - 2009. - № 4. - С. 40-43.
31. Григорьянц, Л. А. Опыт использования лазерного скальпеля с длиной волны 1,9 мкм в амбулаторной хирургической стоматологии / Л. А. Григорьянц // Лазерная медицина. - 2011. - Т. 15, № 2. - С. 101.
32. Грималюк, Т. Ю. Эндопародонтальная патология: вариант решения / Т. Ю. Грималюк, Т. Г. Хохрина // Эндодонтия. - 2011. - № 1-2. - С. 79-82.
33. Грудянов, А. И. Динамика концентрации цитокинов в раневом инфильтрате пародонтального кармана при лечении эндодонто-пародонтальных поражений / А. И. Грудянов, С. М. Киченко, М. К. Макеева // Фарматека. - 2014. - № 6. - С. 24-27.
34. Грудянов, А. И. Современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению эндодонто-пародонтальных поражений / А. И. Грудянов, М. К. Макеева, Н. В. Пятигорская // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2013. - № 8. - С. 34-36.

35. Грудянов, А. И. Частота встречаемости эндодонто-пародонтальных поражений и информированность врачей об особенностях их диагностики и лечения / А. И. Грудянов, М. К. Макеева // *Стоматология*. - 2014. - № 3. - С. 11-14.
36. Грудянов, А. И. Экспериментально-морфологическое исследование эффектов воздействия на ткани полости рта высокоэнергетического лазера в непрерывном режиме при его использовании в качестве режущего инструмента / А. И. Грудянов, А. С. Григорян, А. Э. Хачатуров // *Пародонтология*. - 2013. - № 2. - С. 21-27.
37. Грудянов, А.И. Эндодонто-пародонтальные поражения. Принципы диагностики и лечения / А. И. Грудянов, К. Е. Москалев, И. М. Макеева // *Эндодонтия*. - 2010. - № 1. - С. 37-41.
38. Гуськов, А.В. Лазерные технологии в терапевтической и ортодонтической стоматологической практике / А. В. Гуськов, Д. А. Зиманков, Д. Б. Мирнигматова // *Научный альманах*. - 2015. - № 9. - С. 945-949.
39. Гуськов, А.В. Лазеры в терапевтической и ортопедической стоматологии / А. В. Гуськов, Д. А. Зиманков, Д. Б. Мирнигматова // *Символ науки*. - 2015. - № 10. - С. 221-223.
40. Дегтярева, Л.А. Анализ степени активности течения хронического верхушечного периодонтита с использованием комплексного апикального индекса / Л. А. Дегтярёва, Л. Х. Дурагина, В. П. Седых // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. - 2015. - Т. 5, № 2. - С. 25-28.
41. Дедова, Л.Н. Распространенность болезней периодонта, кариеса корня зуба, чувствительности дентина и зубочелюстных деформаций в Республике Беларусь по результатам обследования населения в возрастных группах 35-44, 45-54 и 55-64 года / Л. Н. Дедова, Ю. Л. Денисова, О. В. Кандрукевич // *Стоматолог*. - 2016. - № 1 (20). - С. 9-16.
42. Дедова, Л. Н. Эндопериодонтит - новое в классификации болезней периодонта / Л. Н. Дедова, Ю. Л. Денисова, Л. А. Денисов // *Стоматолог*. - 2012. - № 3. - С. 16-21.

43. Денисова, Ю. Л. Современные вопросы эндопериодонтальных поражений / Ю. Л. Денисова, Н. И. Росеник // *Стоматолог.* - 2016. - Т. 3, № 22. - С. 25-31.
44. Денисова, Ю. Л. Современные концепции развития болезней пародонта / Ю. Л. Денисова // *Стоматолог.* - 2012. - № 2. - С. 23-30.
45. Джураева, Ш. Ф. К вопросу об изучении сочетанных эндопародонтальных поражений опорных зубов при протезировании / Ш. Ф. Джураева, Х. С. Шарипов // *Вестник Авиценны.* - 2011. - № 4. - С. 173-177.
46. Дидковский, Н.А. Роль иммунопатологических механизмов в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Часть 1 / Н. А. Дидковский, И. К. Малашенкова, С. А. Крынский // *Успехи современной биологии.* - 2015. - Т. 135, № 6. - С. 599-609.
47. Дмитриева, Л. А. Особенности ультраструктуры внутренней поверхности апикальной зоны интактных зубов у пациентов с хроническим пародонтитом / Л. А. Дмитриева, В. Г. Атрушкевич, Д. Т. Галиева // *Лечение и профилактика.* - 2012. - № 4. - С. 104-107.
48. Дмитриева, Л.А. Пародонтология / под ред. Л. А. Дмитриевой - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 704 с.
49. Днестранский, В. И. Особенности местного иммунитета при разных способах лечения хронического деструктивного пародонтита / В.И. Днестранский // *Світ медицини та біології.* - 2015. - № 2. - С. 29-35.
50. Еловикова, Т. М. Клинические проявления пародонтального синдрома при циклической нейтропении / Т. М. Еловикова, Л. В. Уварова // *Проблемы стоматологии.* - 2013. - № 1. - С. 16-19.
51. Еловикова, Т. М. Прогностические аспекты пародонтита: эндопародонтальные поражения / Т. М. Еловикова, И. А. Баранова // *Проблемы стоматологии.* - 2012. - № 5. - С. 4-7.
52. Железникова, Г. Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г. Ф. Железникова // *Цитокины и воспаление.* - 2009. - Т. 8, № 1. - С. 10-17.

53. Желнин, Е. В. Провоспалительные цитокины при одонтогенных воспалительных заболеваниях челюсти / Е. В. Желнин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. - № 6. - С. 17-19.
54. Жолдасова, Н.Ж. Комплексный подход к лечению эндодонтических поражений / Н. Ж. Жолдасова, Г. К. Исаева, Г. Б. Изтлеуова // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2015. - № 4. - С. 29-33.
55. Закиров, Т. В. Особенности использования диодного лазера в детской хирургической стоматологии / Т. В. Закиров, Е. С. Бимбас, Т. Н. Стати // Детская стоматология и ортодонтия. - 2013. - № 5. - С. 57-61.
56. Каспаров, А. С. Клинико-морфологическое обоснование применения диодного лазерного скальпеля в амбулаторной хирургической стоматологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Каспаров Андрей Сергеевич. - М., 2006. - 20 с.
57. Кирейчук, В. П. Инновационные методы лечения заболеваний тканей пародонта в современной амбулаторной стоматологии / В. П. Кирейчук, И. В. Куприна, Т. В. Егорова // Медицина в Кузбассе. - 2010. - № 2. - С. 44-47.
58. Когина, Э.Н. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом зубов / Э. Н. Когина, Л. П. Герасимова, М. Ф. Кабирова // Успехи современной науки. - 2016. - № 5. - С. 24-27.
59. Колчанова, Н. Э. Определение образования микробной биопленки бактериями периодонтального кармана и ее устойчивости к химическим и биологическим объектам / Н. Э. Колчанова, В. К. Окулич, В. Е. Шилин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2015. - № 3. - С. 56-61.
60. Корнеева, Е.С. Пародонтальный синдром при сахарном диабете: что первично? / Е. С. Корнеева, Н. П. Филькова, А. М. Мкртумян // Лечение и профилактика. - 2013. - № 2. - С. 164-169.
61. Коэн, С. Эндодонтия / С. Коэн, Р. Бернс. - М.: STBOOK, 2007. – 1040 с.
62. Кречина, Е.К. Антибактериальная эффективность ФДТ при лечении пародонтита / Е. К. Кречина, Н. В. Ефремова, И. Е. Гусева // Стоматология. - 2018. – Т. 97, № 6 - 2. - С. 44.

63. Кувшинов, А. В. Основные механизмы фотодинамической терапии / А. В. Кувшинов, С. А. Наумович // Современная стоматология. - 2012. - № 1. - С. 18-22.
64. Куров, И. А. Изучение изменений местного иммунитета ротовой полости и пародонтальных индексов при кариесе и хроническом периодонтите у молодых мужчин / И. А. Куров, М. Г. Скальная // Вестник восстановительной медицины. - 2013. - № 6. - С. 63-67.
65. Куртакова, И.В. Клинико-биохимическое обоснование применения диодного лазера в комплексном лечении заболевания пародонта: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.21 / Куртакова Инга Вячеславовн. - М., 2009. - 21 с.
66. Левин, М. Я. Количественный и функциональный состав системного и местного иммунитета у пациентов с хроническим периодонтитами и пародонтитами / М. Я. Левин, Т. Д. Федосенко, О. Н. Васильев // Пародонтология. - 2010. - № 4. - С. 37-40.
67. Леонова, Е. В. Дифференциальная диагностика эндодонтальных поражений, определяющая объем лечебных мероприятий / Е. В. Леонова, И. А. Киброцашвили, А. С. Пастухова // Институт стоматологии. - 2015. - № 3. - С. 59-61.
68. Леонтьев, В. К. Микробиология и иммунология для стоматологов / В. К. Леонтьев. – М.: Практическая медицина, 2010. - 504 с.
69. Лукиных, Л. М. Оценка состояния местного иммунитета полости рта у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом / Л. М. Лукиных, А. С. Кокунова, Н. В. Тиунова // Эндодонтия Today. - 2012. - № 4. - С. 60-64.
70. Лукиных, Л. М. Чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов, ассоциированных с биопленками корневых каналов / Л. М. Лукиных, А. С. Кокунова, Н. В. Тиунова // Эндодонтия Today. - 2013. - № 1. - С. 67-70.
71. Макарова, О. Н. Использование диодного лазера в стоматологии. Опыт работы лазером "Ezlase" / О. Н. Макарова // Достижения сегодня - основа будущих совершенствований: сб. науч. работ науч.-практ. конф. - Самара, 2016. - С. 193.

72. Максимова, О. П. Две стороны эндодонтии / О. П. Максимова // Клиническая стоматология. - 2012. - № 1. - С. 32-34.
73. Максимовский, Ю. М. Изменения показателей местного иммунитета полости рта в зависимости от формы хронического апикального периодонтита / Ю. М. Максимовский, К.Т. Овсепян // Dental Forum. - 2013. - № 5. - С. 38.
74. Максюков, С. Ю. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования остеорезорбции при периодонтальных поражениях / С. Ю. Максюков, Т. В. Гайворонская, В. А. Проходная // Институт стоматологии. - 2014. - № 1. - С. 100-102.
75. Маланьин, И.В. Влияние смазанного слоя на проникновение инфекции в дентинные каналы / И. В. Маланьин, И. С. Бондаренко, А. П. Сумелиди // Кубанский научный медицинский вестник. - 2006. - № 5-6. - С. 34-35.
76. Малышева, Э.А. Особенности использования лазера в современной стоматологии / Э. А. Малышева, Э. Р. Нарбекова // Бюллетень медицинских интернет конференций. - 2015. - Т. 5, № 11. - С. 1296.
77. Мальцев, С. В. Что такое биопленка / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // Природная медицина: клинические исследования. - 2013. - № 13. - С. 86-89.
78. Мамедова, Л. А. Применение диодного лазера при лечении апикального периодонтита / Л. А. Мамедова, Е. В. Хасанова // Эндодонтия Today. - 2009. - № 3. - С. 47-53.
79. Манак, Т. Н. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии заболеваний периодонта / Т. Н. Манак // Стоматологический журнал. - 2012. - № 3. - С. 178-181.
80. Манак, Т. Н. Применение лазера в эндодонтии / Т. Н. Манак, П. Н. Исапур, Л. И. Палий // Военная медицина. - 2015. - № 3. - С. 127-136.
81. Мануйлова, Э. В. Анализ эффективности лечения хронического верхушечного периодонтита по результатам иммунологических исследований / Э. В. Мануйлова, В. Ф. Михальченков, Т. Яковлева // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - № 1. - С. 2-6.

82. Манучарян, Л. А. Характеристика воздействия диодного лазера низкой мощности на тест-штампы микроорганизмов в эксперименте *in vitro* с фотоактивируемой системой дезинфекции / Л. А. Манучарян, А. В. Митронин, Е. В. Иполлитов // *Эндодонтия*. - 2014. - № 1. - С. 43-45.
83. Мещерский, Л. С. Применение лазера в стоматологической практике / Л. С. Мещерский // *Молодежь в науке: новые аргументы: сб. науч. работ V-го Междунар. молодежного конкурса. Часть II*. - Липецк, 2016. - С. 172.
84. Митронин, А. В. Важные аспекты применения диодного лазера при эндодонтическом лечении хронического пульпита. Анализ клинико-лабораторного исследования / А. В. Митронин, А. А. Чунихин // *Российская стоматология*. - 2011. - № 4. - С. 34-40.
85. Митронин, А. В. Лабораторная оценка влияния лазерного излучения на структуру дентина корневых каналов при эндодонтическом лечении / А. В. Митронин, А. А. Чунихин // *Стоматология для всех*. - 2010. - № 1. - С. 44-48.
86. Митронин, А. В. Лазерные технологии в эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита: сравнительная оценка антибактериальной эффективности / А. В. Митронин, Т. С. Беляева, А. А. Жекова // *Эндодонтия Today*. - 2016. - № 2. - С. 27-29.
87. Митронин, А. В. Эффективность применения диодного лазера при лечении хронических форм пульпитов и депульпировании витальных зубов / А. В. Митронин, А. А. Чунихин // *Dental Forum*. - 2010. - № 1. - С. 14-18.
88. Митрофанов, В. И. Клинический случай лечения, сочетанного эндодонто-пародонтального поражения / В.И. Митрофанов // *Эндодонтия*. - 2013. - № 1. - С. 36-39.
89. Мозговая, Л.А. Микрофлора корневых каналов зубов в динамике лечения хронических форм апикального периодонтита / Л. А. Мозговая, И. И. Задорина, Л. П. Быкова // *Саратовский научно-медицинский журнал*. - 2013. - Т. 9, № 3. - С. 447-449.



90. Мороз, П. В. Влияние эффективности эндодонтического лечения на состояние пародонта у больных с эндодонто-пародонтальным синдромом / П. В. Мороз // Уральский медицинский журнал. - 2015. - № 8. - С. 72-76.
91. Мороз, П. В. Гуморальные и цитокиновые механизмы изменений врожденного иммунитета ротовой полости при сочетанном поражении эндодонта и пародонта / П. В. Мороз, А. С. Ломова, М. Г. Курбатов // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 6. - С. 70.
92. Мороз, П. В. Неспецифические факторы резистентности ротовой полости при сочетанном поражении эндодонта и пародонта / П. В. Мороз // Аллергология и иммунология. - 2016. - № 1. - С. 62.
93. Мороз, П. В. Эндопародонтальный синдром: анатомические предпосылки развития, этиология, классификация и тактика лечения / П. В. Мороз // Институт стоматологии. – 2014. - № 2. - С. 91-93.
94. Мороз, П. В. Эффективность эндодонтического лечения у больных с эндодонто-пародонтальными очагами инфекции / П. В. Мороз // Российская стоматология. - 2014. - № 1. - С. 37-41.
95. Москаленко, А. Н. Комбинированные эндопародонтальные поражения при развитии заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / А. Н. Москаленко // Современная стоматология. - 2014. - № 2. - С. 34.
96. Москвин, С. В. Основы лазерной терапии / С.В. Москвин. - М.; Тверь: ООО "Изд-во "Триада", 2016. - Т. 1. - 896 с.
97. Московский, А. В. Морфофункциональная характеристика пульпы зуба и оценка иммунного статуса при кариесе, его осложнениях и заболеваниях пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.25 / Московский Александр Владимирович. - Саранск, 2009. - 37 с.
98. Николаева, Е. Н. Пародонтопатогенные бактерии - индикаторы риска возникновения и развития пародонтита / Е. Н. Николаева, В. Н. Царев, Е. В. Ипполитов // Стоматология для всех. - 2011. - № 3-1. - С. 4-9; № 4-2. - С. 4-8.

99. Новикова, А. Применение диодных лазеров в стоматологии на примере KaVo GENTL Eray 980 / А. Новикова // Инновационная стоматология (пилотный выпуск - Лазеры). - 2010. - № 1. - С. 68-71.
100. Овруцкий, Г. Д. Хронический одонтогенный очаг / Г. Д. Овруцкий. - М.: Медицина, 1993. - 144 с.
101. Окулич, В. К. Роль микробных биоплёнок в патогенезе инфекционных процессов на современном этапе / В. К. Окулич, Ф. В. Плотников, А. А. Кабанова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2012. - № 4. - С. 70-82.
102. Пашкова, Г.С. Особенности микрофлоры полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Г. С. Пашкова, Д. Т. Галиева, К. Е. Исаджанян // Лечение и профилактика. - 2013. - № 4. - С. 74-80.
103. Полонейчик, Н. М. Применение лазера при эндодонтическом лечении зубов / Н. М. Полонейчик, Т. Н. Манак, Г. Г. Чистякова // Стоматологический журнал. - 2009. - № 4. - С. 367-370.
104. Полушина, Л. Г. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при пародонтите / Л. Г. Полушина, Е. Н. Светлакова, Ю. В. Мандра // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19, № 6. - С. 803-806.
105. Применение диодного лазера для коррекции контура десны в ортопедической стоматологии / Д. В. Проскурдин, С. И. Старосветский, М. А. Звигинцев, М. В. Куприянов // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - № 4. - С. 97-101
106. Прохончуков, А.А. Лечение заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта с применением лазерного и магнито-лазерного излучений / А. А. Прохончуков, Л. А. Жижина, М. Л. Григорьянц // Пародонтология. - 2008. - № 4. - С. 36-42.
107. Разина, И. Н. Комплексное использование лазерных технологий при различной концентрации эпителиально интегрированной микробиоты в тканях пародонта пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / И. Н.

Разина, М. Г. Чеснокова, В. Б. Недосеко // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 4. - С. 274.

108. Разина, И.Н. Лазерные технологии при лечении хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с *Candidasp.* Опыт клинического применения / И. Н. Разина, О. А. Чепуркова, М. Г. Чеснокова // Пародонтология. - 2013. - № 1. - С. 24-30.

109. Родькина, Т.В. Применение современных высокоэнергетических лазеров в детской хирургической стоматологии / Т. В. Родькина // Dental Forum. - 2012. - № 3. - С. 85-86.

110. Рот, Ф. Лечение обширного сочетанного поражения пульпы и пародонта / Ф. Рот // Dental IQ. - 2011. - Т. 30. - С. 83-91.

111. Самаркина, М. Н. Применение лазерных технологий в стоматологической практике / М. Н. Самаркина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2016. - Т. 5, № 12. - С. 1739.

112. Самохина, В. И. Сравнительная характеристика микробной колонизации апикальной части корня зуба, находящегося в состоянии хронического воспаления / В. И. Самохина, О. В. Мацкиева, В. Д. Ландинова // Эндодонтия Today. - 2015. - № 4. - С. 47-50.

113. Силиин, А.В. Диагностика и планирование лечения эндо-пародонтальных поражений / А. В. Силин, Н. Е. Абрамова, Е. В. Леонова // Пародонтология. - 2015. - № 3. - С. 74-80.

114. Соловьева, Ж. В. Анализ микрофлоры корневого канала при эндодонтической патологии по результатам первичного обследования пациентов / Ж. В. Соловьева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. - № 2. - С. 167-172.

115. Соловьева, Т. И. Диодные лазеры в медицинской практике / Т. И. Соловьева, И. А. Аполихина // Инновации на основе информационных и коммуникационных технологий. - 2014. - № 1. - С. 628-631.

116. Сорокина, Н. В. Эндо-пародонтальные поражения: интегральный подход к диагностике и лечению / Н. В. Сорокина, Л. М. Цепов // Пародонтология. - 2006. - № 2. - С. 17-21.
117. Тарасенко, С. В. Лечение пациентов с периапикальными поражениями с помощью высокоинтенсивных лазеров и денального микроскопа / С. В. Тарасенко, Р. Р. Пиямов // Медицинский альманах. - 2015. - № 3. - С. 186-190.
118. Тарасенко, С. В. Применение диодного лазера в хирургической стоматологии / С. В. Тарасенко, Е. А. Морозова // Лечение и профилактика. - 2016. - № 2. - С. 98-103.
119. Триголос, Н.Н. Состояние иммунологической реактивности и вегетативной регуляции у больных с хроническим верхушечным периодонтитом / Н. Н. Триголос, И. В. Фирсова, Ю. А. Македонова // Эндодонтия Today. - 2015. - № 3. - С. 25-27.
120. Тугарина, Ю. А. Клиническая эффективность диодного лазера в комплексном лечении болезней пародонта и заболеваний слизистой оболочки полости рта / Ю. А. Тугарина, Б-Ж. А. Будаев // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сб. ст. межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 95-летию стоматологической службы Республики Саха (Якутия). - Якутск, 2015. - С. 113-118.
121. Тюменева, А. Р. Лазерная хирургия в стоматологии / А. Р. Тюменева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2015. - Т. 5, № 11. - С. 1320.
122. Уварова, Л. В. Микробный фактор в этиологии заболеваний пародонта / Л. В. Уварова, Т. М. Еловикова, Л. Г. Боронина // Профилактика и лечение заболеваний пародонта. Проблемы стоматологии и их решения с помощью современных технологий: матер. Всерос. конгр. - Екатеринбург, 2008. - С. 34-36.
123. Фазылова, Ю. В. Применение диодных лазеров при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Ю. В. Фазылова, И. Т. Мусин // Молодой ученый. - 2016. - № 2. - С. 402-406.

- 124 .Хамитова, Н. Х. Клиника, диагностика и лечение заболеваний пародонта в детском возрасте / Н. Х. Хамитова, Е. В. Мамаева. - Казань: Мед. литература, 2009. - С.121-122.
125. Хулаев, И.В. Роль микроорганизмов в развитии осложнений кариеса / И. В. Хулаев, А. М. Сижажева, М. Б. Малаева // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 2. - С. 103.
126. Хурхуров, Б.Р. Влияние лазерного излучения на состояние местного иммунитета в полости рта у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Б. Р. Хурхуров, З. И Савченко, И. В. Тарасенко // Лазерная медицина. - 2013. - № 2. - С. 11-15.
127. Царев, В. Н. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта / В. Н. Царев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 581 с.
128. Царев, В.Н. Микробный пейзаж содержимого пародонтальных карманов и корневых каналов у пациентов с эндодонто-пародонтальными поражениями IV класса / В. Н. Царев, В. Г. Атрушкевич, Д. Т. Галиева // Пародонтология. - 2016. - № 1. - С. 13-17.
129. Ченцова, Д. А. Лазерные методы препарирования зубов / Д. А. Ченцова // Международный студенческий научный вестник. - 2016. - № 6. - С. 7.
130. Чечун, Н. В. Современные аспекты препарирования в терапевтической стоматологии / Н. В. Чечун, О.В. Сысоева, О.В. Бондаренко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 4. - С. 127-130.
131. Чунихин, А. А. Клиническая оценка эффективности применения диодного лазера при эндодонтическом лечении хронических форм пульпитов / А. А. Чунихин, А. В. Митронин // Эндодонтия Today. - 2010. - № 2. - С. 15-20.
- 132 .Шарипов, Х. С. Структурный анализ эндопародонтальных осложнений зубов, являющихся опорами ортопедических конструкций / Х. С. Шарипов, Ш. Ф. Джураева // Вестник Авиценны. - 2012. - № 3. - С. 97-101.
133. Шемонаев, В.И. Опыт клинического применения диодного лазера на этапах стоматологического лечения / В. И. Шемонаев, Т. Н. Климова, Д. В. Михальченко // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 3. - С. 487.

134. Шидакова, А. У. Преимущества лазерного препарирования в стоматологии / А. У. Шидакова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2015. - Т. 5, № 11. - С. 1322.
135. Шугайлов, А. И. Лазеры в стоматологии / А. И. Шугайлов, А. А. Максименко // Медицинский бизнес. - 2009. - № 7. - С. 34-35.
136. Шугайлов, А. И. Перспективы развития лазерных технологий для диагностики и лечения стоматологических заболеваний / А.И. Шугайлов // Инновационная стоматология (пилотный выпуск - Лазеры). - 2010. - № 1. - С. 72-80.
137. Щербакова, Д.С. Действие антисептиков на бактериальные биопленки у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Д. С. Щербакова, Д. В. Левкович, Л. Ю. Орехова // Пародонтология. - 2011. - № 4. - С. 65-69.
138. Юдина, Н. А. Новые возможности диагностики и контроля микробного фактора в периодонтологии / Н. А. Юдина // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2019. - № 1. - С. 9-19.
139. Afkhami, F. Entrococcus faecalis Elimination in Root Canals Using Silver Nanoparticles, Photodynamic Therapy, Diode Laser, or Laser-activated Nanoparticles: An In Vitro Study / F. Afkhami, S. Akbari. N. Chiniforush // J. Endod. - 2017. - Vol. 43, N 2. - P. 279-282.
140. Aksel, H. A case series associated with different kinds of endo-perio lesions / H. Aksel, A. Serper // J. Clin. Exp. Dent. - 2014. - Vol. 6, N 1. - P. 91-95.
141. Akshata, K. R. Thesis, antithesis, and 13.Asynthesis in periodontal and systemic link / K. R. Akshata, V. Ranganath, A. S. Nichani // J. Indian. Periodontol. - 2012. - Vol. 16, N 2. - P. 168-173.
142. Al-Fouzan, K. S. A new classification of endodontic-periodontal lesions / K. S. Al-Fouzan // Int. J. Dent. - 2014. - Vol. 2014. - Article ID 919173.
143. Al-Hezaimi, K. A hybrid approach to direct pulp capping by using emdogain with a capping material / K. Al-Hezaimi, B. A. Al-Tayar, Y. Bajuaifer // J. Endodontics. - 2011. - N 37. - P. 667-672.

144. Alzoman, H. A. Effect of gallium aluminium arsenide diode laser therapy on *Porphyromonas gingivalis* in chronic periodontitis: a randomized controlled trial / H. A. Alzoman, H. M. Diab // *Int. J. Dent. Hyg.* - 2016. - N 4. - P. 261-288.
145. Annaji, S. Efficacy of Photodynamic Therapy and Lasers as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Aggressive Periodontitis - A Clinical and Microbiologic Short Term Study / S. Annaji, I. Sarkar, P. Rajan // *J. Clin. Diagn. Res.* - 2016. - Vol. 10, N 2. - P. 8-12.
146. Anuradha, B. R. Application of 810-nm diode laser in the management of peripheral ossifying fibroma / B. R Anuradha, S. Penumarty, C. R. Charan // *J. Indian. Soc. Periodontol.* - 2015. - Vol. 19, N 2. - P. 224-226.
147. Balasubramaniam, A.S. Short-term effects of nonsurgical periodontal treatment with and without use of diode laser (980 nm) on serum levels of reactive oxygen metabolites and clinical periodontal parameters in patients with chronic periodontitis: a randomized controlled trial / A. S. Balasubramaniam, L. J. Thomas, T. Ramakrishnan // *Quintessence Int.* - 2014. - Vol. 45, N 3. - P. 193-201.
148. Beltes, C. Antimicrobial photodynamic therapy using Indocyanine green and near-infrared diode laser in reducing *Enterococcus faecalis* / C. Beltes, H. Sakkas, N. Economides // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* - 2017. - Vol. 17, N 3. - P. 5-8.
149. Beltes, C. Evaluation of Antimicrobial Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green and Near-Infrared Diode Laser Against *Enterococcus faecalis* in Infected Human Root Canals / C. Beltes, N. Economides, H. Sakkas // *Photomed. Laser. Surg.* - 2017. - Vol. 35, N 5. - P. 264-269.
150. Betsy, J. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial / J. Betsy, C. S. Prasanth, K. V. Baiju // *J. Clin. Periodontol.* - 2014. - Vol. 41, N 6. - P. 573-581.
151. Bozkurt, S. B. Biostimulation with diode laser positively regulates cementoblast functions, in vitro / S. B. Bozkurt, E. E Hakki, S. A. Kayis // *Lasers. Med. Sci.* - 2017. - Vol. 22, N 3. - P. 911- 919.
152. Burke, B. Perceptions of soft tissue laser use in orthodontics / B. Burke, A. M. Hamdan, E. Tufekci // *Angle. Orthod.* - 2012. - Vol. 82, N 1. - P. 75-83.

153. Calderen, S. Short-term clinical and osteoimmunological effects of scaling and rootplaning complemented by simple or repeated laser phototherapy in chronic periodontitis / S. Calderen, J. A. García-Núñez, C. Gómez // *Lasers. Med. Sci.* - 2013. - Vol. 28, N 1. - P. 157-166.
154. Campos, G. N. The adjunctive effect of photodynamic therapy for residual pockets in single-rooted teeth: a randomized controlled clinical trial / G. N. Campos, S. P. Pimentel, F.V. Ribeiro // *Lasers. Med. Sci.* - 2013. - Vol. 28, N 1. - P. 317-324.
155. Cappuyns, I. Treatment of residual pockets with photodynamic therapy, diode laser, or deep scaling. A randomized, split-mouth controlled clinical trial / I. Cappuyns, N. Cionca, P. Wick // *Lasers. Med. Sci.* - 2012. - Vol. 27, N 5. - P. 979-986.
156. Caprioglio, C. Lasers in dental traumatology and low level laser therapy (LLLT) / C. Caprioglio, G. Olivi, M. D. Genovese // *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* - 2011. - Vol. 12 (2). - P. 79-84.
157. Cardoso, F. G. Investigation of bacterial contents from persistent endodontic infection and evaluation of their inflammatory potential / F. G. Cardoso, A. Chung, F.C. Martinho // *Braz. Dent. J.* - 2016. - Vol. 27, N 4. - P. 412-418.
158. Chalmers, N. I. Pulp and plaque microbiotas of children with severe early childhood caries / N. I. Chalmers, K. Oh, C. V. Hughes // *J. Oral. Microbiology.* - 2015. - Vol. 44, N 5. - P. 485-497.
159. Chang, P. C. Irradiation by light-emitting diode light as an adjunct to facilitate healing of experimental periodontitis in vivo / P. C. Chang, L.Y. Chien, Y. Ye // *J. Periodontal. Res.* - 2013. - Vol. 48, N 2. - P. 135-143.
160. Chebotar, I. V. Antimicrobial resistance of biofilms bacteria / I. V. Chebotar, A. N. Maynsky, E. D. Konchackova // *Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother.* - 2012. - Vol. 14, N 1. - P. 51-58.
161. Cobb, C. M. Diode laser offers minimal benefit for periodontal therapy / C. M. Cobb, M. S. Blue, N. E. Beaini // *Compend. Contin. Educ. Dent.* - 2012. - Vol. 33, N 4. - P. 67-73.



162. Cobb, C. M. Is there clinical benefit from using a diode or Nd: YAG Laser in the treatment of periodontitis? / C. M. Cobb // *J. Periodontol.* - 2016. - Vol. 14, N 5. - P. 1-18.
163. Dani, N. H. Periodontal management of non healing endodontic lesion / N. H. Dani, S. A. Saquib // *IJDA.* - 2011. - Vol. 3, N 1. - P. 433-437.
164. Dansie, C. O. Training and use of lasers in postgraduate orthodontic programs in the United States and Canada / C. O. Dansie, J. H. Park, I. R. Makin // *J. Dent. Educ.* - 2013. - Vol. 77, N 6. - P. 773-781.
165. De Freitas, M. T. Effect of photodynamic antimicrobial chemotherapy on mono and multi-species cariogenic biofilms: a literature review / M. T. de Freitas, T.T., Soares, M. G. B Aragão // *Photomed. Laser. Surg.* - 2017. - Vol. 35, N 5. - P. 239-245.
166. De Micheli, G. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial / G. de Micheli, A. K. de Andrade, V.T. Alves // *Lasers. Med. Sci.* - 2011. - Vol. 26, N 1. - P. 43-48.
167. De Oliveira, R.R. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results / R. R. de Oliveira, H. O. Schwartz-Filho, A. B. Novaes // *J. Periodontol.* - 2009. - Vol. 80, N 1. - P. 98-105.
168. De Oliveira, R.R. The effect of a single episode of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of experimental periodontitis. Microbiological profile and cytokine pattern in the dog mandible / R. R. de Oliveira, A. B. Novaes, G. P. Garlet // *Lasers. Med. Sci.* - 2011. - Vol. 26, N 3. - P. 359-367.
169. Decker, E. M. Improvement of antibacterial efficacy through synergistic effect in photodynamic therapy based on thiazinium chromophores against planktonic and biofilm-associated periodonto pathogens / E. M. Decker, V. Bartha, C. von Ohle // *Photomed. Laser. Surg.* - 2017. - Vol. 35, N 4. – P. 195-205.
170. Dhingra, K. Effect of 980-nm diode laser-aided circumferential supracrestal fiberotomy on fluorosed root surfaces / K. Dhingra, K. L. Vandana, P.V. Girish // *Angle. Orthod.* - 2013. - Vol. 83, N 3. - P. 425-430.

171. Ding, X. W. ABCG2: a potential marker of stem cells and novel target in stem cell and cancer therapy / X.W. Ding, J. H. Wu, C.P. Jiang // *Life. Sci.* - 2010. - Vol. 86. - P. 631-637.
172. Dominguez, A. IL-1beta, TNF-alpha, total antioxidative status and microbiological findings in chronic periodontitis treated with fluorescence-controlled Er: YAG laser radiation / A. Domínguez, C. Gómez, A. I. García-Kass // *Lasers. Surg. Med.* - 2010. - Vol. 42, N 1. - P. 24-31.
173. Dukić, W. Clinical effectiveness of diode laser therapy asana djunctton on-surgical periodontal treatment: a randomized clinical study / W. Dukić, I. Bago, A. Aurer // *J. Periodontol.* - 2013. - Vol. 84, N 8. - P. 1111-1117.
174. Euzebio Alves, V.T. Clinical and microbiological evaluation of highintensity diode laser adjutant to non-surgical periodontal treatment : a 6-monthclinical trial / V. T. Euzebio Alves, A. K. de Andrade, J. M. Toaliar // *Clin. Oral. Investig.* - 2013. - Vol. 17, N 1. - P. 87-95.
175. Falkenstein, F. Analysis of laser transmission and thermal effects on the inner root surface during periodontal treatment with a 940-nm diode laser in an in vitro pocket model / F. Falkenstein, N. Gutknecht, R. Franzen // *J. Biomed. Opt.* - 2014. - Vol. 19, N 12. - P. 128-202.
176. Fekrazad, R. Pyogenic granuloma: surgical treatment with Er: YAG laser / R. Fekrazad, H. Nokhbatolfoghahaei, F. Khoei // *J. Laser. Med. Sci.* - 2014. - Vol. 5, N 4. - P. 199-205.
177. Feng, X. TNF- $\alpha$  triggers osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells via the TNF-  $\alpha$  B signalling pathway / X. Feng, G. Feng, J. Xing // *Cell. Biol. Int.* - 2013. - Vol. 37, N 12. - P. 1267-1275.
178. Fujii, R. An endodontic-periodontal lesion with primary periodontal diseases: a case report on its bacterial profile / R. Fujii, T. Muramatsu, Y. Yamaguch // *Bull. Tokyo. Dent. Coll.* - 2014. - Vol. 55, N 1. - P. 33.
179. Gandhi, A. Endodontic-periodontal management of two rooted maxillary lateral incisor associated with complex radicular lingual groove by using spiral computed

- tomography as a diagnostic aid: a case report / A. Gandhi, A. Kathuria, T. Gandhi // *Int. Endod. J.* - 2011. - Vol. 44, N 6. - P. 574-582.
180. Giannelli, M. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial / M. Giannelli, L. Formigli, L. Lorenzini // *J. Clin. Periodontol.* - 2012. - Vol. 39, N 10. - P. 962-970.
181. Giannelli, M. Comparative evaluation of photo ablative efficacy of erbium: yttrium-aluminium-garnet and diode laser for the treatment of gingival hyper pigmentation. A randomized split-mouth clinical trial / M. Giannelli, L. Formigli, D. Bani // *J. Periodontol.* - 2014. - Vol. 85, N 4. - P. 554-561.
182. Giannelli, M. Comparative evaluation of the effects of different photoablative laser irradiation protocols on the gingiva of periodontopathic patients / M. Giannelli, D. Bani, C. Viti // *Photomed. Laser. Surg.* - 2012. - Vol. 30, N 4. - P. 222-230.
183. Giannopoulou, C. Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute-phase prote in levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets / C. Giannopoulou, I. Cappuyns, J. Cancela // *J. Periodontol.* - 2012. - Vol. 83, N 8. - P. 1018-1027.
184. Gokhale, S. R. A comparative evaluation of the efficacy of diode laser as an adjunct to mechanical debridement versus conventional mechanical debridement in periodontal flap surgery: a clinical and microbiological study / S. R. Gokhale, A. M. Padhye, G. Byakod // *Photomed. Laser. Surg.* - 2012. - Vol. 30, N 10. - P. 598-603.
185. Goldstep, F. Diode lasers for periodontal treatment: The story continues / F. Goldstep, G. Freedman // *Laser.* - 2011. - N 3. - P. 18-23.
186. Gomes, M. S. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis / M. S. Gomes, T. C. Blattner, M. Sant'Ana Filho // *J. Endod.* - 2013. - Vol. 39, N 10. - P. 1205-1217.
187. Gracco, A. Soft tissue laser in orthodontics / A. Gracco, S. Tracey, L. Lombardo // *Prog. Orthod.* - 2011. - Vol. 12, N 1. - P. 66-72.

188. Graves, D. T. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions / D. T. Graves, T. Oates, G. P. Garlet // *J. Oral. Microbiology.* - 2011. -N 3. - P. 1-15.
189. Gupta, S. Effect of time lapse between endodontic and periodontal therapies on the healing of concurrent endodontic-periodontal lesions without communication: a prospective randomized clinical trial / S. Gupta, S. Tewari, S. Mittal // *J. Endod.* - 2015. - Vol. 41, N 6. - P. 785-790.
190. Hajishengallis, E. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults / E. Hajishengallis, G. Hajishengallis // *J. Dent. Res.* - 2014. - Vol. 93, N 3. - P. 231-237.
191. He, W. L. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of low-level laser therapy in the management of complication after mandibular third molar surgery / W. L. He, F.Y. Yu, C.J. Li // *Lasers. Med. Sci.* - 2014. - Vol. 30, N 6. - P. 1779-1788.
192. Heasman, P. A. An endodontic conundrum: the association between pulpal infection and periodontal diseases / P. A. Heasman // *Br. Dent. J.* - 2014. - Vol. 216, N 6. - P. 275-279.
193. Heaton, B. Causal theory and the etiology of periodontal diseases / B. Heaton, T. Dietrich // *Periodontol.* - 2012. - Vol. 58, N 1. - P. 26-36.
194. Hegde, M. N. Lasers in management of endo-perio lesion - a case report / M. N. Hegde, N. D. Hegde, S.C. Nagesh // *AOSR.* - 2011. - Vol. 1, N 4. - P. 215-218.
195. Hoedke, D. Effect of photodynamic therapy in combination with various irrigation protocols on an endodontic multispecies biofilm ex vivo / D. Hoedke, C. Enseleit, D. Gruner // *Int. Endod. J.* - 2017. - Vol. 9, N 3. [Epub ahead of print].
196. Ize-Iyamu, I.N. Comparing the 810 nm diode laser with conventional surgery in orthodontic soft tissue procedures / I. N. Ize-Iyamu, B. D. Saheeb, B. E. Edetanlen // *Ghana Med. J.* - 2013. - Vol. 47, N 3. - P. 107-111.
197. Jagannathan, R. Comparison of the proportion of non-classic (CD14+CD16+) monocytes/macrophages in peripheral blood and gingiva of healthy individuals and patients with chronic periodontitis / R. Jagannathan, V. Lavu, S. R. Rao // *J. Periodontol.* - 2014. - Vol. 85, N 6. - P. 852-858.

198. Jakobsen, T. H. Qualitative and quantitative determination of quorum sensing inhibition in vitro. Quorum sensing: methods and protocols / T. H. Jakobsen, M. van Gennip, L. D. Christensen // *Meth. Mol. Biol.* - 2011. - Vol. 692. - P. 253-263.
199. Jivoinovici, R. Endo-periodontal lesion-endodontic approach / R. Jivoinovici, I. Suci, B. Dimitriu // *J. Med. Life.* - 2014. - Vol. 7, N 4. - P. 542-544.
200. Kambale, S. A sequential approach in treatment of endo-perio lesion a case report / S. Kambale, N. Aspilli, A. Munavalli // *J. Clin. Diagn. Res.* - 2014. - Vol. 8, N 8. - P. 22-24.
201. Kamma, J. J. The effect of diode laser (980 nm) treatment on aggressive periodontitis: evaluation of microbial and clinical parameters / J. J. Kamma, V. G. Vasdekis, G. E. Romanos // *Photomed. Laser. Surg.* - 2009. - Vol. 27, N 1. - P. 11-19.
202. Khalid, S. New classification of endodontic-periodontal lesions / S. Khalid, A. Al-Fouzan // *Int. J. Dentistry.* - 2014. - Vol. 7. - P. 89-93.
203. Kovac, J. Histopathology and etiopathogenesis of chronic apical periodontitis-periapical granuloma / J. Kovac, D. Kovac // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* - 2011. - Vol. 60, N 2. - P. 77-86.
204. Kundu, D. Aggressive periodontitis: a clinico-hematological appraisal / D. Kundu, P. Bandyopadhyay, V. Nair // *J. Indian Soc. Periodontol.* - 2014. - Vol. 18, N 2. - P. 166-171.
205. Kurtzman, G. M. Evolution of comprehensive care. Part 3. Periodontal treatment continues to evolve / G. M. Kurtzman, M. K. Hughes // *Dent. Today.* - 2015. - Vol. 34, N 5. - P. 94-97.
206. Kusek, E. R. Five-year retrospective study of laser-assisted periodontal therapy / E. R. Kusek, A. J. Kusek, E. A. Kusek // *Gen. Dent.* - 2012. - Vol. 60, N 6. - P. 540-543.
207. Kwong, W. J. Using a nanohybrid composite and diode laser to achieve minimallyinvasive esthetic anterior restorations / W. J. Kwong // *Compend. Contin. Educ. Dent.* - 2011. - Vol. 32, N 2. - P. 52-56.
208. Lee, H.J. Quantification of subgingival bacterial pathogens at different stages of periodontal diseases / H.J. Lee, J.K. Kim, J.Y. Cho // *Curr. Microbiol.* - 2012. - Vol. 65, N 1. - P. 22-27.

209. Li, Y. The clinical study on the use of diode laser irradiation in the treatment of periodontal-endodontic combined lesions / Y. Li, X. Wang, J. Xu // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* - 2012. - Vol. 30, N 2. - P. 161-164.
210. Lin, L. M. Repair and regeneration in endodontics / L. M. Lin, P. A. Rosenberg // *Int. Endod. J.* - 2011. - Vol. 44, N 10. - P. 889-906.
211. Lopez, T. C. Bioactive glass plus laser phototherapy as promise candidates for dentine hypersensitivity treatment / T. C. Lopez, I. M. Diniz, L.S. Ferreira Marques // *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.* - 2017. - Vol. 105, N 1. - P. 107-116.
212. Low, S. B. Laser technology to manage periodontal disease: a valid concept? / S. B. Low, A. Mott // *J. Evid. Based. Dent. Pract.* - 2014. - Vol. 14 (Suppl.). - P. 154-159.
213. Lukić, A. Comparative immunohistochemical and quantitative analysis of inflammatory cells in symptomatic and asymptomatic chronic periapical lesions / A. Lukić, V. Danilović, R. Petrović // *Vojnosanit. Pregl.* - 2008. - Vol. 65, N 6. - P. 435-440.
214. Manjunath, B. C. Periodontal infections: a risk factor for various systemic diseases / B. C. Manjunath, K. Praveen, B. R. Chandrashekar // *Natl. Med. J. India.* - 2011. - Vol. 24, N 4. - P. 214-219.
215. Moazami, F. Success rate of nonsurgical endodontic treatment of nonvital teeth with variable periradicular lesions / F. Moazami, S. Sahebi, F. Sobhnamayan // *Iran. Endodontic. J.* - 2011. - Vol. 6, N 3. - P. 119-124.
216. Mueller, C. How to diagnose and treat periodontal endodontic lesions? / C. Mueller, G. M. Bordin, T. T. Pereira // *Printed version.* - 2012. - Vol. 9, N 4. - P. 427-433.
217. Nadig, P. P. Palato-radicular groove: a rare entity in maxillary central incisor leading to endo-perio lesion / P. P. Nadig, I. S. Agrawal, V.S. Agrawal // *J. Clin. Diagn. Res.* - 2016. - Vol. 10, N 8. - P. 14-15.
218. Narang, S. A sequential approach in treatment of perio-endo lesion / S. Narang, A. Narang, R. Gupta // *J. Indian. Soc. Periodontol.* - 2011. - Vol. 15, N 2. - P. 77-180.

219. Narita, M. Antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from periapical periodontitis lesions / M. Narita, T. Shibahara, N. Takano // *Bull. Tokyo. Dent. Coll.* - 2016. - Vol. 57, N 3. - P. 133-142.
220. Nishimura, F. Periodontal disease / F. Nishimura, M. Iwashita, A. Yamashita // *Nihon. Rinsho.* - 2012. - Vol. 70, Suppl. 5. - P. 499-502.
221. Nogueira, R. D. Evaluation of Surface Roughness and Bacterial Adhesion on Tooth Enamel Irradiated With High Intensity Lasers / R. D. Nogueira, C. B. Silva, C. P. Lepri // *Braz. Dent. J.* - 2017. - Vol. 28, N 1. - P. 24-29.
222. Ozgursoy, O. B. Cost-effective and safe dental protection for trans oral laser microsurgery / O. B. Ozgursoy, C. Garvey // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 2010. - Vol. 39, N 3. - P. 16-17.
223. Peeran, S. W. Endo-perio lesions / S. W. Peeran, M. Thiruneervannan, K. A. Abdalla // *Int. J. Sci. Technol. Res.* - 2013. - Vol. 2, N 5. - P. 268-274.
224. Pereira, C. A. Susceptibility of *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus mutans* biofilms to photodynamic inactivation: an in vitro study / C. A. Pereira, R. L. Romeiro, A. C. Costa // *Lasers. Med. Sci.* - 2011. - Vol. 26, N 3. - P. 341-348.
225. Persoon, I. F. The mycobiome of root canal infections is correlated to the bacteriome / I. F. Persoon, M. J. Buijs, A. R. Özok // *Clin. Oral. Investig.* - 2017. - Vol. 21, N 5. - P. 1871-1881.
226. Pesevska, S. Effect of laser on TNF-alpha expression in inflamed human gingival tissue / S. Pesevska, M. Nakova, I. Gjorgoski // *Lasers. Med. Sci.* - 2012. - Vol. 27, N 2. - P. 377-381.
227. Pourhajibagher, M. Effects of sub-lethal doses of photo-activated disinfection against *Porphyromonas gingivalis* for pharmaceutical treatment of periodontal-endodontic lesions / M. Pourhajibagher, N. Chiniforush, R. Raoofian // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* - 2016. - Vol. 16, N 12. P. 50-53.
228. Pourhajibagher, M. Photo-activated disinfection based on indocyanine green against cell viability and biofilm formation of *Porphyromonas gingivalis* / M.

- Pourhajibagher, N. Chiniforush, R. Ghorbanzadeh // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* - 2017. - Vol. 17, N 3. - P. 61-64.
229. Pourhajibagher, M. The evaluation of cultivable microbiota profile in patients with secondary endodontic infection before and after photo-activated disinfection / M. Pourhajibagher, R. Ghorbanzadeh, S. Parker // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* - 2017. - N 18. - P. 198-203.
230. Preshaw, P. M. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship / P. M. Preshaw, A. L. Alba, D. Herrer // *Diabetologia.* - 2012. - Vol. 55, N 1. - P. 21-31.
231. Raichur, P. S. Comparative evaluation of diode laser, stannous fluoride gel, and potassium nitrate gel in the treatment of dentinal hypersensitivity / P. S. Raichur, S. B. Setty, S. L. Thakur // *Gen. Dent.* - 2013. - Vol. 61, N 3. - P. 66-71.
232. Romanos, G. E. Photodynamic therapy in periodontal therapy: microbiological observations from a private practice / G. E. Romanos, B. Brink // *Gen. Dent.* - 2010. - Vol. 58, N 2. - P. 68-73.
233. Roncati, M. A Systematic review of the adjunctive use of diode and Nd: YAG lasers for non surgical periodontal instrumentation / M. Roncati, A. Gariffo // *Photomed. Laser. Surg.* - 2014. - Vol. 32, N 4. - P. 186-197.
234. Roncati, M. Three Years of a Nonsurgical Periodontal Treatment Protocol to Observe Clinical Outcomes in  $\geq$  6-mm Pockets: A Retrospective Case Series / M. Roncati, A. Gariffo // *Int. J. Periodont. Restorative. Dent.* - 2016. - Vol. 36, N 2. - P. 189-197.
235. Rotstein, I. The endo-perio lesion: a critical appraisal of the diseases condition / I. Rotstein, J. H. Simon // *Endodont. Topics.* - 2006. - N 13. P. 34-56.
236. Sabeti, M. Significance of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in inducing cytokine expression in periapical lesions / M. Sabeti, V. Kermani, S. Sabeti // *J. Endod.* - 2012. - Vol. 38, N 1. - P. 47-50.
237. Saglam, M. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial / M. Saglam, A. Kantarci, N. Dundar // *Lasers. Med. Sci.* - 2014. - Vol. 29, N 1. - P. 37-46.



238. Schulte- Lünzum, R. The Impact of a 940?nm Diode Laser with Radial Firing Tip and Bare End Fiber Tip on Enterococcus faecalis in the Root Canal Wall Dentin of Bovine Teeth: An In Vitro Study / R. Schulte-Lünzum, N. Gutknecht, G. Conrads // Photomed. Laser. Surg. - 2017. - Vol. 35, N 7. - P. 357-363.
239. Sgolastra, F. Effectiveness of diode laser as adjunctive therapy to scaling root planning in the treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis / F. Sgolastra, M. Severino, R. Gatto // Lasers. Med. Sci. - 2013. - Vol. 28, N 5. - P. 1393-1402.
240. Sharma, R. Endodontic-periodontal microsurgery for combined endodontic-periodontal lesions: An overview / R. Sharma, V. Hegde, M. Siddharth // J. Conserv. Dent. - 2014. - Vol. 17, N 6. - P. 510-516.
241. Shenoy, N. Endo-perio lesions: Diagnosis and clinical considerations / N. Shenoy, A. Shenoy // Indian. J. Dent. Res. - 2010. - Vol. 21. - P. 579-585.
242. Shukla, P. The periodontal endodontic controversies: a review / P. Shukla, N. Poonia, M. Chadha // J. Ind. Dent. Assoc. - 2010. - Vol. 12. - P. 593-594.
243. Singh, P. Endo-perio dilemma: a brief review / P. Singh // Dent. Res. J. (Isfahan). - 2011. - Vol. 8, N 1. - P. 39-47.
244. Sirak, S. V. Prevention of complications in patients suffering from pathological mandibular fractures due to bisphosphonate-associated osteonecroses / S. V. Sirak, E. V. Shchetinin // Res. J. Pharmaceut. Biol. Chem. Sci. - 2015. - Vol. 6, N 5. - P. 1678-1684.
245. Slot, D. E. The effect of the thermal diode laser (wavelength 808-980 nm) in non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis / D. E. Slot, K. H. Jorritsma, C. M. Cobb // J. Clin. Periodontol. - 2014. - Vol. 41, N 7. - P. 681-692.
246. Sobouti, F. Effects of laser-assisted cosmetics milelift gingivectomy on post operative bleeding and pain in fixed orthodontic patients: a controlled clinical trial / F. Sobouti, V. Rakhshan, N. Chiniforush // Prog. Orthod. - 2014. - Vol. 9, N 12. - P. 55-66.
247. Sunitha, R. V. The periodontal -endodontic continuum: A review / R. V. Sunitha, P. Emmadi, A. Namasivayam // J. Conserv. Dent. - 2008. - Vol. 11, N 2. - P. 54-62.

248. Suter, V. G. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review / V. G. Suter, S. Sjölund, M. M. Bornstein // *Lasers. Med. Sci.* - 2017. - Vol. 32, N 4. - P. 953-963.
249. Takuichi, S. Cultivable anaerobic microbiota of infected root canals / S. Takuichi, K. Yamaki, N. Ishida // *Int. J. Dentistry.* - 2012. - N 3. - P. 24-28.
250. Tatikonda, A. Evaluation of bacteriological profile in the apical root segment of the patients with primary apical periodontitis / A. Tatikonda, N. Sudheep, K.P. Biswas // *J. Contemp. Dent. Pract.* - 2017. - Vol. 18, N 1. - P. 44-48.
251. Theodoro, L. H. Effectiveness of the diode laser in the treatment of ligature-induced periodontitis in rats: a histopathological, histometric, and immunohistochemical study / L. H. Theodoro, R. C. Caiado, M. Longo // *Lasers. Med. Sci.* - 2015. - Vol. 30, N 4. - P. 1209-1218.
252. Trindade, A. C. Histopathological, microbiological, and radiographic analysis of antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of teeth with apical periodontitis: A study in rats' molars / A. C. Trindade, J. A. de Figueiredo, S. D. de Oliveira // *Photomed. Laser. Surg.* - 2017. - Vol. 35, N 7. - P. 364-371.
253. Ustun, K. Clinical and biochemical effects of 810 nm diode laser as an adjunct to periodontal therapy: a randomized split-mouth clinical trial / K. Ustun, K. Erciyas, U. Sezer // *Photomed. Laser. Surg.* - 2014. - Vol. 32, N 2. - P. 61-66.
254. Van As, G. The diode laser in dental hygiene - Part 1 (LBR) / G. Van As // *Dent. Today.* - 2011. - Vol. 30, N 3. - P. 152.
255. Vera, J. Management policy for patients suffering from endodonto-periodontic lysis of tissue / J. Vera, M. Trope, F. Barnett // *Клиническая стоматология.* - 2011. - № 3. - С. 4-6.
256. Wang, F. Fas (CD95) induces rapid, TLR4/IRAK4-dependent release of pro-inflammatory HMGB1 from macrophages / F. Wang, Z. Lu, M. Hawkes // *J. Inflamm.* - 2010. - Vol. 17, N 7. - P. 30.
257. Zare, D. Evaluation of the effects of diode (980nm) laser on gingival inflammation after surgical periodontal therapy / D. Zare, A. Haerian, R. Molla // *J. Lasers. Med. Sci.* - 2014. - Vol. 5, N 1. - P. 27-31.

258. Zeini Jahromi, N. Clinical evaluation of high and low-level laser treatment (CO<sub>2</sub> vs in Ga AlP diode laser) for recurrent aphthous stomatitis / N. Zeini Jahromi, J. Ghapanchi // J. Dent. (Shiraz). - 2017. - Vol. 18, N 1. - P. 17-23.
259. Zingale, J. Effectiveness of root planning with diode laser curettage for the treatment of periodontitis / J. Zingale, L. Harpenau // J. Calif. Dent. Assoc. - 2012. - Vol. 40, N 10. - P. 786-793.