

На правах рукописи

САБИТОВА РЕГИНА ИГОРЕВНА

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА У РАБОЧИХ
НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА**

14.01.14 – Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кабирова Миляуша Фаузиевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Шакиров Дамир Фаизович

Официальные оппоненты:

Макеева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), директор Института стоматологии им. Е.В. Боровского, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского.

Гилева Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится: « » _ 2021 г. в _ часов на заседании диссертационного совета Д208.006.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: [http:// www.bashgmu.ru/dissertatsij](http://www.bashgmu.ru/dissertatsij).

Автореферат разослан « » _ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Марат Мазгарович Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Нефтехимическое производство, входящее в крупнейший производственный комплекс современной отечественной химической промышленности (Валеев Т.К. и др., 2016; Рахматуллин Н.Р. и др., 2018), является наиболее устойчиво работающим сектором экономики Республики Башкортостан. Предприятия нефтехимического производства относят к классу максимального профессионального риска, поскольку имеется высокая вероятность воздействия ряда вредных и опасных производственных факторов на организм работающих (Каримова Л.М. и др., 2015). Среди широкого спектра токсичных соединений, используемых в технологических циклах нефтехимического производства, ведущая роль принадлежит углеводородам и их производным, к числу которых относятся хлорорганические вещества, оказывающие негативное влияние на функционирование многих органов и систем организма работающих. Органами-мишенями у работающих на нефтехимическом производстве нередко становятся органы и ткани полости рта, включая пародонтальный органо-тканевой комплекс (Березин В.А. и др., 2017).

Из всех заболеваний пародонта наиболее распространенной клинической формой заболевания является хронический пародонтит, выявляемый у 98-100% трудоспособного населения страны, нередко характеризующийся рецидивирующим течением, и, при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения, приводящий к развитию местных и системных осложнений и снижению качества жизни пациента (Лукиных Л.М., Круглова Н.В., 2015; Гилева О.С., 2018; Цепов Л.М. и др., 2019; Tonetti M.S. et al., 2015; Jepsen S. et al., 2017). Клиническая картина ранних стадий заболевания характеризуется маломанифестным, нередко латентным течением, что затрудняет своевременную диагностику (Аймадинова Н.К., 2015) и отдаляет начало адекватных лечебных и реабилитационных мероприятий (Янушевич О.О. и др., 2017). Несмотря на достигнутые успехи в лечении заболеваний пародонта, частота выявления пародонтальной патологии кардинально не меняется, и, по некоторым данным, (у лиц молодого трудоспособного возраста, пациентов с сочетанной, часто полиморбидной системной патологией, лиц, профессионально контактирующих с вредными производственными факторами и др.) – нарастает (Олецов Е.Е. и др., 2015; Орехова Л.Ю. и др., 2016). Сказанное подтверждает практическое значение углубленного анализа патогенетических механизмов развития патологии пародонта с учетом влияния различных (эндогенных, экзогенных, производственных и др.) факторов риска (Сафаров А.М. и др., 2015). Ключом к решению до конца нерешенной проблемы диагностики и лечения заболеваний пародонта у рабочих нефтехимического производства может стать изучение клинико-биохимических параллелей на молекулярном уровне, что позволит определять особенности

формирования ранних стадий патологий заболевания пародонта, ее прогрессирование в отсутствие своевременной патогенетической терапии и адекватной реабилитации, что предопределило актуальные направления настоящего исследования.

Дополнительный аспект актуальности проблемы создает складывающаяся в настоящее время для многих производственных предприятий неблагоприятная экономическая ситуация, затрудняющая поиск эффективных решений по сохранению стоматологического здоровья у рабочих отдельных промышленных предприятий. Специалисты медико-стоматологического профиля отмечают усложнение системной организации лечебно-профилактических мероприятий по снижению общей и стоматологической заболеваемости в условиях производства, проблемы выбора оптимальных, минимально затратных технологий диагностики, лечения и профилактики профессионально-обусловленной патологии, в том числе пародонтита, хотя за последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в совершенствовании технологий диагностики и лечения заболеваний пациентов с заболеваниями пародонта (Ковалева Л.С. и др., 2018). С учетом сохраняющейся высокой распространенности и недостаточной эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта, хронический пародонтит до настоящего времени остаётся одной из сложных и глобальных проблем современной стоматологии, имеющее серьезное медико-социальное значение для большинства стран мира (Янушевич О.О. и др., 2016; Könönen E. et al., 2019).

Степень разработанности темы исследования. Многочисленные междисциплинарные исследования, посвященные изучению тонких механизмов влияния профессионально вредных факторов различных промышленных производств, проводились в РФ активно во второй половине 20-го столетия и позволили в значительной степени снизить уровень профессионально обусловленной стоматологической заболеваемости у работающих на крупных промышленных производствах (Макеева И.М., Авдеенко О.Е., 2016; Березин В.А. и др., 2018). Акцент в большинстве работ был сделан на разработку и внедрение специфических лечебно-профилактических мероприятий по снижению заболеваемости твердых тканей зубов, слизистой оболочки полости в производственных условиях (Герасимова А.А., 2017; Минякина Г.Ф., 2017). Следует констатировать, что чаще вне поля исследований оказывались патогенетические аспекты формирования профессионально обусловленной патологии пародонта (Трофимчук А.А., 2018). Работы этого направления относительно малочисленны, не всегда подтверждены данными лабораторных исследований. Вместе с тем, комплексные клиничко-биохимические исследования последних лет (Галиуллина Э.Ф., Аверьянов С.В., 2016), отражающие возможность разработки и внедрения эффективных программ лечения заболеваний пародонта у рабочих различных отраслей промышленности, указывают на сохраняющуюся актуальность и

медико-социальную значимость этой проблемы (Гимранова Г.Г. и др., 2015; Зайдуллин И.И. и др., 2016; 2017; Абдулахова Д.А. и др., 2018).

По данным И.В. Фирсовой и соавторов (2015) обоснована целесообразность оценки количественных показателей витамина Д при планировании лечебно-профилактических мероприятий пародонтита у лиц, проживающих в промышленном городе.

М.Ф. Кабирова и соавторы (2018) отметили необходимость оценки состояния свободнорадикального окисления и местного иммунитета полости рта при разработке лечебно-профилактических мероприятий у работников нефтехимического производства с пародонтитом.

В работе А.Ш. Галикеевой и соавторов (2016) научно обоснованы схемы профилактических мероприятий у лиц с пародонтитом, занятых в нефтехимической отрасли.

Однако, исследования в этом направлении не потеряли своей актуальности, они немногочисленны, часто носят описательный характер, рекомендации не всегда обоснованы результатами углубленных клинико-биохимических исследований, определяющих патогенетические особенности течения заболеваний пародонта и патогенетическую направленность методов лечения и профилактики заболеваний пародонта, что и предопределило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования – на основе клинико-биохимических исследований разработать и внедрить комплекс мероприятий по лечению заболеваний пародонта у лиц, занятых в нефтехимическом производстве.

Задачи:

1. Изучить состояние стоматологического здоровья с углубленным анализом пародонтального комплекса у рабочих нефтехимического производства.
2. Изучить роль про- и противовоспалительных цитокинов, секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и интенсивность хемилюминесценции (ХЛ) в развитии воспалительного процесса в полости рта и формирования заболеваний пародонта у рабочих производства нефтехимии.
3. Охарактеризовать степень адаптивных возможностей организма по состоянию оксидантно-антиоксидантной системы ротовой полости у работающих в условиях нефтехимического производства.
4. Разработать алгоритм лечения заболеваний пародонта у рабочих нефтехимического производства и оценить его эффективность с применением клинико-биохимических методов исследования.

Научная новизна. Получены новые данные о взаимосвязи заболеваний пародонта и факторов нефтехимического производства. Разработанные на основе полученного показателя коэффициента адаптационного риска (Патент № 2554778 от

01.06.2015г.), характеризующего состояние компенсаторно-приспособительных реакций у рабочих, постоянно подвергающихся в условиях производства воздействию токсичных соединений, широко используемых на нефтехимическом предприятии.

Разработаны неспецифические высоко информативные и чувствительные критерии риска, характеризующие состояние тканей полости рта, изменение уровня цитокинового статуса, иммунологического показателя, оксидантно-антиоксидантной системы и оксидативного стресса у работников нефтехимической промышленности.

Впервые научно обоснован метод лечения хронического пародонтита у работников нефтехимического производства и доказана его эффективность.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Значимость работы обусловлена тем, что, раскрываются патогенетические механизмы развития воспалительных процессов патологии тканей при воздействии химических факторов среды, что является основой алгоритма лечения заболеваний тканей пародонта, разработаны лечебно-профилактические мероприятия у рабочих нефтехимического производства. Полученные данные могут быть внедрены в стоматологическую практику и использованы врачами-стоматологами как инновационные технологии, направленные на стимуляцию регенеративных процессов в поражённых тканях, изменяющих их структуру, и позволяющих значительно повысить эффективность лечения. Уточнены биохимические маркёры, по выраженности которых можно судить о степени вредности и опасности воздействия химических соединений и возможности развития состояний, лежащих на грани нормы и патологии. Полученные результаты используются для организации лечебно-профилактических мероприятий по улучшению стоматологического здоровья работников, имеющих контакт на производстве с химическими веществами.

Методология и методы исследования. Принцип методологии данного исследования основан на литературных данных, на клинико-биохимическом обосновании комплексного лечения хронического пародонтита у рабочих нефтехимического производства.

Согласно поставленным целям и задачам были разработаны лечебно-профилактические мероприятия, выбраны объекты исследования и проведен ряд клинических и биохимических исследований. В процессе диссертационной работы проводились клинические, иммунологические и биохимические исследования. Статистическая обработка была проведена с применением современных математических информационных программ.

Предмет и объект исследования. качестве объекта изучения выступали рабочие ЗАО «Опытный завод Нефтехим» и пациенты, обратившиеся за пародонтологической помощью в АУЗ РСП. В качестве предметов исследования изучены сле-

дующие документы: 402 сводные карты «Карта первичного стоматологического обследования», 389 карт «Карта динамического стоматологического наблюдения», 402 амбулаторные карты стоматологического больного (форма № 043/у).

Положения, выносимые на защиту:

1. В структуре стоматологической заболеваемости рабочих нефтехимического производства, где ведущая роль принадлежит углеводородам и их производным, отмечается высокая распространённость воспалительных заболеваний пародонта (95,5%), характеризующаяся хроническим прогрессирующим течением с нарастанием частоты выявления генерализованных форм средней и тяжелой степени тяжести при увеличении стажа работы на производстве (с 7,99% при стаже работы до 1 года, до 47,6 % у работающих более 10 лет).

2. Воспалительный процесс в тканях пародонта у рабочих нефтехимического производства развивается на фоне изменений уровня про- и противовоспалительных интерлейкинов в ротовой жидкости, активизации свободнорадикального окисления и снижения антиоксидантной защиты. Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости могут быть использованы для интегральной оценки степени адаптационных процессов риска развития и прогрессирования заболеваний пародонта у работников нефтехимического производства.

3. Своевременная реализация специфического комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленного на нормализацию структурных свойств ротовой жидкости, способствует усилению её защитных свойств от воздействия вредных и опасных веществ, выделяющихся в процессе производства нефтехимии, и позволяет повысить эффективность профилактики стоматологических заболеваний, проявляющуюся в удлинении периодов ремиссии и сокращении распространённости тяжёлых форм заболеваний пародонта.

Степень достоверности результатов проведенного исследования. Достоверность научного исследования и полученных данных определяется тем, что был использован достаточный объем современных результативных исследований с применением методов доказательной медицины. Членами комиссии по проверке достоверности материалов первичной документации вынесено решение о том, что все представленные материалы диссертационной работы получены автором лично и являются достоверными.

Личный вклад автора. Особая благодарность за идею и планирование работы выражается доктору медицинских наук Булякову Раису Тимергалеевичу]

Автором осуществлялись планирование и проведение исследований по всем разделам диссертационной работы. Проведён анализ обзора литературы, сформулированы цель и задачи, определены этапы и методы исследований. Изучались рас-

пространённость заболеваний тканей пародонта, состояние цитокинов, иммуноглобулинов, оксидантно-антиоксидантной системы в ротовой жидкости рабочих ЗАО «Опытный завод Нефтехим» у лиц, входящих в контрольную группу.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на: Республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии и 15-й Международной специализированной выставке «Дентал-Экспо. Стоматология Урала-2014» (Уфа, 2014); VII-й Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2015); Всероссийской научно-практической конференции «История и перспективы отечественной гигиенической науки и практики» (Санкт-Петербург, 2015); Российской научно-практической конференции «Зубаировские чтения: новое в коагулологии» «Медицинская биохимия: достижения и перспективы» (Казань, 2015); совместном заседании Проблемной комиссии – «Стоматология» и кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, биологической химии, общей гигиены с экологией (Уфа, 2017), совместном заседании Проблемной комиссии – «Стоматология» и кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, 2020).

Специальность, которой соответствует диссертация. В диссертации рассматривается клинико-биохимическое обоснование комплексного лечения хронического пародонтита у рабочих нефтехимического производства, что соответствует паспорту специальности 14.01.04 - стоматология.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные в процессе выполнения диссертационной работы результаты внедрены в учебный процесс кафедр ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсами ИДПО, терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и в клинической практике Автономного учреждения здравоохранения «Республиканская стоматологическая поликлиника», Клинической стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Сведения о публикациях. По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 9 из перечня ВАК России, 1 из которых входит в международную базу данных Scopus, 1 патент на изобретение (№ 2554778 от 28.04.15).

Структура диссертации, её объём. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения; обзора литературы; материалов и методов исследования; глав, содержащих материалы собственных исследований; обсуждения полученных результатов; выводов и практических рекомендаций; библиографического списка. Работа иллюстрирована 47 таблицами, 29 рисунками. Библиографический список содержит 222 источника литературы, в том числе 139 работ отечественных и 83 работы зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Для решения основных задач настоящего комплексного исследования был запланирован сравнительный анализ клинико-биохимических и иммунологических показателей, для решения которого пациенты были распределены в соотносимые группы наблюдения: основную (ОГ) и контрольную (КГ).

Из 288 обследованных ОГ в дальнейшем динамическом пародонтологическом наблюдении приняли участие 275 рабочих, которые соответствовали критериям отбора.

В КГ вошли 114 пациентов (мужчин аналогичного возраста) – работники административно-управленческого аппарата, чья профессиональная деятельность исключала непосредственный контакт с токсическими факторами, по результатам которых определяли сохраненный системный статус.

Для анализа зависимости частоты и тяжести основных стоматологических заболеваний в зависимости от стажа работы на производстве пациенты распределялись в соответствующие подгруппы наблюдения (1-ая: стаж работы до года; 2-ая: стаж 1-5 лет; 3-я: стаж 10 лет; 4-ая: более 10 лет). Дизайн исследований представлен в таблице 1.

Гомогенность выборки в основной и контрольной группах обеспечивалась однотипностью возрастно-полового состава и сопоставимостью по возрасту ($F=2,366$; $p=0,094$), по полу ($\chi^2=2,133$; $p=0,344$).

Для оценки эффективности предложенного метода было проведено рандомизированное контролируемое исследование.

Всем пациентам проводили санацию полости рта и традиционный лечебно-профилактический комплекс.

Разработанный с учетом анализа результатов клинико-биохимического и иммунологического обследования лечебно-профилактический комплекс, в дополнение к традиционным мероприятиям, проводимым в КГ, включал:

1. Курс фотодинамической терапии (по завершению профессиональной гигиены) продолжительностью 3 сеанса (аппарат АЛХТ-ЭЛОМЕД, фотосенсибилизатор «Фотодитазин», длина волны 662 нм и мощностью 0.2-0.4 Вт), каждый с интервалом 2-3 дня.

2. Курс местного лечения с использованием противовоспалительного и способствующего регенерации средства – геля «Эмалан» (ЗАО «Зеленая дубрава», Россия) продолжительностью 14 дней 2 раза в день.

3. Назначение рациональной гигиены полости рта с использованием лечебно-профилактической пасты Мексидол Дент Fito и ополаскивателя для полости рта

Мексидол Дент (ООО «Фармасофт», Россия), активные ингредиенты которых повышают АОЗ, способствуют нормализации процессов СРО и иммунного гомеостаза полости рта, в течение одного месяца 2 раза в год.

4. Назначение для нормализации цитокинового профиля и состояния местного иммунитета полости рта биологически активной добавки «Cytokine Suppress with EGCG» 1 раз в день, месячным курсом, 2 раза в год.

Таблица 1 – Общая характеристика проведённых исследований

Этапы исследований	Объект исследований	Методы исследования
1. Клинические исследования		
1.1. Оценка стоматологического статуса	Поликлинический стоматологический осмотр 402 лиц, из них 288 рабочих основных производств ЗАО «Опытный завод Нефтехим» и 114 работников административно-управленческого аппарата	Определение состояния СОР, твердых тканей зубов, пародонта, гигиены полости рта с расчетом соответствующих показателей (КПУ, СРПН, РМА, КПИ, ОНІ-S)
2. Биохимические исследования		
2.1. Изучение цитокинового профиля ротовой жидкости 2.2. Изучение иммунологического статуса ротовой жидкости 2.3. Изучение состояния оксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости 2.4. Определение коэффициента адаптационного риска	а) 275 человек - ОГ; б) 114 человек – КГ	определение уровней: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-4, IL-10, TGF-1, sIgA, OxyStr, ImAnOx; ХЛРЖ, КАР
3. Лечебно-профилактические мероприятия		
3.1. Определение эффективности лечения заболеваний пародонта (традиционное лечение)	а) 137 пациентов с ХГП лёгкой, средней и тяжелой степени тяжести; в) 56 лиц КГ с ХГП лёгкой, средней и тяжелой степени тяжести	РМА, КПИ, ОНІ-S, IL-1 β , IL-10, sIgA, ImAnOx; КАР
3.1. Определение эффективности лечения заболеваний пародонта (предложенный метод)	а) 138 пациентов ОГ с ХГП лёгкой, средней и тяжелой степени тяжести; в) 58 лиц КГ с ХГП лёгкой, средней и тяжелой степени тяжести;	РМА, КПИ, ОНІ-S, IL-1 β , IL-10, sIgA, ImAnOx; КАР

Результаты данных, полученных в ходе проведения настоящего исследования, подвергались обработке с использованием статистических непараметрических методов. В качестве инструментальных программных средств обработки данных использовался пакет прикладных статистических программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате клинического исследования выявлено 68 рабочих с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести, 156 с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и 165 с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести. В группе со стажем более 10 лет тяжелая степень пародонтита диагностировалась в 2,4 раза чаще, чем средняя степень тяжести пародонтита (Рисунок 1).

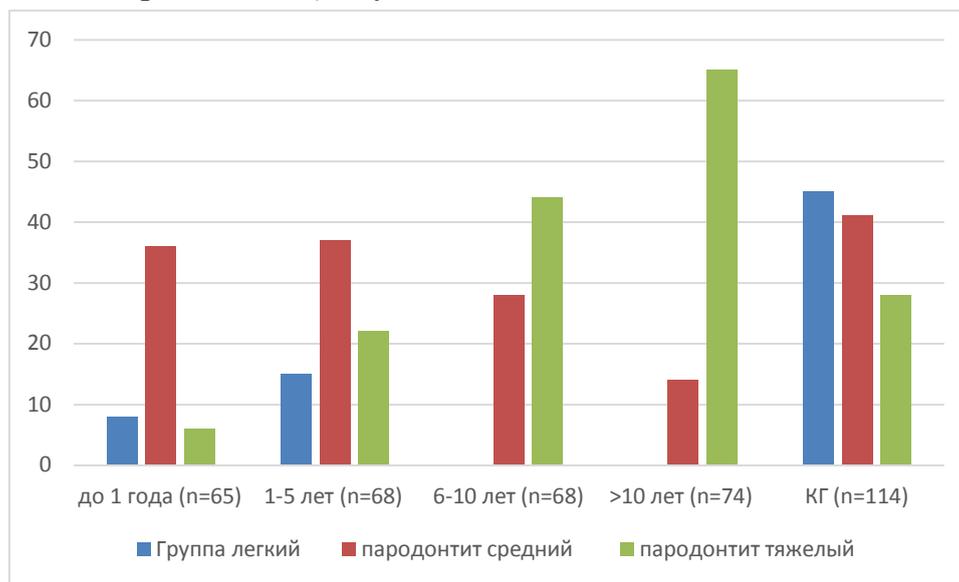


Рисунок 1 – Распространенность пародонтита в основной и в контрольной группах.

Показатель РМА в ОГ практически соответствует тяжелой степени воспаления, тогда как в КГ данные свидетельствуют о средней степени воспалительного процесса. Уровень гигиены по индексу ОНI-S оценен как неудовлетворительный во всех группах исследования. Изучение индекса КПУ свидетельствовало о высокой интенсивности кариеса зубов среди обследованных лиц сформированных клинических групп (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели стоматологических индексов основной и контрольной группах наблюдения

Группы наблюдения	Стоматологические индексы			
	КПУ	РМА	КПИ	ОНИ-S
Основная группа	15,3±1,2	59,8±2,7	3,2±0,5	2,5±0,6
Контрольная группа	13,2±1,4	33,5±2,4	1,9±0,4	2,1±0,7

Была подтверждена корреляция показателя СРITN с подгруппами и показателями (здоровый, кровоточивость, зубной карман, карман >6 мм, карман <6 мм) на основе коэффициента сопряженности Пирсона, который составил 0,54, то есть при $p < 0,05$ была доказана корректность разделения пациентов на 4 подгруппы по показателю СРITN.

При клиническом обследовании ОГ установлена высокая распространенность некариозных заболеваний твердых тканей зубов (Таблица 3).

Таблица 3 – Распространенность некариозных поражений в основной и контрольной группах

Группы наблюдения	Некариозные поражения зубов					
	Эрозия эмали		Клиновидный дефект		Патологическая стираемость	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная группа	122	44,4±1,2	115	41,7±1,6	108	39,2±1,1
Контрольная группа	1	0,9±0,1	18	15,8±0,8	2	1,8±0,2

Ведущее место среди заболеваний СОР в ОГ принадлежит лейкоплакии, при этом у 17,9% высоко стажированных рабочих выявлялась веррукозная форма, и кандидоз полости рта, который выявлялся в 8 раз чаще, чем в КГ (Таблица 4).

Таблица 4 – Заболевания слизистой оболочки рта в основной и контрольной группах

Показатели	Заболевания СОР													
	Кандидоз		РАС		Лейкоплакия плоская		Лейкоплакия веррукозная		КПЛ простая форма		КПЛ экссудативно-гиперемическая форма		КПЛ эрозивно-язвенная форма	
Группы наблюдения														
Основная группа	57	20,7±0,4	29	10,5±0,5	37	13,5±0,7	12	4,4±0,5	24	8,7±0,5	10	3,6±0,3	5	1,8±0,4
Контрольная группа	7	6,1±0,5	6	5,3±0,1	3	2,6±0,6	-	-	9	0,8±0,2	-	0	-	0

Результаты исследований цитокинового профиля показал, что уровень провоспалительных (IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, TGF-1β) цитокинов в ротовой жидкости показывает существенное нарастание уровня таких медиаторов-иммунопептидов, как IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα и снижение концентрации IL-4, TGF-1β (Таблица 5).

Полученные нами результаты о характере изменений цитокинового профиля РЖ больных ХГП дополняют современные данные о сложных реципрокных взаимоотношениях между иммунным ответом, возникающем в ротовой жидкости и в

тканях пародонта, а IL-10 и IL-1 β являются наиболее информативными для оценки состояния цитокинового статуса после лечения хронического пародонтита.

Таблица 5 – Показатели цитокинового профиля ротовой жидкости ОГ и КГ (медиана, интерквартильный размах)

Показатель (пг/мл)	КГ	ОГ		
		ХГП лёгкая	ХГП средняя	ХГП тяжёлая
IL-1 β	30,5 [8,8 - 36,7]	74,2*** [41,1 - 142,4]	17,4*** [5,5 - 26,1]	11,2*** [6,0 - 13,8]
IL-6	60,8 [24,3 - 75,5]	227,2*** [143,4 - 282,3]	28,6*** [21,1 - 40,5]	16,7*** [12,2 - 21,5]
IL -8	16,0 [12,0 - 21,0]	52,6*** [45,8 - 62,5]	11,1*** [7,0 - 13,1]	6,2*** [5,1 - 7,1]
IL -4	8,5 [3,4 - 12,1]	4,4*** [3,1 - 7,3]	42,2*** [35,3 - 57,9]	78,4*** [36,2 - 100,3]
IL -10	5,3 [2,1 - 9,2]	2,8*** [2,5 - 4,2]	1,3*** [0,9 - 2,1]	0,4*** [0,2 - 0,9]
TGF-1 β	93,3 [36,2 - 129,2]	45,4*** [23,3; 64,1]	29,3*** [21,2; 52,1]	14,7*** [12,4; 18,8]
TNF α	24,4 [17,3 - 33,1]	55,2*** [46,3 - 121,9]	102,2*** [27,3 - 156,3]	245,8*** [89,3 - 302,3]

Примечание. Здесь данные представлены в виде медиана (25-й, 75-й процентиль), статистическая значимость различий оценена с помощью критерия Манна-Уитни. p^{***} - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с лёгкой степенью ХГП ($p \leq 0,001$); p^{**} - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных со средней степенью ХГП ($p \leq 0,001$); p^{***} - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с тяжёлой степенью ХГП ($p \leq 0,001$).

Содержание sIgA в группе пациентов с ХГП лёгкой степени превышает исходное значение в 1,5 раза, при средней степени тяжести определяется его снижение в 1,5 раза по сравнению с КГ, а у пациентов с ХГП тяжёлой степени происходит более активное угнетение местного иммунитета, что проявляется в снижении концентрации sIgA в 3,0 раза. Установленный факт указывает на наличие местного иммунодефицита в слюне больных ХГП средней степени тяжести и наиболее выраженным проявлением иммунодефицита у больных с тяжёлой степени заболевания (Таблица 6).

Установлена чёткая зависимость частоты выявления OxyStr и уровня ImAnOx в РЖ пациентов с ХГП как лёгкой, так и средней и тяжёлой степени тяжести. В КГ регистрируется низкий уровень OxyStr с частотой выявления до 100%. Высокий уровень OxyStr обнаруживается в группе пациентов с ХГП тяжёлой (100%) и средней (100%) степени тяжести, а у пациентов с лёгкой степени тяжести отмечается и средний уровень (4%) OxyStr. При анализе данных ImAnOx РЖ обнаруживается, что у лиц КГ преобладает высокая (100%) выраженность антиокислительной активности. С увеличением стажа доля лиц с высокой ImAnOx снижается, а у лиц с низ-

ким уровнем возрастает. Высокий уровень антиоксидантной активности РЖ выявляется при лёгкой степени у 8,0% обследуемых лиц, и при средней степени - у 4,0% пациентов, в то время как при тяжёлой степени ХГП ImAnOx не определяется.

Таблица 6 – Содержание иммуноглобулинов ротовой жидкости у работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим» с ХГП (медиана, интерквартильный размах)

Показатель	Лица контрольной группы	Больные с ХГП		
		лёгкая	средняя	тяжёлая
sIgA, г/л	142,4 [74,2 - 188,3]	202,1** [177,7-211,1]	94,0*** [77,0 - 124,0]	47,1*** [31,4 - 76,7]

Примечание. Здесь данные представлены в виде медиана (25-й, 75-й процентиль), статистическая значимость различий оценена с помощью критерия Манна-Уитни.

*p** - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с лёгкой степенью ХГП ($p \leq 0,01$); p*** - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных со средней степенью ХГП ($p \leq 0,001$); p*** - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с тяжёлой степенью ХГП ($p \leq 0,001$).*

Для определения эффективности лечения было проведено сравнение индексов РМА, КПИ и ОНІ-S с показателями до лечения и в динамике спустя 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев по тесту Вилкоксона. Результаты теста показывают статистически значимые различия между пациентами КГ и ОГ на всех периодах наблюдения по показателям РМА ($p < 0,01$). По показателям КПИ и ОНІ-S для пациентов контрольной группы после традиционного лечения статистически значимые различия прекращают регистрироваться спустя 12 и 18 месяцев после лечения, тогда как для разработанного нами лечебно-профилактического комплекса статические различия в значении показателя регистрируются на протяжении всего 1,5 летнего периода ($p < 0,05$).

По показателям КАР, sIgA, IL-10, IL-1 β оценивали стабильность сохранения результатов лечения в сравнительном аспекте в рамках соответствующих подгрупп с помощью критерия Вилкоксона. Из результатов тестов видно, что традиционный метод уступает в скорости наступления лечебного эффекта по сравнению с разработанным нами методом:

1. Значение показателя КАР при использовании традиционного метода лечения начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й и III-й подгрупп начиная с 6 месяца после проводимого лечения ($p < 0,01$) и ($p < 0,05$) соответственно, для пациентов II-й подгруппы – начиная с 3 месяца после лечения ($p < 0,05$). В то же время, при проведении разработанного нами лечебного комплекса показатель КАР статистически значимо начинает отличаться от показателя до лечения для пациентов I-й и III-й подгрупп начиная с 3-его месяца после проводимого лечения ($p < 0,01$), а для II-й подгруппы начиная с 1-ого месяца после лечения ($p < 0,05$) (Рисунок 2).

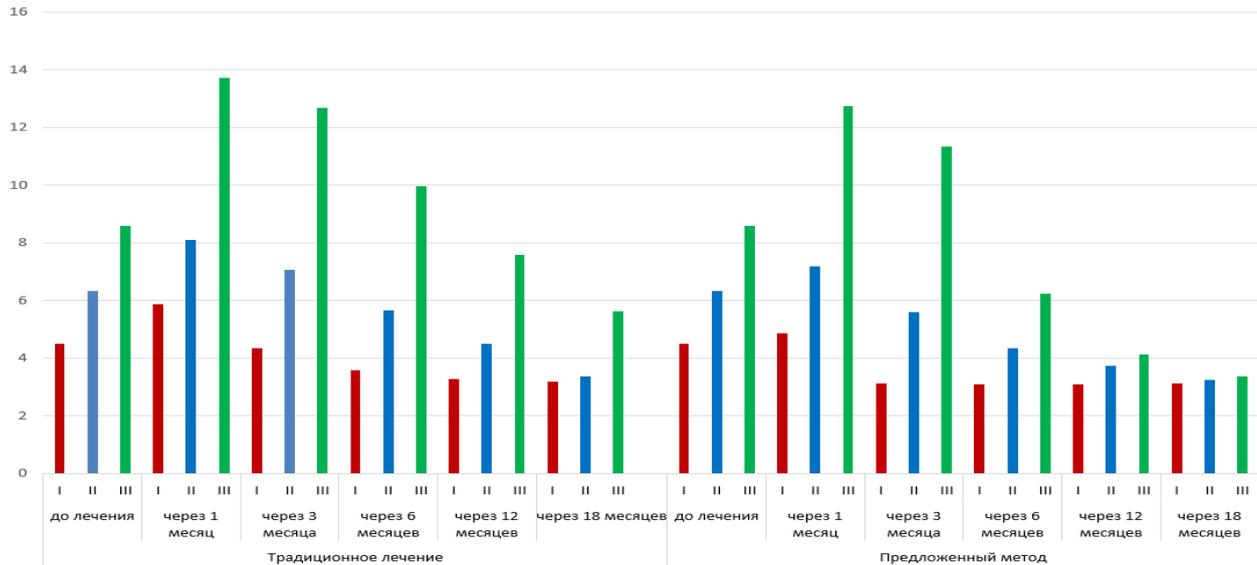


Рисунок 2 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса по КАР.

2. Значение показателя sIgA при использовании традиционного метода лечения начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й подгруппы начиная с 12-ого месяца после проводимого лечения ($p < 0,05$), для II-й подгруппы отсутствуют различия с показателями до лечения ($p > 0,1$), для пациентов III-ей подгруппы сразу после лечения ($p < 0,001$). В то же время при использовании разработанного нами лечебного комплекса показатель sIgA статистически значимо начинает отличаться от показателя до лечения у пациентов I-й подгруппы начиная с 3-его месяца после проводимого лечения ($p < 0,05$), а для II-й подгруппы – с 12-го месяца после лечения ($p < 0,05$), для пациентов III-й подгруппы статистически значимые различия после лечения регистрируются начиная с первого месяца и сохраняются на протяжении 18 месяцев ($p < 0,001$) (Рисунок 3).

3. Значение показателя IL-10 начинает различаться от показателей до лечения для пациентов I-й и II-й подгрупп начиная с 3-го месяца после проводимого лечения ($p < 0,01$) и ($p < 0,05$) соответственно, для пациентов III-й группы – начиная с 1-ого месяца после лечения ($p < 0,01$). В то же время для предложенного метода терапии показатель IL-10 статистически значимо отличается от показателя до лечения для пациентов II и III подгрупп начиная с 1 месяца после проводимого лечения ($p < 0,01$), а для I подгруппы начиная с 3 месяца после лечения ($p < 0,05$) (Рисунок 4).

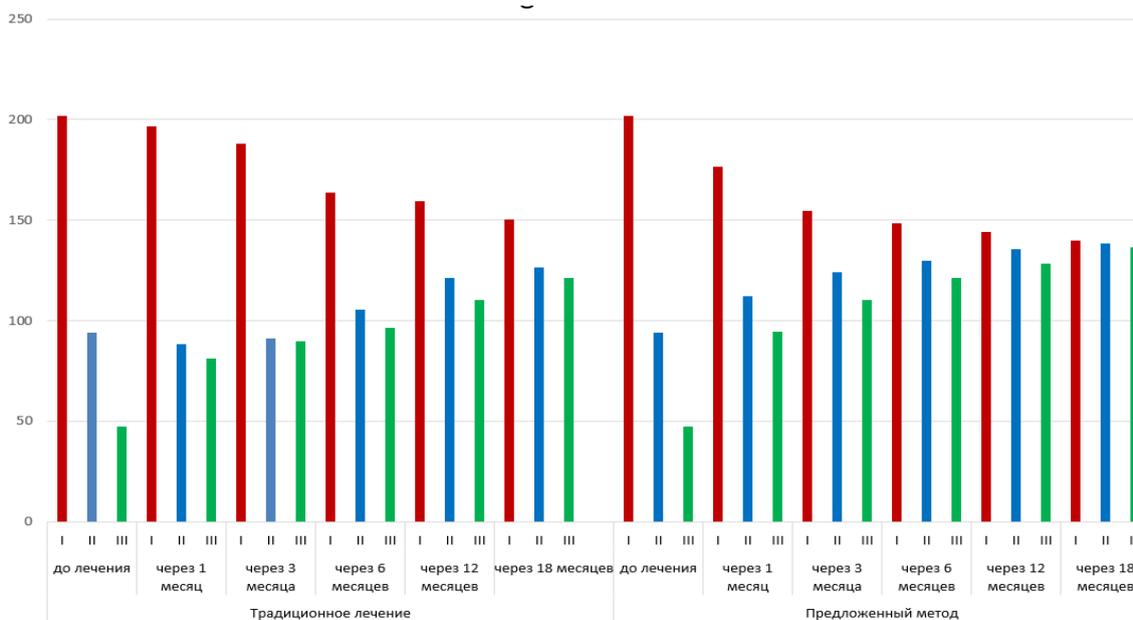


Рисунок 3 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса sIgA.

IL-10

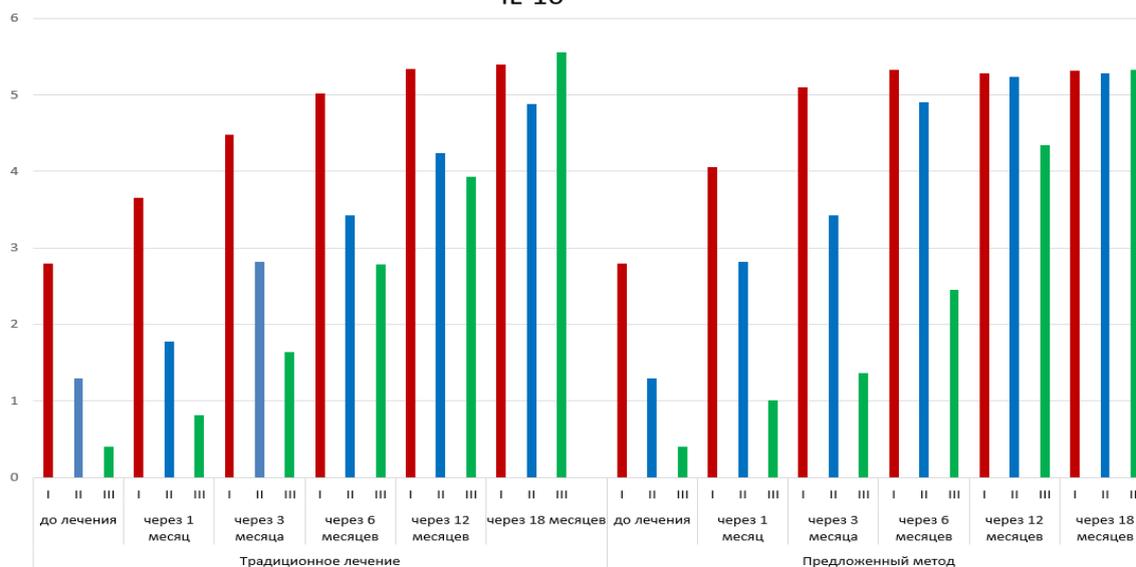


Рисунок 4 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса IL-10.

4. В то же время при использовании разработанного лечебно-профилактического комплекса показатель IL-1β статистически значимо начинает отличаться от показателя до лечения для пациентов I-й подгруппы начиная с 1-го месяца после проводимого лечения, ($p < 0,05$), а для II-й подгруппы начиная с 6-ого месяца после лечения ($p < 0,05$) и для пациентов III подгруппы – начиная с 3-го месяца (Рисунок 5).

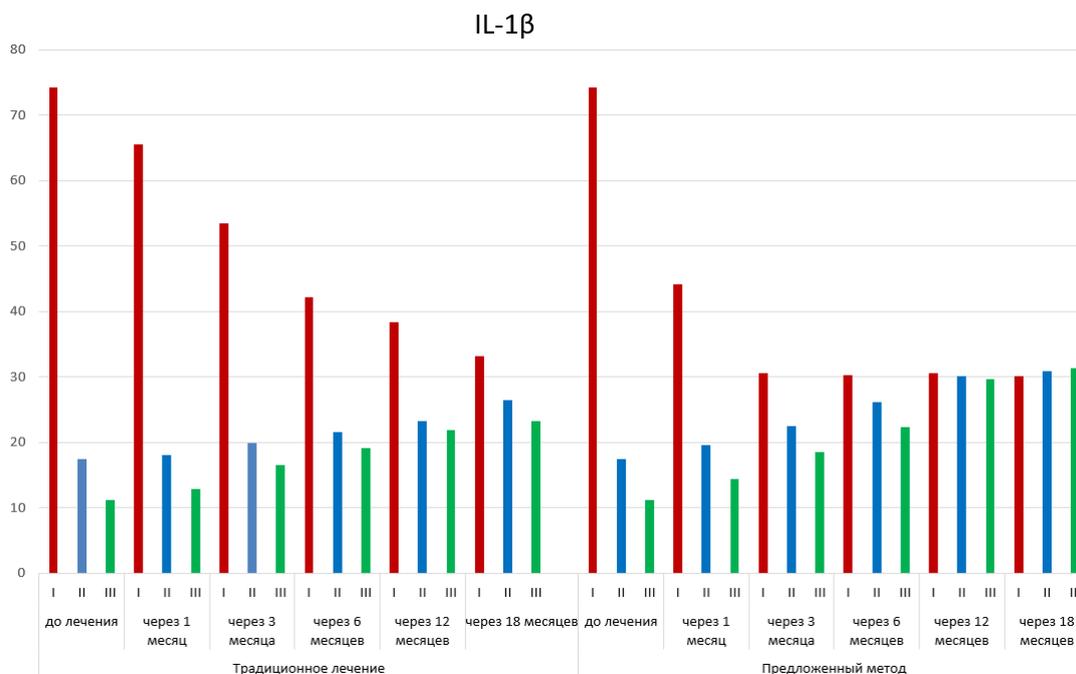


Рисунок 5 – Оценка эффективности традиционного и разработанного лечебно-профилактического комплекса IL-1 β .

Статистически значимые различия в оценке долгосрочности сохранения результатов проведенного лечения у пациентов сравниваемых групп по показателям ХЛ РЖ пациентов с ХГП определяли на основе непараметрического критерия для связанных выборок Вилкоксона в рамках соответствующих подгрупп. Анализ данных показывает, что для традиционного метода лечения эффект сохранялся на протяжении 18 месяцев (регистрировались статистически значимые различия от выборки до лечения при $p < 0,05$) только для II подгруппы, для III подгруппы эффект сохранялся на протяжении 12 месяцев ($p < 0,01$), но спустя 1 месяц после лечения эффект еще не достигался ($p > 0,3$), а для I подгруппы отличия в показателе до лечения не регистрировались вовсе ($p > 0,1$). Для предложенного метода лечения эффект сохранялся на период до 1,5 лет наблюдения для II и III подгрупп исследования (для II и III подгрупп при $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно), для I подгруппы эффект от лечения предложенным методом сохранялся на период до года наблюдения при уровне значимости $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ

1. Условия и факторы нефтехимического производства оказывают неблагоприятное влияние на состояние стоматологического здоровья рабочих основных цехов, которое отличается более высокими статистически значимыми показателями интенсивности кариеса (преимущественно по компонентам «П» и «У»), частоты некариозных поражений зубов (эрозии эмали – $44,4 \pm 1,2\%$; патологической стираемости – $39,2 \pm 1,1\%$), хронических заболеваний слизистой полости рта ($63,2 \pm 1,7\%$; $\chi^2 = 15,61$), выраженной сухости полости рта ($88,7 \pm 5,6\%$; $p \leq 0,001$). Анализ состоя-

ния тканей пародонтального комплекса показал существенное увеличение распространенности тяжелого и среднего течения пародонтита в зависимости от стажа работы (соответственно с 7,99% – при стаже работы до 1 года, до 47,6% у работающих более 10 лет).

2. У рабочих производства хлорорганических соединений значительно возрастает уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α), с существенным повышением противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF-1), сопровождается выраженным изменением секреторного иммуноглобулина (sIgA), интенсификацией свечения ротовой жидкости на фоне развития и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта, степень выраженности которых зависит от стажа работы на производстве ($p \leq 0,001$).

3. Анализ состояния оксидативно-антиоксидантной системы ротовой жидкости у рабочих указывает на возникновение окислительного стресса по степени интенсификации свободно радикального окисления липидов (до $952,05 \pm 78,0$, $p \leq 0,001$), и на снижение системы антиоксидантной защиты (до $397,3 \pm 20,0$, $p \leq 0,001$). Разработанный коэффициент адаптационного риска на основании данных хемилюминесценции ротовой жидкости объективизирует состояние адаптационных возможностей организма во взаимосвязи со степенью выраженности клинических проявлений пародонтита, и составляет у рабочих с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести 5,96 условных единиц, достигает 8,98 условных единиц при хроническом пародонтите средней степени тяжести и равен 13,89 условных единиц при развитии тяжелого пародонтита.

4. Эффективность лечения, разработанного для рабочих нефтехимического производства с проявлениями хронического пародонтита, патогенетически обоснована оригинальным лечебным комплексом, включающим местное и системное применение средств направленного противовоспалительного, антиоксидантного, антимикробного и регенерирующего действия, подтверждена динамикой клинических, иммунологических и биохимических показателей в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании лечебных мероприятий у работников нефтехимического комплекса необходимо учитывать особенности структуры стоматологических заболеваний, высокий уровень их распространенности и интенсивности.

2. Необходимо проведение предварительных целевых стоматологических осмотров (обследований) лиц, принимаемых на работу в основные производственные цеха с последующей комплексной санацией полости рта.

3. Проведение профилактических осмотров всех работающих лиц, вне зависимости от места и условий труда, необходимо не реже двух раз в год, а лиц, страдающих лейкоплакией, КПЛ, пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести –

не реже одного раза в 3 месяца, рабочих с легкой степенью тяжести пародонтита – не менее одного раза в 6 месяцев.

4. В комплексном лечении заболеваний тканей пародонта у лиц, занятых в нефтехимическом производстве, рекомендуется применение фотодинамической терапии с использованием лазера АЛХТ-ЭЛОМЕД. В зависимости от степени тяжести заболевания курс лечения из 3 процедур проводится с периодичностью: легкая – 1 раз в год, средняя – 1 раз в 6 месяцев, тяжелая – 1 раз в 3 месяца. Аппликации геля «Эмалан» рекомендованы дважды в день, курс применения при легкой и средней степени пародонтита составляет 14 дней 1 раз в 6 месяцев, при тяжелой – 1 раз в 3 месяца.

5. Для нормализации показателей СРО в ротовой жидкости лиц с воспалительными заболеваниями пародонта рекомендуется применения пасты MEXIDOL dent Fito и ополаскивателя MEXIDOL dent 2 раза в день в течение 1 месяца в качестве патогенетического средства с доказанной эффективностью.

6. Для усиления репаративных процессов в слизистой оболочке полости рта и тканях пародонта рабочих нефтехимического производства рекомендовано использование биопрепарата «Cytokine Suppress with EGCG» по одной капсуле в день во время приема пищи или натошак. в течение месяца дважды в год.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Использование воздушно-абразивных технологий для консервативной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Р.Т. Буляков, О.А. Гуляева, Т.С. Чемикосова, Д.Н. Тухватуллина, Р.И. Сабитова [и др.] // Дентал Юг. – 2012. – № 7 (103). – С. 20-23.
2. Буляков, Р.Т. Изучение качества жизни у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова, О.А. Гуляева // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 6. – С. 12-16.
3. Новые возможности консервативного малоинвазивного лечения воспалительных заболеваний пародонта / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова О.А. Гуляева [и др.] // **Пародонтология**. 2013. – № 1 (66). – С. 55–59.
4. Буляков, Р.Т. Влияние хронического пародонтита средней степени тяжести на качество жизни пациентов согласно опросника ОНIP-49 RU / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова // Актуальные вопросы стоматологии: материалы республиканской конференции стоматологов. – Уфа, 2013. – С. 151-154.
5. Особенности поддерживающей терапии у пациентов с хроническим пародонтитом, находящихся на ортодонтическом лечении / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова, О.А. Гуляева [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии: материалы республиканской конференции стоматологов. – Уфа, 2013. – С. 127-129.

6. Буляков, Р.Т. Role of removal of a biofilm in prevention and treatment peri-implantitis / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова, О.А. Гуляева // *Moderní Vymoženosti vedy: materialy X mezinárodní vědecko-praktická konference*. – Praha, 2014. — P. 60-62.
7. Буляков, Р.Т. Опыт консервативного лечения пародонтита тяжелой степени с использованием современных методов разрушения биопленки и технологии plasmolifting / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова, О.А. Гуляева // *Проблемы стоматологии*. – 2014. – № 1. – С. 13-18.
8. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от степени тяжести заболевания / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова, О.А. Гуляева, Л.З. Вязовая // *Актуальные вопросы стоматологии: материалы республиканской научно-практической конференции стоматологов*. – Уфа, 2014. – С. 49-50.
9. Хемилюминесценция как один из методов, используемых для изучения антиокислительной активности крови, слюнной жидкости и мочи у работников нефтехимической промышленности / Р.И. Сабитова, Д.А. Еникеев, Р.И. Сабитова [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2014. – № 5 (9). – С. 87-90.
10. Буляков, Р.Т. Анализ качества жизни работников резинотехнического и нефтехимического производства с воспалительными заболеваниями пародонта / Р.Т. Буляков, Э.Ф. Галиуллина, Д.Ф. Шакиров // *Актуальные вопросы стоматологии: сборник материалов республиканской конференции стоматологов*. – Уфа, 2015. – С. 264-266.
11. Буляков, Р.Т. Клиническая оценка состояния тканей пародонта после консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени с применением методов разрушения биопленки / Р.Т. Буляков, Р.И. Сабитова, О.А. Гуляева // *Пародонтология*. – 2015. – № 1 (74). – С. 68–77.
12. Состояние тканей пародонта и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в слюне и десневой жидкости у работников производства нефтехимии / Р.И. Сабитова, Р.Т. Буляков, Д.Ф. Шакиров, Ф.Х. Камилов // *Казанский медицинский журнал*. – 2015. – № 5 (96). – С. 759-763.
13. Состояние полости рта и информативно-критериальные маркеры ротовой жидкости для выявления патологии у рабочих нефтехимического производства и резинотехнической промышленности / Р.И. Сабитова, Э.Ф. Галиуллина, Р.Т. Буляков, Д.Ф. Шакиров // *Зубаировские чтения: Новое в коагулологии. Медицинская биохимия: Достижения и перспективы: сборник научных статей Российской научно-практической конференции*. – Казань, 2015. – С. 95-101.

14. Выявление групп повышенного риска с использованием современных методов исследования биологических жидкостей организма / Р.И. Сабитова, Э.Ф. Галиуллина, Р.Т. Буляков, Д.Ф. Шакиров // *Медицинская биохимия: Достижения и перспективы: сборник научных статей.* – Казань, 2015. – С. 95-101.
15. Выявление групп повышенного риска с использованием современных методов исследования биологических жидкостей организма / Р.И. Сабитова, Э.Ф. Галиуллина, Р.Т. Буляков, Д.Ф. Шакиров // *История и перспективы отечественной гигиенической науки и практики: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 150-летию общей и военной гигиены с курсом Военно-морской и радиационной гигиены Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова.* – СПб., 2015. – С. 35-39.
16. Биохимические и патофизиологические маркеры химического воздействия на организм, их информативность и диагностическое значение / Р.И. Сабитова, Е.Д. Кравец, В.М. Самсонов [и др.] // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2016. - № 1 (61). - С. 21-24.
17. Оценка состояния неспецифической защиты организма рабочих при воздействии токсических факторов производства химии и нефтехимии / Р.И. Сабитова, Е.Д. Кравец, Э.Ф. Галиуллина [и др.] // **Казанский медицинский журнал.** – 2016. – №5 (97). - С. 784-792.
18. Сабитова, Р.И. Гигиеническое состояние полости рта и уровень гигиенических знаний у работников нефтехимического производства / Р.И. Сабитова, М.Ф. Кабирова, Д.Ф. Шакиров // **Проблемы стоматологии.** – 2016. – № 4 (12). – С. 23-27.
19. Сабитова, Р.И. Особенности местного иммунитета полости рта при заболеваниях пародонта у работников нефтехимического производства / Р.И. Сабитова, М.Ф. Кабирова, Д.Ф. Шакиров // **Клиническая стоматология.** – 2017. – № 4. – С. 46-48.
20. Сабитова, Р.И. Роль цитокинов в механизме развития воспалительных заболеваний пародонта у работников нефтехимического производства / Р.И. Сабитова, М.Ф. Кабирова, Д.Ф. Шакиров // **Проблемы стоматологии.** – 2017. – № 4 (13). – С. 28-32.
21. Пародонтологический статус рабочих производства нефтехимии / Р.И. Сабитова, М.Ф. Кабирова, Л.П. Герасимова [и др.] // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 201-205.

Патент на изобретение

1. Способ оценки уровня адаптации у работников химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности, контактирующих с вредными и опасными факторами производственной среды: пат. № 2554778 Рос. Федерация,

МКП G01N 33/48 / Галимова И.А., Сабитова Р.И., Галиуллина Э.Ф., Самсонов В.М., Кравец Е.Д., Буляков Р.Т., Шакиров Д.Ф., Камиров Ф.Х.; патентообладатели: Галимова И.А., Сабитова Р.И., Галиуллина Э.Ф.; заявл. 16.05.2014; опубл. 27.06.2015.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АОЗ – антиоксидантная защита

АУЗ РСП – Автономное учреждение здравоохранения Республиканской стоматологической поликлиники

EGCG – эпигаллокатехин-3-галлат

IL-1 β – интерлейкин 1 β

IL-4 – интерлейкин 4

IL-6 – интерлейкин 6

IL-8 – интерлейкин 8

IL-10 – интерлейкин 10

ImAnOx – антиокислительная способность

КГ – контрольная группа

КПИ – периодонтальный индекс

КПЛ – красный плоский лишай

КПУ – интенсивность поражения зубов кариесом

ОГ – основная группа

ОНИ-S – индекс гигиены полости рта

ОхуStat – оксидативный статус

ОхуStr – окислительный стресс

РАС – рецидивирующий афтозный стоматит

РЖ – ротовая жидкость

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

СРО – свободнорадикальное окисление

СПITN – индекс нуждаемости в лечении заболеваний

пародонта sIgA – секреторный иммуноглобулин А

TNF α – фактор некроза опухоли α

TGF-1 β – трансформирующий фактор роста β 1

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ХЛ – хемилюминесценция

Сабитова Регина Игоревна

**Клинико-биохимическое обоснование комплексного лечения
хронического пародонтита у рабочих нефтехимического производства**

14.01.14 – Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано к печати 11.02.2021

Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного авторами.

Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл.-печ. л. 1,34.

Тираж 100 экз. Заказ № 06.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 272-86-31, e-mail: izdat@bashgmu.ru
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России