

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**СЕНИНА ВАЛЕРИЯ ОЛЕГОВНА**

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ  
СИНДРОМОМ**

**3.1.7. – Стоматология**

Диссертация на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
Усманова Ирина Николаевна

Уфа – 2026

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА С ПАТОЛОГИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА	12
1.1 Современные аспекты этиопатогенеза, клиники метаболического синдрома	12
1.2 Современные подходы к диагностике метаболического синдрома	15
1.3 Состояние твердых тканей зубов, тканей пародонта и слизистой оболочки рта на фоне проявлений метаболического синдрома. Оценка боли, синдрома горящего рта, ксеростомии. Состав микробиоты полости рта, буккального эпителия у пациентов с компонентами метаболического синдрома	16
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	31
2.1 Дизайн исследования	31
2.2 Общая характеристика пациентов с метаболическим синдромом	32
2.3 Клинические методы исследования пациентов с метаболическим синдромом	34
2.3.1 Методы микробиологических исследований состояния микробиоты полости рта у пациентов с метаболическим синдромом	34
2.3.2 Методы исследования проб ротовой жидкости у пациентов с метаболическим синдромом	35
2.3.3 Цитологическое исследование буккального эпителия у пациентов с метаболическим синдромом	37
2.4 Статистические методы исследования	40
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	43
3.1 Клинико-демографические характеристики пациентов, ретроспективное обсервационное обследование пациентов с метаболическим синдромом	43
3.2 Стоматологический статус пациентов с метаболическим синдромом	46
3.3 Оценка уровня хронической боли, проявлений синдрома сухости полости рта, ксеростомии у пациентов метаболическим	

синдромом	56
3.4 Анализ лабораторных методов исследования. Оценка проб ротовой жидкости и состава микробиоты полости рта у пациентов с метаболическим синдромом	66
3.5 Оценка состава буккального эпителия слизистой оболочки у пациентов с метаболическим синдромом	73
ГЛАВА 4 ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА	77
4.1 Выявление предикторов риска развития кариеса и некариозных поражений твердых тканей зубов в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома	77
4.2 Выявление предикторов риска развития воспалительных заболеваний пародонта в зависимости от компонентов метаболического синдрома	82
4.3 Выявление предикторов риска развития патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта в зависимости от компонентов метаболического синдрома	86
4.4 Выявление предикторов риска развития кандидоза и ксеростомии в зависимости от компонентов метаболического синдромом	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118
ПРИЛОЖЕНИЯ	140

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Общая характеристика работы**

#### **Актуальность**

Метаболический синдром (МС) представляет собой комбинацию наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: ожирение, нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию (АГ) и дислипидемию. МС не является абсолютным индикатором риска, потому что не включает в себя такие основополагающие факторы риска, как возраст, пол, курение и уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности (Кытикова О.Ю., 2021; Агарков Н.М., 2023; Воротылов А.А., 2024; Swarup S., 2024). У 50% лиц, страдающих МС, со временем развивается СД 2 типа (Дедов И.И., 2018; Баланова Ю.А., 2020; Дедов И.И., 2023).

В условиях метаболического синдрома патологические процессы в организме формируются под влиянием факторов риска как по отдельности, так и в их сочетании. Однако данных о специфике диагностики поражений слизистой оболочки рта недостаточно. Информация об их особенностях клинической картины и методах диагностики у пациентов с нарушениями углеводного обмена и патологией слизистой остается ограниченной (Никитенко В.В., 2021; Викторова И.А., 2023; Стафеев А.А., 2024).

Междисциплинарный подход и персонализированные схемы диагностики становятся основополагающими в алгоритме планирования лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с метаболическим синдромом (Наумова В.Н., 2022; Орехова Л.Ю., 2024).

Современный подход к ранней диагностике заболеваний слизистой оболочки рта должен ориентироваться на малоинвазивность и высокую эффективность (Орехова Л.Ю., 2024).

Биологическими материалами, удобными для исследования, служат микрофлора полости рта и ротовая жидкость, которые контактируют с очагами поражения и при этом их забор безболезненный и не приводит к нарушению дискомфорта пациента. Изучение состава микробиоты у больных с нарушением толерантности к углеводам и патологией слизистой оболочки рта может значительно повысить точность диагностики и способствовать более раннему их выявлению.

Сахарный диабет второго типа строго связан с изменениями в бактериальном разнообразии микробиоты полости рта, но при этом, ассоциация между диабетом и изменениями в pH, свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной ротовой жидкости до сих пор не до конца ясна.

В последние годы внимание исследователей в качестве материала для неинвазивной экспресс диагностики привлекает буккальный эпителий. Клетки эпителия слизистой оболочки щеки принимают участие в иммунном ответе и межклеточных взаимодействиях, секретируя ряд сигнальных молекул.

Таким образом, изменения функциональной активности клеток буккального эпителия (процессы клеточного обновления и дифференцировки, экспрессия различных сигнальных молекул) во многом отражают состояние локального и системного гомеостаза организма или его нарушения при патологических состояниях. Буккальный эпителий является критерием позволяющим оценить общее состояние здоровья (Andini A., 2024).

Выявленные нарушения являются критерием для разработки персонифицированного подхода в диагностике рисков развития патологии слизистой оболочки рта у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от нарушений углеводного обмена.

**Цель исследования:** Разработать и обосновать персонифицированный подход к диагностике патологии слизистой оболочки рта у пациентов с метаболическим синдромом на основании клинико-лабораторного обследования.

### **Задачи исследования**

1. Провести комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов с метаболическим синдромом и оценить структуру патологии слизистой оболочки рта и их особенности.
2. Изучить состояние pH, уровень глюкозы, уреазы, амилазы, свободно-радикального окисления в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости, состава микробиоты полости рта, буккального эпителия у пациентов с метаболическим синдромом без нарушения и с нарушением углеводного обмена.
3. Изучить уровень интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), синдрома сухости полости рта с использованием опросника DN4, на основании метода сиалогграфии оценить признаки ксеростомии у пациентов с метаболическим синдромом без нарушения и с нарушением углеводного обмена.
4. Разработать алгоритм персонифицированного подхода к диагностике патологии слизистой оболочки рта у пациентов с метаболическим синдромом внедрить его в практическое здравоохранение.

### **Научная новизна**

1. Впервые у пациентов с метаболическим синдромом выявлены изменения показателей гликемического контроля в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости во взаимосвязи с показателями в крови, что определяет возможности ранней диагностики патологии слизистой оболочки рта.
2. Впервые предложен способ диагностики дисбиоза полости рта у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа на основании взаимосвязи видового состава уреазопозитивной, молочнокислой и дрожжевой микрофлоры с уровнем pH, глюкозы, уреазы, амиака, свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной ротовой жидкости, составом буккального эпителия (патент № 2813065 РФ. Заявл. 07.11.2023; опубл. 06.02.2024. Бюл. №4).
3. Впервые предложен алгоритм персонифицированного подхода к диагностике патологии слизистой оболочки рта с использованием методов и

методик способствующих повышению его эффективности у пациентов с наличием метаболического синдрома.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведение всестороннего стоматологического осмотра с применением диагностической схемы дало возможность объективно выявить клинические особенности патологии слизистой оболочки рта, оценить состояние гигиены, нарушение микробиологического баланса полости рта, а также изменение уровня рН и процессов свободно-радикального окисления в пробах нестимулированной смешанной ротовой жидкости у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

Идентификация факторов риска обеспечивает индивидуализированный подход к выявлению изменений слизистой оболочки рта.

Научно подтвержденный комплекс диагностических методик позволяет осуществить персонализированную оценку состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа и выявить факторы риска их развития.

### **Методология и методы исследования**

Основой проводимого исследования стала методика комплексного анализа клинических проявлений патологических изменений слизистой оболочки рта. В соответствии с поставленными целями и задачами был разработан четкий план проведения всех этапов диссертационной работы, а также определены объекты и методы исследования. В качестве субъектов исследования выступали 105 жителей города Уфы, выбранные в соответствии со сформулированными критериями отбора.

В рамках диссертации применялись комплексные методы стоматологического обследования, дополненные лабораторными и стоматологическими методами. Комплексная стоматологическая диагностика включала опрос пациентов, сбор анамнестических данных и объективный осмотр.

Лабораторные исследования предусматривают изучение состава уреазопозитивной и дрожжевой микрофлоры полости рта, измерение уровня кислотности ротовой жидкости с помощью универсальной индикаторной лакмусовой бумаги pH 1-14, а также определение содержания глюкозы, уреазы и аммиака методами иммуноферментного анализа, свободнорадикальные процессы окисления оценивались с использованием метода хемолюминесценции. Собранные данные подвергались статистической обработке при помощи современных компьютерных программ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с компонентами метаболического синдрома выявлена высокая распространенность патологии слизистой оболочки рта в виде кандидоза, афтозного стоматита, красного плоского лишая, глосситов, синдрома жжения полости рта и ксеростомии.

2. На основании взаимосвязи нарушения состава микробиоты полости рта, в пробах ротовой жидкости концентрации глюкозы, уреазы, аммиака, pH и свободно-радикального окисления, в буккальном эпителии признаков деструкции ядра, данных сиалометрии и визуальной аналоговой шкалы боли и опросника DN4 у пациентов с компонентами метаболического синдрома определены предикторы риска развития патологии слизистой оболочки рта.

3. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей позволяет оптимизировать персонифицированный подход к диагностике патологии слизистой оболочки рта.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Результаты проведенной диссертационной работы являются достоверными, определялись современными методами клинико-лабораторных и социологических исследований и применением критериев доказательной медицины. Созданная комиссия по проверке первичной документации определила достоверность всех представленных материалов и личное участие автора в написании диссертации.

### **Личный вклад автора в выполнении исследования**

Достоверность проведенного рандомизированного, открытого, прямого, контролируемого исследования определяется формированием достаточного количества клинических наблюдений ( $n=105$ ), наличием группы сравнения. Автором использовались современные методы диагностики – клинические и лабораторные, которые включали микробиологическую оценку состава уреазопозитивной, молочнокислой и дрожжевой микрофлоры полости рта, методом иммуноферментного анализа оценку уровня рН, глюкозы, уреазы, аммиака ротовой жидкости, состояние свободно-радикального окисления в пробах ротовой жидкости, социологическим методом путем анкетирования изучено качество жизни. Обработка полученных результатов проведена современными методами статистического анализа.

### **Внедрение результатов работы**

Практические рекомендации и материалы внедрены в работу государственных учреждений г. Уфы, в том числе КСП БГМУ (глав. Врач. Д.м.н. Лазарев С.В.), ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 1» (глав. врач, Казакова Е.А.), ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 2» (глав. врач, Визгалова О.В.), ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 4» (глав. врач, к.м.н. Алетдинова С.М.), ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 6» (глав. врач, к.м.н. Викторov С.В.). Теоретические положения и результаты работы находят применение в учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии, кафедре пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, кафедре стоматологии последипломного образования ФГБОУ ВО ОГМУ Минздрава России.

### **Апробация работы**

Результаты проведенного исследования обсуждались на: Республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы

стоматологии» и международной специализированной выставке «Дентал-Экспо. Стоматология Урала (Уфа, 2021, 2022, 2023); 4 Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии детского возраста» (Казань 2021, 2022, 2023), Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященная 100-летию со дня рождения профессора Е. А. Магида «Стоматология: Наука и практика, перспективы развития» (Волгоград, 2021), научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к болевым синдромам челюстно-лицевой области» (Уфа, 2022), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в решении вопросов детской стоматологии» (Барнаул, 2023), XII международной научно-практической конференции студенческого научного общества и молодых ученых факультета стоматологии и медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, посвящённой 300-летию СПбГУ (Санкт-Петербург, 2023), Международном конкурсе научных работ среди студентов и молодых учёных «Молодёжная наука, новые горизонты в стоматологии» в рамках проведения VI научно-практических чтений молодёжной секции РПА «Наука. Искусство. Стоматология» (Барнаул, 2024).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 работ опубликовано в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 4 публикации входит входят в Scopus, 1 в RCSI, получен 1 патент на изобретение: «Способ диагностики дисбиоза полости рта у пациентов с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа» (Патент № 2813065 РФ. Опубл. 06.02.2024. Бюл. №4) с обоснованием его применения в клинике, 1 свидетельство о регистрации базы данных «Регистр пациентов с патологией слизистой оболочки рта на фоне

проявлений метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа в Республике Башкортостан: клиническая картина, результаты клинико-лабораторных исследований. RU 2025620089 от 09.01.2025».

### **Объем и структура работы**

Материалы диссертации изложены на 143 страницах машинописного текста, включают введение, обзор литературы, главы с описанием объекта и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложений. Список литературы содержит 200 источника, из них 50 отечественных авторов, 150 иностранных. Результаты исследования отражены в 22 рисунках и в 21 таблице.

Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии (зав. кафедрой, д.м.н., профессор Л.П. Герасимова) ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ректор, член-корр. РАН, профессор В.Н. Павлов).

## **ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА С ПАТОЛОГИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

### **1.1 Современные аспекты этиопатогенеза, клиники метаболического синдрома**

Метаболический синдром (МС), представляющий собой совокупность взаимосвязанных нарушений обмена веществ, которые значительно повышают риск развития абдоминального ожирения, гипергликемии, гипертонии и дислипидемии. МС не является отдельным диагнозом, а представляет собой комплекс патологических состояний. Распространенность МС различается в зависимости от диагностических критериев, возрастной группы и этнической принадлежности, по оценкам, она затрагивает около 25 % населения планеты [119, 132].

Метаболический синдром (МС) и сахарный диабет 2 типа (СД2) в совокупности представляют собой совокупность взаимосвязанный континуум углеводного нарушения, включающий снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, что является центральным механизмом развития МС и СД2 типа, компенсаторно повышенный уровень сахара в плазме венозной крови, высокое кровяное давление, избыточное отложение жировой ткани, аномальные уровни холестерина или триглицеридов. Эти два заболевания взаимосвязаны, рассматриваются как различные стадии одного и того же патологического процесса, поскольку метаболический синдром увеличивает риск развития СД2 типа, а люди с СД2 типа чаще всего соответствуют критериям метаболического синдрома. Распространенность сахарного диабета типа 2 в настоящее время значительно увеличено [1, 13, 14, 39, 105, 128, 129, 160, 182].

Частота развития метаболического синдрома часто совпадает с развитие сахарного диабета типа 2. Согласно данным CDC млн. человек в возрасте 18 лет и старше страдали сахарным диабетом, при этом заболеваемость достигая максимума в 65 лет. Около трети лиц страдают метаболическим синдромом. У американцев Южной Азии высокая частота метаболического синдрома, в Китае распространенность избыточного возросла от 14,6% до 21,8%.

По данным глобального исследования ожирения проведенного в 195 странах 604 миллиона взрослых страдали ожирением [171]. Наблюдается значительная распространенность метаболического синдрома и сахарного диабета в Азиатско-Тихоокеанском регионе [157], низкая распространенность Китае и на Филиппинах, [94, 130]. Среди населения Российской Федерации распространенность метаболического синдрома находится в диапазоне 40,3–50,5% случаев клинических наблюдений [23, 41, 159].

Согласно данным обзора данных по проблеме метаболического синдрома в мире, Успенский Ю.П. и соавторы привели сведения, подтверждающие увеличение количества лиц молодого трудоспособного возраста с ожирением в три раза, то есть распространенность за 40 лет увеличилась на 18% [1].

В систематическом обзоре литературы проведен анализ распространенности диабета на национальном, региональном и глобальном уровне в период с 1990 по 2026 годы с использованием модели логистической регрессии. По оценкам на 2017 год в мире насчитывается более 541 миллиона человек, к 2045 году их количество приблизится к 693 миллионам. Лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе в мире насчитывается 374 миллиона [110].

По данным литературы, на 2019 год распространённость диабета в мире составила 9,8%, толерантность к глюкозе 7,5%, к 2030 году соответственно увеличится на 10,2% и 8,0%, к 2045 году увеличится на 10,9% и 8,6%. [108].

Наблюдается мировая тенденция к увеличению распространенности метаболического синдрома в мире. Возраст, образ жизни, инсулинорезистентность, ожирение влияют на риск развития и прогрессирования метаболического синдрома [41]. На период 2015 года в мире лиц с проявлениями

сахарного диабета насчитывалось 415 миллиона, к 2040 году их количество возрастет в 1,55 раза [109].

Согласно данным 2021 года глобальная распространенность сахарного диабета у лиц от 20 до 70 лет составила 536 млн., рост к 2045 году составит 12,5% [111].

Анализ данных систематического обзора показал двунаправленную взаимосвязь МС, СД2 типа и воспалительных заболеваний пародонта, при этом плохо контролируемый гликемический показатель утяжеляет пародонтита и наоборот. риск развития пародонтита при наличии СД2 типа увеличивается примерно в три раза [1, 63, 67, 69, 123, 124, 126, 153, 155, 156, 172]. Согласно данным Gobin R. и соавторов (2020) общий и скорректированный риск (OR) развития пародонтита при наличии МС составил 1,38 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,41-1,57) и 1,47 (95% ДИ: 1,27-1,66) [148].

При многофакторном анализе пародонтит связан с МС, скорректированный риск составил (OR=2,72, 1,09-6,79), с непереносимостью глюкозы (OR=1,78. 1.16-2,72), резистентностью к глюкозе (OR=11,46, 1,41-92,88) [66]. Достоверная связь пародонтита и МС наблюдалась при высоком значении пародонтального индекса [67], взаимосвязь рационального, здорового питания составила OR=0,83, 0.76-0,90) [122], количество отсутствующих зубов статистически значимо влияло на развитие пародонтита при СД2 типе ( $p=0,000$ ) [156], нарушение плотности кости взаимосвязано с наличием СД2 типа [164], у лиц с МС может наблюдаться статистически значимая корреляция между уровнем глюкозы, гликозилированным гемоглобином и количеством зубов [166], нарушение микробиоты взаимосвязано с МС [167], при Мс воспалительно-дистрофические изменения в пародонте напрямую зависят от таких факторов, наличие функциональных зубов [64], нарушения веса [130].

## 1.2 Современные подходы к диагностике метаболического синдрома

По данным приведенным D. Ambroselli и соавт. (2023) определение метаболического синдрома (МС) за прошедшие годы претерпело несколько изменений из-за трудностей с установлением универсальных критериев для него. В основе нарушений, связанных с МС, почти всегда лежит провоспалительное состояние, связанное с изменением метаболизма глюкозы, что может привести к повышенному сердечно-сосудистому риску. Действительно, осложнениями, тесно связанными с МС, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и диабет 2 типа (СД2). Было замечено, что предрасположенность к метаболическому синдрому регулируется сложными взаимодействиями между микробиотой человека, генетическими факторами и диетой [134].

В связи с очевидными трудностями в установлении четких и универсальных критериев МС и отсутствием четких доказательств для определения его точного патогенеза, в Совместном промежуточном заявлении было принято решение утвердить консенсусное определение, согласно которому диагноз МС может быть поставлен любому пациенту при наличии любых трех из следующих критериев [41]:

- Большая окружность талии (ОТ), пороговые значения которой зависят от популяций и страновых определений ( $\geq 102$  см и  $\geq 88$  см для европейских мужчин и женщин соответственно);
- уровень ТГ в крови  $\geq 150$  мг/дл;
- холестерин ЛПВП в крови  $< 40$  мг/дл у мужчин и  $< 50$  мг/дл у женщин;
- артериальное давление (АД)  $\geq 130/85$  мм рт. ст.;
- уровень быстрой глюкозы в крови  $\geq 100$  мг/дл.

Как уже упоминалось, МС состоит из комплекса состояний, которые могут повышать риск ССЗ, способствуя развитию атеросклеротической болезни, а также риск развития хронической нефропатии и СД2 типа [127].

Развитию СД2 типа часто предшествует состояние нарушенного метаболизма глюкозы, при котором показатели глюкозы или гликозилированного

гемоглобина (HbA1c) в крови не соответствуют критериям диагноза диабета, но, тем не менее, превышают нормальный диапазон. Эти состояния, в совокупности называемые «преддиабетом», представляют собой не столько клиническую единицу, сколько повышенный риск развития СД2 типа и ССЗ, хотя такие состояния заслуживают внимания и тщательного мониторинга наряду с вмешательством в образ жизни и коррекцией других часто ассоциированных факторов риска развития кардиометаболических заболеваний [77].

Из-за высокой распространенности МС в настоящее время представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения, и медицинское и научное сообщества согласны с необходимостью определения стратегий для борьбы с этой зарождающейся пандемией.

Согласно данным Tonetti M.S. Greenwell H., Kornman K.S. (2018) предполагаемая стратификация риска развития и утяжеления пародонтита основана на хорошо обоснованных факторах риска, включая неконтролируемый сахарный диабет 2 типа [190].

### **1.3 Состояние твердых тканей зубов, тканей пародонта и слизистой оболочки рта на фоне проявлений метаболического синдрома. Оценка боли, синдрома горящего рта, ксеростомии. Состав микробиоты полости рта, буккального эпителия у пациентов с компонентами метаболического синдрома**

Исходный уровень кариеса зубов взаимосвязан с развитием хотя бы одного компонента МС, скорректированный риск составил (OR=3,25, 1,59-6,69), связи с МС и пародонтитом и отсутствием зубов не выявлено, выявлена взаимосвязь между кариозным процессом и МС [55, 170], у лиц с СД2 типа выявлена корреляция между уровнем глюкозы в слюне и кариесом [70], интенсивная гигиена полости рта в течение 6 месяцев обуславливает обратное развитие кариозного процесса у лиц с СД2 типа [76], доказано влияние повышения возраста, сахара в крови на увеличение кариозного процесса в твердых тканях

зубов [96], здоровье полости рта и МС взаимосвязаны [158], кариозный процесс при МС взаимосвязан с гипергликемией ( $OR=1,14$ ,  $0,98-1,34$ ) [165], взаимосвязь гиперестезии твердых тканей зубов с СД2 типом [15].

По данным Х. Сао и соавторов (2017) у пациентов с МС по сравнению с лицами без МС было больше кариеса ( $0,16$  против  $0,14$ ,  $p<0,01$ ), больше пломб и отсутствующих зубов ( $0,23$  против  $0,21$ ,  $0,40$  против  $0,39$ ,  $1,75$  против  $1,69$ ,  $p=0,10$ ,  $p=0,44$ ,  $p=0,07$ ) [165].

У большинства пациентов с СД2 типа согласно данным полученным М.А. Almusawi и соавторов (2018) выявлено наличие кариеса (82%), наличие обильного зубного налета (72%), наличие ксеростомии подтверждено у 66% лиц. Частота стрептококков и лактобактерий в полости рта составила 78% и 28%. Выявлена взаимосвязь риска развития кариеса зубов с уровнем HbA1c и глюкозы в пробах ротовой жидкости [152].

Контроль сахара при СД2 типе по данным приведенным I.S. Song и соавторов (2017) положительно влияет на распространенность кариеса. Распространенность кариеса зависит от возраста, веса и окружности талии ( $p<0.05$ ) [192].

Сахарный диабет влияет на иммунный ответ и микробную инвазию при воспалительных заболеваниях пародонта [3, 36], повторное ортопедическое лечение взаимосвязано от клинического течения СД2 типа [5], на фоне СД2 типа наблюдается наличие гипосаливации [6].

У лиц с СД2 типом наблюдается изменение цвета и влажности слизистой оболочки рта, наблюдается увеличение кариеса и пародонтита [18], потеря зубов [64], в связи с этим соблюдение профилактических программ особо актуально у данной категории лиц [18, 24].

Высокая распространенность пародонтита обусловлена наличием МС (54,6% случаев) по сравнению с лицами контрольной группы (45,4%). Наблюдается взаимосвязь МС ( $OR=2,02$ ,  $p=0.001$ ) с количеством зубов ( $OR=1,78$ ,  $p=0,034$ ). Выявленная риска между МС и пародонтитом, по данным Campos J.R. и соавт. (2020), заключается в том, что у них состояние пародонта хуже, а частота и

распространенность выше [69], в кросс-секционном исследовании оценена взаимосвязь между МС и тяжелым пародонтитом ( $OR=0,11$ ;  $P<0,01$ ) [156], с повышением риска развития МС повышается риск развития пародонтита [67].

В исследовании Кауе Е. К. и соавторов (2016) приведены убедительные данные о том, что метаболический синдром и его компоненты являются рисковыми факторами потери зубов (1,39, 1,08 - 1,79), утяжеления клинического состояния тканей пародонта, из-за увеличения глубины пародонтального кармана (1,37, 1,14-1,65), потери клинического прикрепления (1,19, 1,00-1,41), снижения плотности кости  $\geq 40\%$  (1,25, 1,00-1,56), подвижности зубов  $\geq 0.5$  мм (1,43, 1,07-1,89) [123].

Согласно многофакторному анализу метаболический синдром связан с пародонтитом ( $OR=2,72$ , 1,09-6,79), с непереносимостью глюкозы и другими компонентами МС ( $OR=11,46$ , 1,41-92,88) [66].

В мета анализе случайной модели, проведенном L.D. Daudt (2018), соотношение шансов между МС и пародонтитом составляет примерно 1,38 (95% доверительный интервал: 1,26-1,51), при этом вероятность развития пародонтита при МС составляет 38% [62].

Метаболический синдром в 38,8% случаев связан с проявлением тяжелого пародонтита (29,6% случаев), скорректированный PR 1,11; 95% ДИ, 1,01–1,13). Связь меняется с возрастом, у лиц в возрасте 45-59 и старше 60 лет соответственно PR 0,64; 95% ДИ, 0,49-0,90,  $p<0.01$ ; PR 0,60; 95% ДИ, 0,49-0,86,  $p<0,01$ ;) [125].

Распространенность средней и тяжелой степени пародонтита значительно зависит от компонентов МС. Логистическая регрессия, скорректированная с учетом факторов показала, что при пародонтальном индексе  $\geq 2,51$  и индексе гингивита  $\geq 1,01$ , индексе кровоточивости  $\geq 20$  выявляется значительная взаимосвязь пародонтита с МС [151].

Преддиабет является промежуточной стадией между гликемией и сахарным диабетом [91, 92], в 2021 году глобальная распространенность преддиабета составила 9,1%, к 2045 году увеличится на 6,5% [101], согласно данным Ramón-

Arbués E. и соавторов (2019) доказана связь между избыточным весом, ожирением и сахарным диабетом и метаболическим синдромом [163].

Распространенность метаболического синдрома значительно выше при пародонтите средней и тяжелой степени тяжести, по сравнению с лицами без пародонтита и пародонтизом легкой степени тяжести. Тяжесть пародонтита связана с гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности у мужчин, у женщин наблюдается положительная взаимосвязь с низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и абдоминальным ожирением [101, 171, 188].

Распространенность МС (39,0%) увеличивалась от степени тяжести пародонтита (легкая - 33,6%; средняя - 38,7% и тяжелая - 46,8%). Тяжелая степень тяжести пародонтита связана с возрастом и полом [65], по данным Т.А. Hlushchenko (2020), у лиц с МС воспалительные заболевания пародонта выявлены в 81,58% случаев, среди которых тяжелый генерализованный пародонтит занимает 26% случаев [154], согласно данным Л. А. Ермолаевой и соавторов (2016) хронический генерализованный пародонтит в сочетании с МС имеет проявления в тяжелой, средней степени, соответственно в 85,7%, 11,4% случаях, клиническое течение пародонтоза наблюдается в 1,4% случаев [33].

По данным Слажнева Е. С. и соавторов (2022) наблюдается высокая степень распространенности воспалительных заболеваний пародонта в корреляции ИМТ [40], Р. Tegelberg и соавторы (2019) привели убедительные данные об относительных рисках развития пародонтита в зависимости от МС и пола [120], у пациентов с пародонтизом наблюдаются более выраженные взаимосвязи с компонентами МС [51].

Нарушение пищевого поведения у лиц с метаболическим синдромом приводит к значительному нарушению качества жизни [1].

Связь между сахарным диабетом, преддиабетом и пародонтизом двусторонняя. Метаболический синдром и сахарный диабет являются фактором риска развития и утяжеления пародонтита, воспалительный процесс при

пародонтите, в свою очередь ухудшает контроль сахара в крови [7, 8, 40, 94, 119, 149].

Метаболический синдром положительно связан прогрессирующим пародонтитом (коэффициент 0,11,  $p < 0.05$ ), с легкой формой пародонтита не связан ( $-0,01$ ,  $p = 0.79$ ) [124].

В одноцентровом поперечном исследовании представлены участвовали лица с СД2 типом в возрасте 45 лет по сравнению с легким пародонтитом (скорректированный риск PR 1,11, 95%, доверительный интервал 1,11-1,13) [125].

В процессе проведения одноцентрового кросс-секционного исследования позволило выявить в 95,1% случаев наличие пародонтита. Наблюдается взаимосвязь между гликемическим контролем и уровнем гигиены полости рта, Тяжелая степень пародонтита наблюдалась независимо от состояния гигиены полости рта и гликемического контроля ( $p = 0,027$ ) [164].

S. Dhir и соавторы (2018) привели данные о статистической взаимосвязи тяжести пародонтита с уровнем HbA1c и липидов (отношение шансов [OR], 95% доверительный интервал [CI]: HbA1c 1,34 [1,019-1,21], общий холестерин 1,01 [1,03-1,42], триглицериды 1,01 [1,01-1,14], ЛПНП 1,028 [1,08-1,71]. Таким образом, неконтролируемый уровень HbA1c повышает риск развития пародонтита при СД2 типе [85].

У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе повышены риски утяжеления клинического состояния тканей пародонта (переход со средней степени тяжести пародонтита в тяжелую), особенно у лиц с вредными привычками (курение) [147].

Согласно данным исследования с одиннадцатилетним наблюдением проведенным Kebede T.G. и соавторами (2018) не найдено убедительных доказательств потенциальной связи между пародонтитом и изменениями HbA1c при сахарном диабете [91].

Было выявлено несколько факторов риска развития МС - диета [98], социально-экономический статус (СЭС) [174], курение [176], и физическая активность [180], заболевания полости рта [137, 148, 165].

Проявления в полости рта у пациентов с компонентами метаболического синдрома диабетиков включают более высокую распространенность и тяжесть как кариеса, так и заболевания пародонта, дисфункцию слюноотделения, нарушение заживления, а также оппортунистические инфекции. Наличие грибковой инфекции происходит за счет нарушения иммунитета и изменения состава слюны. У данной категории пациентов отмечается более высокая распространенность поражений полости рта, связанных с инфекцией дрожжевого гриба рода *Candida* в виде проявлений протезного стоматита, псевдомембранозного кандидоза, среднего ромбовидного глоссита и ангулярного хейлита.

Кроме того, пациенты с нарушением толерантности глюкозы чаще всего принимают различные системные препараты, которые влияют на снижение слюноотделения, а это, в свою очередь, является фоном изменения состава микробиоты полости рта [84, 139].

Исследования микробиоты пародонта указывают на возможную связь между измененным метаболизмом глюкозы при преддиабете и диабете и изменениями в микробиоте пародонта. Вместе с этим, гипергликемия усиливает экспрессию патогенных рецепторов, которые усиливают ответ хозяина на дисбиотический микробиом. Гипергликемия также способствует провоспалительному ответу самостоятельно или через путь конечных продуктов прогрессивного гликирования/рецепторов конечных продуктов прогрессивного гликирования. Эти процессы возбуждают функции разрушения клеточных тканей, что еще больше усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов и изменение соотношения RANKL/остеопротегерин, способствуя образованию и активации остеокластов [86].

Причины повышенного развития рака полости рта у диабетиков до конца не известны, хотя были предложены клинические, биохимические и молекулярные причины [87].

Потенциально опасные злокачественные новообразования представляют собой значительную группу заболеваний слизистой оболочки, которые могут иметь повышенную предрасположенность к развитию рака полости рта. К ним

относятся лейкоплакия полости рта, лихеноидный лишай полости рта (ЛЛП), пролиферативная веррукозная лейкоплакия, эритроплакия и актинический хейлит. Лейкоплакия и КПЛ – являются потенциально опасными заболеваниями, ассоциированными со значительной частотой злокачественной трансформации, - имеют более высокую распространенность среди лиц с СД, чем в общей популяции [87, 143].

Пациенты с сахарным диабетом, вследствие ряда сопутствующих заболеваний полости рта - ксеростомии, высокого уровня зубного налета и т.д., - более предрасположены к развитию кариеса [83].

Синдром жжения полости рта представляет собой атипичную хроническую боль, характеризующаяся наличием ощущения жжения, покалывания или откровенной боли, локализующейся преимущественно на языке, губах и нёбе, хотя она может распространяться на любые другие участки, без наличия распознаваемых поражений слизистой оболочки, которые могут обосновать это состояние. По-видимому, СГР чаще встречается у пациентов с СД по сравнению со здоровыми людьми. Это может быть связано с периферической нейропатией, часто отмечаемой у пациентов с диабетом [103].

Дрожжевые грибы рода *Candida* входят в состав микробиоты полости рта примерно 20-60% здоровых людей без каких-либо специфических признаков или симптомов [71].

Кандидоз полости рта, по данным литературы является одной из наиболее распространенных инфекций полости рта у здоровых лиц и в том числе у лиц с ослабленным иммунитетом, таких как больные СД. Высокое содержание глюкозы в ротовой жидкости создает благоприятный фон для развития дрожжевых грибов в полости рта [61, 82, 115, 140, 168, 181, 193].

По данным В. Saud (2020) «распространенность грибковой инфекции полости рта выше у диабетиков (34,0%) по сравнению со здоровыми лицами (4,7%),», в основном в полости рта преобладают дрожжевые и плесневые грибы относящиеся к роду *Candida* (57,5%), *Aspergillus* (28,4%) и *Trichophyton* (10,7%)» [99].

Кандидоз в полости рта может проявляться в различных формах, таких как эритематозный, атрофический, гиперпластический кандидоз, остеоматоз, молочница и ангулярный хейлит [54, 141, 161].

С. Jhugroo и соавторы (2019) провели поперечное сравнительное исследование соответственно критериям отбора - здоровых лиц и лиц с диабетом и в 80% случаев выявили патологию слизистой оболочки рта. Буккальные мазки служили критерием для выделения рода *Candida* до видов - *C. Albicans*, *C. tropicalis* и *C. krusei nonalbicans* [74].

Метаболический синдром повышает риск развития рецидивирующего афтозного стоматита (РАС). В этом кросс-секционном исследовании приняли участие 33 пациента с рецидивирующим афтозным стоматитом, а 33 здоровых человека, соответствующих по возрасту и полу, и обследованы с точки зрения риска развития метаболического синдрома. Результаты показали, что распространенность метаболического синдрома у пациентов с РАС (21,2%) была значительно выше, чем у здоровых людей (9,1%) ( $p < 0,05$ ) [54].

Клинические проявления и осложнения, ассоциированные с сахарным диабетом (СД) включают широкий спектр нарушений в полости рта. К ним относят сухость во рту (ксеростомию), что связано с уменьшением процесса слюноотделения и приводит к повышенному риску развития кариеса, в том числе кариеса цемента. Часты периапикальные воспалительные процессы, гингивит, пародонтит, обусловленные нарушением иммунного ответа и нарушением микроциркуляции. Также распространен кандидоз полости рта, сопровождающийся жжением, глоссодиния в виде жжения и болезненности языка. Нарушение вкусовой функции проявляются изменениями восприятия вкуса, а характерными признаками являются географический, складчатый и покрытый налетом язык. Дополнительными патологиями выступают плоский лишай, афтозный стоматит, а также повышенная склонность к инфекционным процессам и замедленное заживление слизистой полости рта при повреждении. Эти изменения требуют комплексного подхода к диагностике [56, 103, 118, 133, 138, 141, 162, 168, 169, 177, 178].

Хронически высокий уровень сахара в венозной крови обычно приводит к развитию нарушений стоматологического статуса [141].

У пациентов с СД наблюдается дисфункция слюнных желез, что приводит к снижению выработки слюны и изменению её состава [10, 11, 12, 16, 25, 26, 32, 38, 42, 43, 46, 48, 49, 50].

Риск развития ксеростомии выше среди пациентов с диабетом, распространенность составляет от 34% до 51% случаев по сравнению с лицами без диабета [17, 93, 138, 197].

Сухость во рту (ксеростомия) у пациентов сахарным диабетом вызывает существенные затруднения при приеме пищи, глотании, разговоре, что значительно снижает качество жизни. Исследования показывают, что у взрослых лиц с диабетом нарушена функция слюнных желез, однако точные причины этого состояния остаются неизвестными. Предполагается, что к развитию ксеростомии могут приводить полиурия, вегетативные нейропатии, микрососудистые изменения и патологические изменения в базальных мембранах слюнных желез [141, 198]. Существует значительная связь между степенью ксеростомии и уровнем глюкозы в слюне [17].

Снижение скорости слюноотделения связано с проявлениями гипергликемии [138].

Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) выявлены между диабетиками с удовлетворительным уровнем контроля заболевания и здоровыми лицами по наличию проявлений ксеростомии и нейросенсорных нарушений вкуса (дисгевзии). Особенно выражены эти различия у пациентов с плохим контролем диабета – они значительно чаще испытывают сухость во рту ( $p < 0,001$ ) и нейросенсорные дисгевзии ( $p < 0,05$ ). Хотя у больных с диабетом наблюдается более высокая распространенность поражений слизистой оболочки рта, статистически значимых отличий в сравнении со здоровыми лицами не выявлено ( $p > 0,05$ ) [144].

Синдром горящего рта характеризуется наличием атипичной хронической боли, наличием жжения и покалывания [72, 145].

Локализация боли чаще всего на языке, губах и нёбе, хотя она может распространяться на любые другие участки, без наличия распознаваемых поражений слизистой оболочки, которые могут обосновать это состояние. СГР чаще всего возникает у женщин старше 30 лет и часто ассоциируется с различными эмоциональными расстройствами в анамнезе [68, 107, 162, 179].

Изменения вкусового восприятия, в основном в виде гипогевзии в значительном количестве диагностируются при СД2 и при метаболическом синдроме. Хотя на данный момент причина изменений вкусового восприятия неизвестна, была выдвинута гипотеза, что на фоне этих изменений могут возникать нарушения диабетической нейропатии и гипофункции слюнных желез [141].

Осложнения в полости рта у пациентов с МС и СД могут ухудшать качество жизни пациентов [169].

Боль в медицине определяется как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или напоминающее его [29, 30, 34, 185].

В силу своей субъективной природы взаимодействие ноцицептивных, когнитивных, эмоциональных и социальных компонентов в совокупности формирует болевые ощущения. Острая боль выступает в качестве защитного механизма против раздражителей, инфекции, нарушения гомеостаза и вторичных повреждений [104, 135].

В отличие от этого, хроническая боль по своей природе мучительна и часто является основной причиной обращения пациентов за медицинской помощью [146].

Ноцицептивная боль - это боль, вызванная физиологической защитной системой, которая защищает от неприятных раздражителей, и является наиболее частым типом боли. Воспалительная боль - один из наиболее представительных подтипов ноцицептивной боли. Соматическая ноцицептивная боль обычно ощущается в слое дермы и часто описывается как ланцинирующая, острая или жгучая боль [191].

Распространенность нейропатической боли резко возрастает у лиц с определенными хроническими заболеваниями в связи с ее механическими особенностями, при этом может возникать вторично у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена на фоне проявлений диабетической нейропатии, на слизистой оболочке рта в жалобах превалирует жжение и боль, покалывание без причины [58, 88, 89, 173, 183, 199].

Клинико-патогенетическая взаимосвязь между рядом инфекционных агентов, микробиотой и метаболическими нарушениями представлена в исследовании Фоминых Ю. А. и соавторов (2018) [14], возможные патогенетические механизмы формирования метаболических нарушений и метаболического синдрома в условиях длительной персистенции в организме *Candida spp.*, и *Helicobacter pylori* описаны Успенским Ю. П. и соавторами (2021) [44], мультимодальные взаимосвязи заболеваний пародонта с системными заболеваниями представлены в исследовании Kapila Y.L. (2021) [116].

Взаимосвязь между микробиотой полости рта и сахарным диабетом до конца не изучено [75].

У пациентов с сахарным диабетом второго типа наблюдается повышение титров *Streptococcus mutans* на фоне снижения pH слюны, и увеличение кариозного процесса [95].

Гликемический статус влияет на состав поддесневой микробиоты десны у пациентов с пародонтитом на фоне течения СД2 типа. Наличие в составе поддесневой микрофлоры бета-гемолитического, каталазонегативного и факультативного анаэроба *S. agalactiae* и *Streptococcus milleri* указывает на то, что при пародонтите они могут быть резервуаром потенциально активных агентов [102].

Особенности микробиоты полости рта при заболеваниях пародонта на фоне сахарного диабета в зависимости от гликемического статуса представлено в исследовании Matsha T.E.(2020). В зубном налете значительно распространены фузобактерии и актинобактерии, незначительно протеобактерии, при наличии кровоточивости увеличены актинобактерии [142].

У лиц у которых организм не вырабатывает достаточное количество инсулина, либо не может его использовать из-за инсулинорезистентности, в микробиоте пародонтального кармана наблюдается превалирование стрептококков и вейлонелл [150], при гингивите в ротовой жидкости чаще всего повышены маркеры воспаления и также изменен микробиом [172].

Метаболический контроль связан с дисбиозом микробиоты. У пациентов с СД2 наблюдаются высокие уровни pH ( $p < 0.01$ ), более низкая доля пародонтопатогенов красного комплекса ( $p < 0.01$ ), желтого и оранжевого комплекса ( $p < 0.001$ ). При СД2 типе и  $HbA1c > 8\%$  наблюдается увеличение *Gemella morbillorum* ( $p < 0.05$ ), сахаролитические бактерии преобладали независимо от состояния пародонта [175].

Гипегликемия слюны связана с кариесом и гингивитом. Микробиом слюны меняется в зависимости от концентрации глюкозы [186, 187], гликемический статус влияет на состав поддесневой биопленки [53, 102].

Полногеномное секвенирование позволило выявить высокую численность в составе микробиоты полости рта *Anaerolineaceae bacterium* у лиц с СД2 и пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести [196].

У лиц с СД2 в 94,4% случаев клинически наблюдается пародонтит в средней или тяжелой форме, наблюдалась значимая корреляция между  $HbA1c$  и ИМТ  $p = 0,039$ . В биотопе зубного налета наблюдается доминирование грамотрицательных бактерий, в 35% случаев *Bacteroidetes*, в 25% *Firmicutes*, в 24% *Fusobacterium*, в ротовой жидкости данные виды соответственно в 28%, 29% и 11% случаев [136].

Согласно данным Matsha T. E. (2020г) в микробиоте полости рта лиц с СД2 типом доминируют в 98% случаев *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* и *Actinobacteria* [142].

J.R. Campos и соавторы (2020, 2022) привели данные, что метаболический синдром и пародонтит взаимосвязаны, состояние пародонтальных тканей хуже, распространенность и тяжесть пародонтита выше [69], у лиц с метаболическим

синдромом вероятность развития пародонтита на 38% выше по сравнению со здоровыми лицами [62].

Длительное применение метформина по данным Tegelberg P. и соавторов (2019) связано с образованием пародонтальных карманов и снижением уровня альвеолярной кости [120].

Утяжеление клинической картины пародонтита взаимосвязано с уровнем гликемии [51, 91].

МС и СД2 чаще всего изменяет бактериальный профиль различных биотопов – пародонтальных карманов, ротовой жидкости – и тем самым снижает их разнообразие и богатство [142, 155, 175].

Метагеномный анализ поддесневой микробиоты по данным Е.А. Babaeva и соавт. (2017), чаще всего образован представителями красного комплекса – *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *T. Forsythia* [131], в поддесневой биопленке пациентов с СД2 наблюдается преобладание *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Gemella*, *Streptococcus*, *Leptotrichia*, *Filifactor*, *Veillonella* и *Terrahemophilus* [106].

У лиц с сахарным диабетом 2 типа наблюдается качественное снижение биологического и филогенетического разнообразия микробиоты полости рта с более высоким преобладанием периопатогенов [73],

Наличие взаимосвязи между различными видами пародонтопатогенной микрофлоры является причиной быстрого прогрессирования заболеваний пародонта у лиц с недостаточностью инсулина [52, 90].

При сахарном диабете происходит потеря окислительного равновесия, в результате чего активность антиоксидантов и ферментов угнетается из-за повышенной концентрации глюкозы, избыточного образования свободных радикалов и гликирования белков. Эти вредные процессы могут вызывать серьезные повреждения биологических структур на молекулярном уровне, что можно оценить с помощью эксфолиативной цитологии полости рта [80].

Пациенты с сахарным диабетом склонны к увеличению количества бактерий в полости рта, которые могут вызывать нарушения в клетках слизистой

оболочки буккальной и десневой зон. Наблюдение за буккальными клетками показало, что у 10 человек они были нормальными (62,5%), а у 6 человек - слабо поврежденными (37,5%). Состояние клеток десны показало, что 8 человек имели нормальные клетки (50%), 6 человек - слабое повреждение клеток (37,5%) и 2 человека - умеренное повреждение клеток (12,5%). Результаты окрашивания эпителиальных клеток методом PAS показали нормальное состояние у 10 человек (62,5%), слабое повреждение у 3 человек (18,8%) и умеренное повреждение у 3 человек (18,8%). По результатам статистического анализа не было получено значимой связи между уровнем глюкозы в крови и патологией слизистой оболочки буккальной и десневой зон,  $p\text{-value} = 0,105$  (буккальная),  $p\text{-value} = 0,151$  (десневая), но значимая связь в эпителиальных клетках, окрашенных PAS ( $p\text{-value} = 0,048$ ) [97].

У лиц с СД1 и СД2 типом вызывают цитоморфологические изменения в клетках слизистой оболочки – увеличение площади ядра, увеличение цитоплазмы [81].

Средний диаметр ядер отшелушенных клеток слизистой оболочки буккальной области в группе диабетиков и контрольной группе составил 11,198 и 9,494 мкм, соответственно, и разница была очень значительной [100].

В исследовании участвовало тридцать больных диабетом и тридцать здоровых людей. Мазки были получены из слизистой оболочки буккальной области и окрашены по Папаниколау, а также гематоксилином и эозином. Воспалительных клеток и микробов у лиц I группы не наблюдалось, однако перинуклеарный ореол был отмечен у 16,6%, а бинуклеированные клетки - у 3,3% контрольных лиц. Воспалительные клетки, состоящие в основном из нейтрофилов и лимфоцитов, наблюдались у 40 %, микробное носительство - у 26,6 %, перинуклеарный ореол - у 73,3 %, а бинуклеированные клетки - у 36,6 % пациентов с диабетом. Средний диаметр, площадь и ядерно-цитоплазматическое соотношение ядер были значительно выше у пациентов с диабетом по сравнению со здоровыми людьми [78].

Таким образом, необходимость персонифицированной оценки рисков развития патологии слизистой оболочки и красной каймы губ на фоне преддиабета и СД2 типа особенно актуальна.

Нарушения спектра и разнообразия состава микробиоты полости рта и слюны – обусловлено взаимным влиянием преддиабета и СД2 типа. Взаимосвязь МС и СД2 типа и патологии слизистой оболочки рта может являться критерием для оценки факторов риска и внедрения их в практическое здравоохранение.

Таким образом, диагностика осложнений в полости рта, в том числе при наличии патологии слизистой оболочки рта обусловленных взаимосвязью метаболических компонентов, имеет большое значение.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1 Дизайн исследования

С 2021 по 2023 гг. было проведено комплексное клинико-стоматологическое обследование, которое явилось основой для разработки персонифицированного подхода к диагностике рисков развития патологии слизистой оболочки рта у пациентов с нарушением углеводного обмена.

На основании требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Приказа от 19.06.2013 № 266 Министерства здравоохранения Российской Федерации «Правила клинической практики в Российской Федерации» все исследования были проведены с согласия Комитета по этике ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 11 от 09.11.2016).

Обследование пациентов проводилось на базе кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой, д.м.н., профессор Герасимова Л.П.), на базе клинической стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, главный врач д.м.н., доцент С.А. Лазарев, и терапевтического отделения с эндокринологическими койками Клиники ФГБОУ ВО БГМУ, ГБУЗ РБ ГКБ №21.

Субъектом исследования явились лица с нарушением углеводного обмена и выявленной патологией слизистой оболочки рта.

Объект исследования: разработка и обоснование персонифицированного подхода к диагностике рисков развития патологии слизистой оболочки рта у лиц с нарушением углеводного обмена на основании комплекса клинико-лабораторного

обследования.

## **2.2 Общая характеристика пациентов с метаболическим синдромом**

Для решения поставленных задач сформирована двухэтапная программа комплексного исследования:

1 этап – ретроспективное наблюдательное исследование пациентов с метаболическим синдромом, объективизировало отбор пациентов с нарушением и без нарушения углеводного обмена;

2 этап – комплексное клинико-стоматологическое и лабораторное исследование позволило оценить распространенность основных стоматологических заболеваний, исследовать состояние состава уреазопозитивной, молочнокислой и дрожжевой микробиоты полости рта, уровня pH, глюкозы, уреазы, аммиака и свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной ротовой жидкости, состава буккального эпителия, которое в комплексе позволило оценить персонафицировано риски развития патологии слизистой оболочки рта и предложить их практическому здравоохранению.

Дизайн комплексного клинико-лабораторного исследования: рандомизированное, открытое, прямое, контролируемое.

В исследовании участвовали 105 пациентов в возрасте от 25 до 55 лет, проходивших лечение и диспансерное наблюдение у врача-эндокринолога. Женщины составляли большинство: их количество превышало численность мужчин в 1,9 раза.

В результате рандомизации пациенты разделены на три клинические группы:

- Первая основная клиническая группа 26 человек с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена.

- Вторая основная клиническая группа 52 пациента с сахарным диабетом 2 типа.

- Группа сравнения 27 пациентов с метаболическим синдромом без нарушений углеводного обмена.

Такое распределение позволило провести сравнительный анализ состояния пациентов с различными уровнями углеводного обмена и выявить их особенности течения в зависимости от нарушений углеводного обмена.

#### **Критерии включения в исследуемые клинические группы с МС:**

1. Наличие у пациентов МС.
2. Наличие информированного согласия пациентов с наличием МС.
3. Мужчины и женщины в возрасте от 25 до 55 лет, коренные жители г. Уфы
4. Центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин.
5. Повышение уровня триглицеридов – ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л).
6. Снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л – у мужчин; <1,2 ммоль/л – у женщин).
7. Повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности –
8. ЛПНП (>3,0 ммоль/л).
9. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте – ПГТТ  $\geq 7,8$  и <11,1 ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак <7,0 ммоль/л
10. Нарушение гликемии натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и <7,0 ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ <7,8 ммоль/л.
11. Комбинированное НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и <7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ  $\geq 7,8$  и <11,1 ммоль/л.
12. Наличие вредных привычек- курение.

#### **Критерии исключения в исследуемые клинические группы:**

1. Отсутствие у пациентов признаков МС.
2. Отсутствие информированного согласия у пациентов с МС.
3. Мужчины и женщины в возрасте младше 25 лет и старше 55 лет,

коренные жители г. Уфы с наличием сахарного диабета 1 типа, пациенты с ОНМК, пациенты с острым коронарным синдромом, пациенты с инфарктом миокарда.

4. Резкое снижение массы тела.

5. Лица, без вредных привычек.

Согласно этическим принципам сформулированным во Всемирной медицинской ассоциации в виде Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г. № 266. нами проведено медицинское исследование.

### **2.3 Клинические методы исследования пациентов с метаболическим синдромом**

Оценка стоматологического статуса пациентов с нарушением и без нарушения углеводного обмена по ВОЗ (2016) включала использование индекса КПУ (кариес, пломбы, удаленные зубы), J.C. Greene и J.R. Vermillion (1960), РМА в модификации Parma (1960), PI по Расселу (1956)).

Оценка хронической боли проводилась на основании данных адаптированной русскоязычной версии Международной классификации орофациальной боли (МКОБ) 1-е издание (ICOP), ее интенсивность оценивалась на основании данных визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [20, 35, 114, 200], проявления синдрома горящего рта на основании опросника DN4 [37, 79], приложение 2,3.

#### **2.3.1 Методы микробиологических исследований состояния микробиоты полости рта у пациентов с метаболическим синдромом**

Все исследования состава микробиоты зубного налета проводились на базе

лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., профессор Туйгунов М.М.).

Все микробиологические исследования зубного налета выполнялись в лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ под руководством д.м.н. профессора Туйгунова М.М.

Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили на основе изучения их биохимических характеристик с применением комплектов специализированных тест-систем. Результаты количественного анализа выражали в десятичном логарифме ( $\lg$ ) числа колониеобразующих единиц на миллилитр (КОЕ/мл), что обеспечивало точную оценку микробной нагрузки.

### **2.3.2 Методы исследования проб ротовой жидкости у пациентов с метаболическим синдромом**

Изучение кислотности смешанной нестимулированной ротовой жидкости проводили с использованием универсальной индикаторной лакмусовой бумаги рН-1-14.

В пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости биохимическим методом анализа в микропланшетном формате определяли уровень глюкозы с использованием набора АО - «Вектор-Бест» Глюкоза GOD (диапазон измерений 0,06-30 ммоль/л). Обеспечение вхождения измеряемых концентраций глюкозы в исследуемых образцах слюны в диапазон линейности набора (0,5-56 ммоль/л) осуществлялось путем увеличения объема образца, взятого на анализ. Полученные результаты сравнивали с рефератными значениями нормы глюкозы по Вавиловой Т.П. (2019г), которые составляют 0,06-0,17 ммоль/л. Уреазную активность определяли в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости по количеству аммиака (ммоль), образовавшегося в результате работы фермента. Для определения аммиака 2мл супернатанта смешивали с 250  $\mu$ л реактива Нesslera, оптическую плотность определяли на спектрофотометре при длине волны 500 нм. Концентрация

аммиака, выделяющегося в результате стехиометрической реакции гидролиза мочевины, катализируемой ферментом, определяется колориметрически по реакции Нesslerа [194]. Для приготовления калибровочного графика готовились растворы сульфата аммония, полученные путем разведения стандартного раствора (20 мг на 100 мл дистиллированной воды). К 3 мл разведений аликвот стандартного раствора добавлялся 1 мл реактива Нesslerа и определялась оптическая плотность образцов при длине волны 500 нм. На основании полученных данных строился калибровочный график. Определение уреазной активности ( $\mu\text{моль} \cdot \text{мин}^{-1}$  на мг белка) в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости проводили следующим образом - к 0,5 мл слюны добавляли 3 мл 3% раствора мочевины, 1 мл 0,2 м фосфатного буфера и инкубировали пробы при 55° С в течение 15 мин. По истечении времени инкубации реакцию останавливали помещением проб в лед и добавлением 0,66 N раствора серной кислоты и 1 мл 10% раствора вольфрамата натрия, после чего пробы центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин. Активность уреазы выражали в нмоль аммиака/мин на мг белка. Для определения аммиака 2мл супернатанта смешивали с 250  $\mu\text{л}$  реактива Нesslerа, оптическую плотность определяли на спектрофотометре при длине волны 500 нм. Содержание белка в образцах смешанной нестимулированной ротовой жидкости определяли по Лоури.

Хемилюминесценцию смешанной нестимулированной ротовой жидкости проводили с использованием прибора «Хемилюминомер-003». Исследуемые показатели:  $I_{\text{max}}$  и  $S$ . Исследования проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории ЦНИЛ (зав. лабораторией к.б.н. Мочалов К. С.).

Сиалометрия смешанной нестимулированной ротовой жидкости проводили методом сплевывания в градуированную пробирку с ценой деления 0,1 мл. Сбор слюны проводили в течение 10 минут. На основании данных трехкратного сбора слюны рассчитывали среднее значение индивидуального уровня саливации каждого обследованного пациента, и определяли степень ксеростомии. В норме скорость стимулированного слюноотделения составляет 1,5-2 мл/мин, нестимулированного – 0,3-0,4 мл/мин. Диагноз «гипосаливация» устанавливается

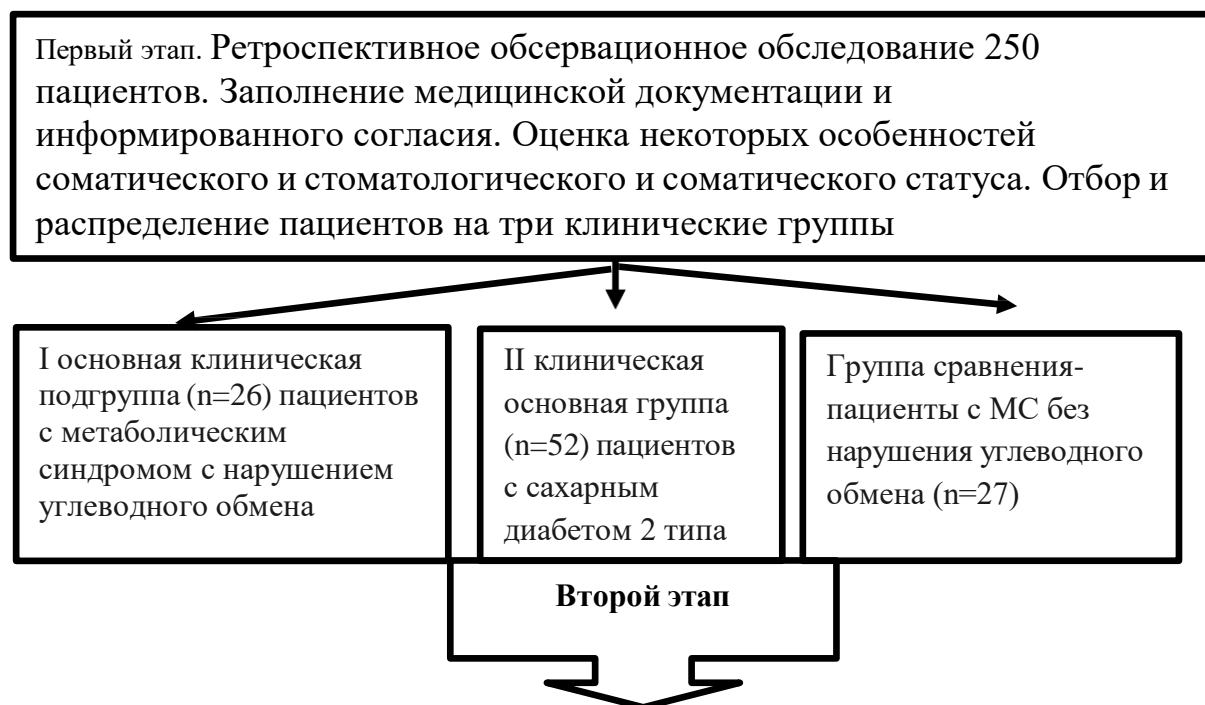
при снижении стимулированного слюноотделения до 0,5-0,7 мл/мин, а нестимулированного – до 0,1 мл/мин.

### 2.3.3 Цитологическое исследование буккального эпителия у пациентов с метаболическим синдромом

Забор буккального эпителия со слизистой оболочки щеки осуществляли выше линии смыкания зубов или с поверхности десневой борозды с помощью одноразовых стерильных цитощеток (Rambrush, тип D). Материал наносят на предметные стекла, высушивают. Фиксация препаратов осуществляется красителем-фиксатором эозин-метиленовый синий Лейшмана в течение 2 минут с последующей окраской раствором азур-эозина по Романовскому-Гимза в течение 20 минут. При подсчете 1000 клеток определяли соотношение базальных, промежуточных и поверхностных клеток.

Окрашивание Giemsa, широко используемое при цитологическом исследовании, позволяет выявить морфологию клеток, включая ядро и цитоплазму. Эта процедура окрашивания проста, экономична и обычно занимает 25-30 минут [59].

Дизайн исследований представлен на рисунке 1.



## Продолжение рисунка 1

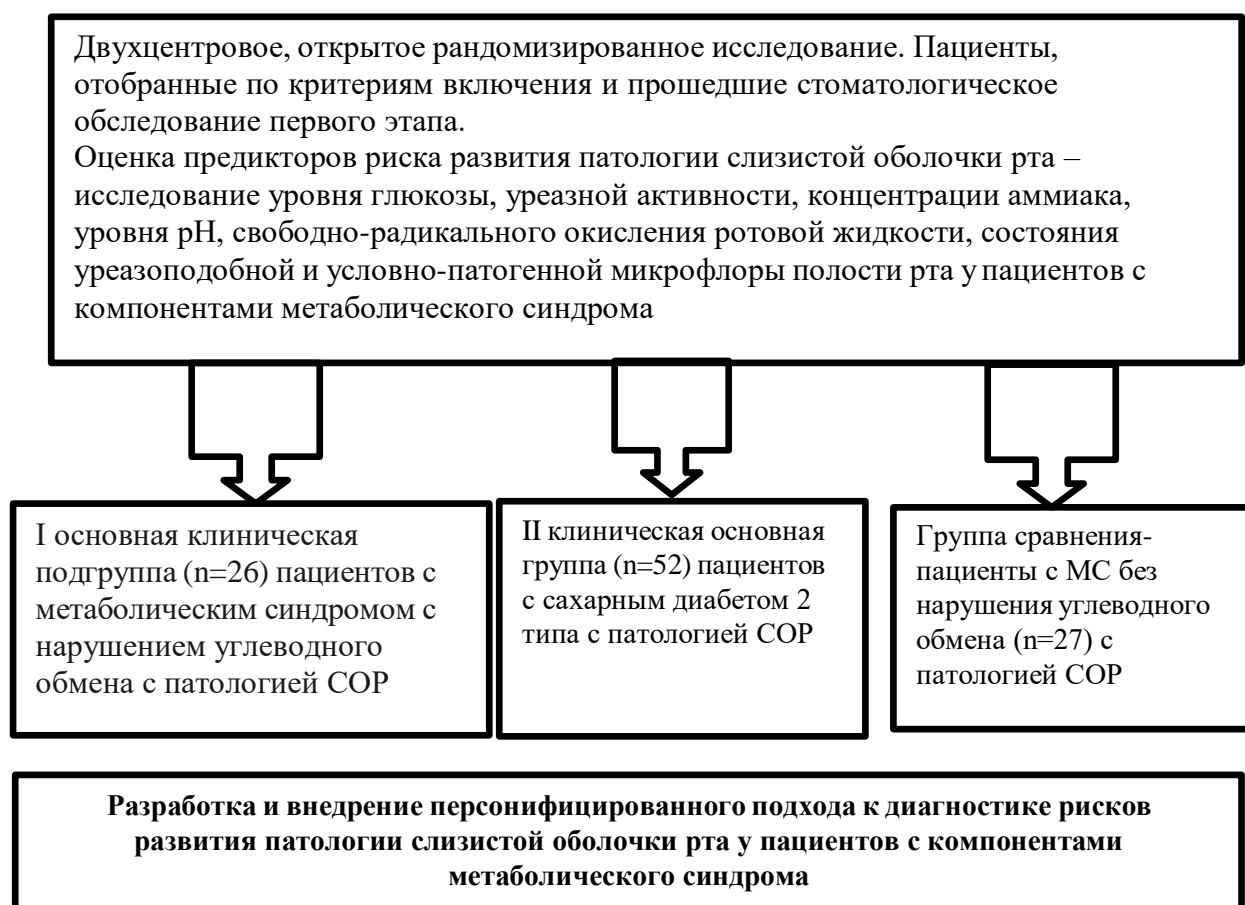


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

В таблице 1 представлена общая характеристика проведенных клинических, лабораторных и социологических методов исследований.

Таблица 1 – Общая характеристика проведенных исследований

Направления исследований	Методы сбора, анализа и обработка информации	Объект и объем исследований
Клинические методы исследований		
Ретроспективное обсервационное обследование пациентов с МС		
Оценка общего состояния	Клинические методы	250
Двухцентровое, открытое рандомизированное исследование. Пациенты, отобранные по критериям включения и прошедшие стоматологическое обследование первого этапа		

Продолжение таблицы 1

Направления исследований	Методы сбора, анализа и обработка информации	Объект и объем исследований
Оценка стоматологического статуса основных клинических групп и группы сравнения	Данные клинического осмотра, аналитический, статистический	105 пациентов
оценка уровня хронической боли,	шкала ВАШ	78
оценка проявлений синдрома	опросник DN4	78
ожжения полости рта, сиалометрия	сбор смешанной нестимулированной ротовой жидкости (СНРЖ)	78
Лабораторные методы исследований		
Микробиологический метод исследования		
Качественное и количественное исследование состава микробитыс использованием специальных дифференциально-диагностических сред серии HiCrome	Биологический материал – образцы мазков с полости рта	105
Биохимический и хемолуминесцентный метод		
Исследование ротовой жидкости:	Лабораторные методы:	
а) Определение pH СНРЖ	универсальная индикаторная	
б) определение уровня глюкозы, уреазы, аммиака	лакмусовая бумага pH-1-14	105
в) определение свободно-радикального окисления СНРЖ	биохимические методы	105
	метод хемолуминесценции	105
Цитологический метод		
Определение буккального эпителия	цитологический метод	78
Группа сравнения с которой сравнивали полученные данные в ходе диагностических мероприятий	Клинические, лабораторные и социологические	27
Определение рисков развития патологии СОР и разработка персонифицированного подхода. Динамическое наблюдение основных групп и группы сравнения 3,6,12 мес		

## 2.4 Статистические методы исследования

Для обработки данных использовали статистическую среду R Studio и табличный процессор Excel. Все непрерывные признаки предварительно были проверены на нормальность распределения, для этого использовали тест Дарлинга-Андерсона с нулевой гипотезой о подчинении исследуемого признака нормальному закону распределения. Гипотеза о нормальности подтверждалась при  $p > 0,2$ . В случае если подтверждалась нулевая гипотеза о нормальности распределения, то для описания характеристика признака использовали среднее значение ( $m$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), а в качестве теста для сравнения выборочных средних двух нормально распределенных признаков применяли критерий Стьюдента-Уэлча. В случае, если нормальность распределения признаков не подтверждалась в ходе проверки, то использовали для описания характеристик – медиану ( $Me$ ) и межквартильный размах ( $Q_1-Q_3$ ), а сравнение признаков в двух группах проводили с использованием критерия Мана-Уитни. Для сравнения непрерывных признаков в трех выборках использовали критерий Краскела-Уоллиса. Во всех тестах нулевой гипотезой служило предположение о равенстве средних/медиан в двух или трех выборках, которую отвергали при  $p < 0,05$ .

Для сравнения частот встречаемости категориальных признаков в выборках использовали  $\chi^2$ -критерий, соответственно в зависимости от количества групп сравнения – попарный или многомерный. Нулевой гипотезой в тесте служило предположение об отсутствии различий в частотах встречаемости категориальных признаков, данную гипотезу отклоняли при уровне значимости  $< 0,05$ . При необходимости в тестах выполняли поправки Йейтса.

Для оценки связи между признаками использовали различные показатели. Так для связи между бинарными категориальными признаками применяли коэффициенты ассоциации ( $KA$ ), рассчитанные на основе четырехпольных матриц сопряженности, для связи между мультиномиальными категориальными признаками применяли коэффициенты взаимной сопряженности Пирсона ( $KSP$ ),

рассчитанные на основе девятипольных матриц сопряженности, для оценки связи между бинарными и числовыми признаками использовали точечные коэффициенты бисериальной корреляции ( $Kb$ ). Так как для всех этих коэффициентов нельзя определить статистическую значимость, то исходя из объемов групп сравнения, считали, что если коэффициенты превосходят 0,5, то связь между исследуемыми признаками подтверждена. Для оценки связи между непрерывными признаками использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ), статистическую значимость которого (отличие от нуля) проверяли на основе стандартного  $t$ -критерия.

Для расчета относительных рисков  $RR$  составлялась для групп клинической и сравнения, соответственно объемов  $n_1$  и  $n_2$ , таблица сопряженности вида:

	Клиническая группа ( $n_1$ )	Группа сравнения ( $n_2$ )	
Есть признак	$A$	$C$	$A+C$
Нет признака	$B$	$D$	$B+D$
	$A+B = n_1$	$C+D = n_2$	$A+B+C+D = n_1+n_2$

Относительный риск рассчитывался по формуле:

$$RR = \frac{EER}{CER}$$

здесь  $EER = A/(A+C)$  – абсолютный риск в основной клинической группе,

$CER = B/(B+D)$  – абсолютный риск в контрольной группе/

Также определялась чувствительность и специфичность рисков:

$$Se = \frac{A}{A+B},$$

$$Sp = \frac{D}{C+D}.$$

Кроме этого, для относительных рисков рассчитывался доверительный интервал с надежностью  $\gamma = 0,95$ .

Для графического представления результатов исследования использовали столбчатые диаграммы и хитмапы, построенные средствами Excel, а также лесные

графики (для визуализации относительных рисков и их доверительных интервалов, построенные средствами R (библиотека «forestplot»).

### **ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Результаты комплексного клинико-лабораторного исследований пациентов с нарушением углеводного обмена включают подтверждение гипергликемии, нарушений липидного обмена, скрытой инсулинорезистентности, уровня глюкозы в плазме венозной крови натощак и через 2 часа, гликированного гемоглобина, липидного профиля, инсулина, С – пептида, которые позволяют поставить диагноз и определяют степень тяжести заболевания.

#### **3.1 Клинико-демографические характеристики пациентов, ретроспективное обсервационное обследование пациентов с метаболическим синдромом**

Клинико-демографические характеристики пациентов с наличием МС с нарушением или без нарушения углеводного обмена ( $n=53$ ), сахарного диабета 2 типа (СД2) ( $n=52$ ), включает анализ истории болезни [31], оценку общего состояния, длительности заболевания, методов комплексного лечения изучаемых патологий [2, 19], а также возрастные и гендерные особенности.

В таблице 2 представлены данные обсервационного обследования 105 пациентов, соответственно пациентов с наличием МС составило 50,47% ( $n = 53$ ), с СД2 типа 49,52 % ( $n = 52$ ) случаев. Также представлены характеристики лиц женского и мужского пола в целом и в зависимости от критериев МС. Медианный возраст всех наблюдаемых пациентов составил 38,5 (IQR:28-52) лет, соотношение женщин к мужчинам 1,9:1.

В основной клинической группе пациентов с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена индекс массы тела составил от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> у 5 пациентов (19,2 %) из них 3 женщины (11,5 %), 2 мужчин (7,7 %), от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> – у 6 пациентов (23%), из них 3 мужчин (11,5 %), 3 женщин (11,5 %), больше 40 кг/м<sup>2</sup> у 15 человек (57,6 %) из них 14 женщин (53,8 %), 1 мужчина (3,8

%).

В группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа индекс массы тела от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> определен у 5 пациентов (9,6 %) из них 1 женщина (1,9 %), 4 мужчин (7,7 %), от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> – у 18 пациентов (34,6 %) из них 9 мужчин (17,3 %), 9 женщин (17,3 %), больше 40 кг/м<sup>2</sup> - 29 человек (55,8 %) из них 16 женщин (30,8 %), 13 мужчин (25 %).

В группе сравнения индекс массы тела от 30 до 34,2 кг/м<sup>2</sup> человека (7,4 %) из них 2 женщины (7,4 %), от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> – 18 человек (66,7 %) из них 16 женщин (59,3 %), 2 мужчин (7,4 %) больше 40 кг/м<sup>2</sup> - 7 человек (25,7 %) из них 6 женщин (22,2%), 1 мужчина (3,7%).

Уровень глюкозы в крови натощак во всех является значимо различимым при  $p < 0,01$ .

Распределение пациентов основных клинических групп и группы сравнения проведена в зависимости от оценки индекса массы тела, в крови от уровня липопротеидов высокой (менее 1,2 ммоль/л), низкой плотности (более 3 ммоль/л), артериального давления 140/90 мм. рт. ст.

Таблица 2 – Распределение демографических и клинических показателей пациентов с наличием компонентов метаболического синдрома

Характеристики	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )	2 основная клиническая группа СД типа 2 ( $n = 52$ )	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )	
Пол (абс/%)	Ж: 20 (76,9%) М: 6 (23,1%)	Ж 25 (48,1%) М 27 (51,9%)	Ж: 24 (92,3%) М: 3 (11,7%)	$\chi^2=15,065$ , <0,001***
Возраст (лет):	38 (36–52)	36,5 (25,5–53)	38,5 (35–50)	0,061
по полу (Ж/М)	40,5 (36–54) 35,5 (29–48)	39 (26–54) 34 (25–53)	41 (35–54) 36 (27–43)	0,059 0,048*

Продолжение таблицы 2

Характеристики	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )	2 основная клиническая группа СД типа 2 ( $n = 52$ )	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )	p-уровень сравнения
ИМТ: по полу (Ж/М)	32,1 (30,8–39,5)	35 (25,8–42,5)	31,1 (30,5–39,1)	0,112
	32,8 (32,8–41,2)	34,1 (25,8–42,4)	31,5 (30,5–40,2)	0,198
	31,3 (26,2–29,4)	35,9 (25,6–42,6)	30,7 (25,5–33,8)	0,075
Окружность талии (см): по полу (Ж/М)	106 (98–116)	111 (105–124)	104 (96–112)	0,073
	105,4 (95–115)	105 (98–119)	101,5 (94–110)	0,059
	112,8 (107–121)	117,4 (111–128)	109 (105–114)	0,095
Глюкоза в крови натощак (ммоль/л) по полу (Ж/М)	5,2 (4,6–5,5)	10,6 (7,0–14,2)	4,65 (4,3–5,3)	<0,001***
	5,2 (4,5–5,5)	10,8 (6,6–14,4)	4,8 (4,3–5,4)	<0,001***
	5,2 (4,8–5,4)	10,4 (7,2–14)	4,5 (3,5–4,5)	<0,001***
Глюкоза в крови ч/з 2 ч после еды (ммоль/л) по полу (Ж/ М)	8,1 (7,9–8,7)	9,1 (8,0–9,8)	6,2 (5,4–6,9)	<0,001***
	8,2 (7,9–8,8)	9,14 (8,0–10)	6,3 (5,4–6,9)	<0,001***
	7,9 (7,9–8,2)	9,0 (8,0–9,5)	6,1 (5,6–6,7)	0,003**
Индекс НОМА-IR	0	13	0	<0,001***
Гликированны й гемоглобин ммоль/л,	6,3 (5,2; 7,3)	9,7 (8,8; 10,5)	5,5 (5,1; 6,1)	0,001**

\*\*, \*\*\* - различия значимы при  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

### 3.2 Стоматологический статус пациентов с метаболическим синдромом

Оценка особенностей стоматологического статуса включает первичный осмотр с диагностикой основных стоматологических заболеваний, лабораторные методы включают оценку состава микробиоты полости рта, состояния pH, глюкозы, уреазы, аммиака, свободно-радикального окисления в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости, состава буккального эпителия.

Оценивалась взаимосвязь показателей гликемического контроля - гликированного гемоглобина и глюкозы в крови с показателями в смешанной нестимулированной ротовой жидкости у пациентов преддиабетом, сахарным диабетом 2 типа и без нарушений углеводного обмена.

У пациентов с МС с нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом 2 типа наблюдается повышенный риск развития кариеса, высокая интенсивность ( $p < 0,001$ ), индекс КПУ (кариес, пломба, удаленные зубы) имеет специфическую структуру - наблюдается превалирование константы К (кариес) в 2,2 и 1,9 раза по сравнению с показателями группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Данные указывают на высокую интенсивность кариеса на фоне нарушений углеводного обмена (Таблица 3).

Анализ распространенности некариозных поражений твердых тканей зубов показывает, что у лиц с сахарным диабетом типа 2 наблюдается значительное превалирование симптома гиперестезии, повышенного истирания и клиновидных дефектов твердых тканей зубов значимо отличается от частоты их встречаемости у лиц без нарушения углеводного обмена (группа сравнения), соответственно  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ .

Таблица 3 – Интенсивность и распространенность кариеса твердых тканей у пациентов с наличием компонентов метаболического синдрома

Показатель и	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )	2 основная клиническая группа СД типа 2 ( $n = 52$ )	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )	$p$ -уровень сравнения согласно критерию Краскелла-Уоллиса
КПУ	15,5 (13,75–18,0)	18,75 (15,5–20,25)	12,0 (10,25–14,5)	$<0,001^{***}$
К	6,0 (5,5–7,0)	7,25 (6,75–8,0)	3,5 (2,75–3,75)	$<0,001^{***}$
П	4,75 (4,0–5,5)	4,0 (3,75–6,0)	6,5 (6,0–7,0)	$0,003^{**}$
У	4,75 (4,25–5,75)	5,5 (5,0–6,5)	2,0 (1,5–3,5)	$<0,001^{***}$
Распространенность кариеса (%), $m \pm \sigma$	$92,46 \pm 0,44$	$97,28 \pm 0,82$	$90,69 \pm 0,31$	$<0,001^{***}$

$^{**}$ ,  $^{***}$  - различия значимы при  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

Статистический анализ с использованием  $\chi^2$  критерия показал, что клиновидный дефект твердых тканей зубов встречается с одинаковой частотой во всех клинических группах ( $p > 0,2$ ), таблица 4.

Оценка гигиены полости рта (ИГР-У) позволило ценить наличие зубного налета и твердых зубных отложений, наблюдается зависимость уровня гигиены от нарушений углеводного обмена при МС и СД2 типом.

Таблица 4 – Распространенность некариозных поражений твердых тканей зубов у пациентов с преддиабетом или сахарным диабетом 2 типа

Показатели	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )		2 основная клиническая группа СД типа 2 ( $n = 52$ )		Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )		$p$ -уровень сравнения согласно критерию $\chi^2$
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Клиновидный дефект (K03.1)	15	57,69	24	46,15	9	33,33	$\chi^2=3,18$ ; $p=0,205$
Повышенное стирание (K03.0)	20	76,92	27	51,92	10	37,03	$\chi^2=8,73$ ; $p=0,013^*$
Гиперестезия (K03.8)	18	69,23	35	67,3	7	25,92	$\chi^2=14,49$ ; $p<0,001^{***}$

\* , \*\*\* - различия значимы при  $p<0,05$  и  $p<0,001$ , соответственно.

Оценка гигиены полости рта (ИГР-У) позволило ценить наличие зубного налета и твердых зубных отложений, наблюдается зависимость уровня гигиены от нарушений углеводного обмена - преддиабета, сахарного диабета типа 2.

В 1 основной клинической группе (метаболический синдром с нарушением углеводного обмена) 2 основной клинической группе с сахарным диабетом 2 типа индекс гигиены полости рта соответствует критериям неудовлетворительной и плохой гигиены полости рта, выраженность воспалительного процесса по индексу РМА соответствует легкой и средней степени тяжести. Индекс РІ соответствует клиническому состоянию тканей пародонта пациентов с 1 и 2 основных клинических групп (Таблица 5).

В сравнительном аспекте оценка выраженности воспалительного процесса по индексу РМА в группе сравнения (МС без нарушения углеводного обмена) незначительна, и соответствует легкой степени тяжести ( $p<0,001$ ). При этом для пациентов первой основной клинической группы (МС с нарушением углеводного обмена) и второй основной клинической группы (СД2 типа) медианное значение

гигиенических (ИГР-У) и пародонтальных индексов SBI, PI, глубина пародонтального кармана статистически значимо отличимо от пациентов группы сравнения (МС без нарушения углеводного обмена) согласно критерию Краскела-Уоллиса,  $p < 0,01$  (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели гигиенических и пародонтальных индексов в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома (сравнение с контролем согласно тесту Мана-Уитни)

Показатели	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )	2 основная клиническая группа СД типа 2 ( $n = 52$ )	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )	$p$ -уровень сравнения согласно критерию Краскела- Уоллиса
Индекс ИГР-У	2,5 (2,0–3,0)	3,5 (3,0–4,0)	2 (1,75 -2,0)	0,009**
Индекс РМА (Parma, 1960)	48,75 (48–49,75)	61,0 (60,0–65,0)	9,75 (9,5–10,5)	<0,001***
SBI (Мюллемана)	1,5 (1,0–2,0)	2,0 (2,0–2,25)	0,5 (0–0,75)	0,002**
PI (Рассел, 1956)	2,5 (2–3,25)	3,75 (3,5–4,25)	1,75 (1,5–2,0)	<0,001***
Глубина пародонтально го кармана	3,5 (3,25–4,0)	4,75 (3,5–6,0)	2,75 (2,5 -3,75)	<0,001***

\* , \*\*\* - различия значимы при  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

На основании полученных данных проведенного клинико-стоматологического обследования лиц с метаболическим синдромом обусловленным нарушением или без нарушения углеводного обмена превалирует гингивит соответственно в 65,4% и 88,9% случаев, у инсулинорезистентных лиц (СД2) превалирует пародонтит в 80,7% ( $p < 0,001$ ), (Таблица 6).

Таблица 6 – Распространенность патологии тканей пародонта у пациентов с компонентами метаболического синдрома

Показатели	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )		2 основная клиническая группа СД 2 типа ( $n = 52$ )		Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )		$p$ -уровень сравнения согласно критерию $\chi^2$
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Хронический генерализованный гингивит K05.10	17	65,38	10	19,23	24	88,89	$\chi^2=38,43$ ; $p < 0,001^{***}$
Хронический генерализованный пародонтит K05.3	9	34,62	42	80,77	3	11,11	$\chi^2=38,43$ ; $p < 0,001^{***}$
Из них:							
Хронический генерализованный пародонтит K05.3 легкой степени тяжести	7	77,78	12	28,57	3	11,11	$\chi^2=12,05$ ; $p=0,003^{**}$
Хронический генерализованный пародонтит K05.3 средней степени тяжести	2	22,22	23	54,76	0	0	$\chi^2=5,92$ ; $p=0,050^*$
Хронический генерализованный пародонтит K05.3 тяжелой степени тяжести	0	0	7	16,67	0	0	$\chi^2=2,29$ ; $p=0,317$

\*, \*\*, \*\*\* - различия значимы при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

В зависимости от жалоб на наличие снижения количества смешанной ротовой жидкости, методом сиалометрии у пациентов 1 основной клинической группы с МС с нарушением углеводного обмена и 2 основной клинической группы с СД2 подтверждено соответственно наличие кандидоза полости рта в

зависимости от количества дрожжевых грибов рода *Candida*, ксеростомии в зависимости от низких или высоких показателей гликемии. При этом наличие кандидоза и ксеростомии у пациентов 2 основной клинической группы наблюдается в 1,8 и 2,6 раза чаще по сравнению с 1 основной клинической группой ( $p<0,05$ ) и группой сравнения ( $p<0,01$ ). В группе сравнения частота выявления кандидоза составила 14,81%, а ксеростомии -11,11%. При этом ксеростомия у этих пациентов имела преимущественно временный, транзиторный характер. Независимо от наличия компонентов метаболического синдрома, у пациентов выявлена зависимость выраженности ксеростомии от объёма смешанной нестимулированной ротовой жидкости и от уровня гликемии. Снижение объёма ротовой жидкости и повышение уровня сахара в плазме венозной крови влияют на развитие сухости полости рта (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели сиалометрии и уровня гликемического контроля у пациентов с кандидозом и ксеростомией на фоне проявлений компонентов метаболического синдрома

Диагноз/группы	1    основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( <i>n</i> = 26)		2    основная клиническая группа СД 2 типа ( <i>n</i> = 52)		Группа сравнения МС            без нарушения углеводного обмена ( <i>n</i> = 27)		<i>p</i> -уровень сравнения по $\chi^2$ -тесту
Кандидоз полости рта (В37.0)							
Кандидоз полости рта (В37.0)  мицелиальная форма	абс	%	абс	%	абс	%	<i>p</i> <sub>12</sub> =0,034* <i>p</i> <sub>1с</sub> =0,443 <i>p</i> <sub>2с</sub> =0,004**
	6 (23,08%)		25 (48,08%)		4 (14,81%)		
Сиалометрия (мл/10мин)	0,5±0,05		0,4±0,05		0,7±0,08		<i>p</i> <sub>12</sub> =0,161 <i>p</i> <sub>1с</sub> =0,038* <i>p</i> <sub>2с</sub> =0,002**

## Продолжение таблицы 7

Диагноз/группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )	2 основная клиническая группа СД 2 типа ( $n = 52$ )	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )	$p$ -уровень сравнения по $\chi^2$ -тесту
Ксеростомия (К 11.7)				
Ксеростомия (К 11.7) транзиторная	абс	%	абс	%
	5 (19,23%)		13 (25,0%)	
Сиалометрия мл/10мин	0,4±0,07	0,1±0,06	0,6±0,05	$p_{12}=0,569$ $p_{1c}=0,410$ $p_{2c}=0,146$
Гипергликемия ммоль/л	8,1±0,4	9,8±0,7	6,2±0,5	$p_{12}=0,002^{**}$ $p_{1c}=0,024^{*}$ $p_{2c}<0,001^{***}$ *

\*, \*\*, \*\*\* - статистическая значимость различий при  $p<0,05$ ,  $p<0,01$  и  $p<0,001$ , соответственно.

Примечание:  $p_{12}$  - сравнение 1 и 2 групп,  $p_{1c}$  - сравнение 1 группы и группы сравнения,  $p_{2c}$  - сравнение 2 группы и группы сравнения

Оценка клинического состояния красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта у пациентов с проявлениями компонентов МС выявила значительную вариабельность изучаемой патологии (Таблица 8).

В среднем у всех обследуемых пациентов I основной группы на фоне проявлений метаболического синдрома обусловленного нарушением углеводного обмена превалирует патология слизистой оболочки рта в виде географического глоссита в 84,62% случаев, в 46,15% случаев наблюдается синдром жжения полости рта, симптоматический или ангулярный хейлит в 38,46% случаев.

При диагностированном СД 2 типа из патологии слизистой оболочки превалирует синдром жжения полости рта в 51,92% случаев ( $p<0,05$ ) и географический язык в 32,7% случаев ( $p<0,05$ ).

Серия попарных сравнений с использованием теста Манна-Уитни не выявила статистически значимых различий ( $p>0,2$ ) в частоте патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта между пациентами с нарушением углеводного обмена в рамках метаболического синдрома. В тоже время при сравнении этих показателей с группой МС без нарушения углеводного обмена были обнаружены выраженные и значимые отличия ( $p<0,01$ ). Это указывает на то, что состояние слизистой оболочки рта у пациентов с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена близко к таковому в исследуемой группе, но существенно отличается от группы сравнения (Таблица 8).

Таблица 8 – Распространенность патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта у пациентов с компонентами метаболического синдрома коэффициент сопряженности Чупрова (КСЧ)

Диагноз/группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n=26$ )		2 основная клиническая группа СД 2 типа ( $n = 52$ )		Группа сравнения МС без нарушения углеводног о обмена ( $n=27$ )		$p$ -уровень сравнения по $\chi^2$ -тесту
	абс	%	абс	%	абс	%	
Ангулярный хейлит (K13.0)	10 (38,46%)		13 (25,0%)		6 (22,22%)		$p_{12}=0,220$ $p_{1c}=0,198$ $p_{2c}=0,785$

Продолжение таблицы 8

Диагноз/группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена (n=26)		2 основная клиническая группа СД 2 типа (n = 52)		Группа сравнения МС без нарушения углеводног о обмена (n=27)		<i>p</i> -уровень сравнения по $\chi^2$ -тесту
	абс	%	абс	%	абс	%	
Рецидивирующий афтозный стоматит (К 12.0)	6 (23,08%)		8 (15,38%)		5 (18,52%)		$p_{12}=0,404$ $p_{1c}=0,683$ $p_{2c}=0,785$
Географический глоссит (К14.1)	22 (84,62%)		17 (32,69%)		7 (25,93%)		$p_{12}<0,001^{***}$ $p_{1c}<0,001^{***}$ $p_{2c}=0,536$
Лишай красный плоский (L43)	8 (30,76%)		5 (9,61%)		3 (11,11%)		$p_{12}=0,019^*$ $p_{1c}=0,078$ $p_{2c}=0,835$
Синдром жжения полости рта, глоссодиния (МКБ-10, К 14,6)	12 (46,15%)		27 (51,92%)		6 (22,22%)		$p_{12}=0,631$ $p_{1c}=0,066$ $p_{2c}=0,012^*$

\*, \*\*\* - различия в группах значимы при  $p<0,05$  и  $p<0,001$ , соответственно.

Примечание:  $p_{12}$  - сравнение 1 и 2 групп,  $p_{1c}$  - сравнение 1 группы и группы сравнения,  $p_{2c}$  - сравнение 2 группы и группы сравнения

У лиц с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена отмечается более высокая частота глоссита, синдрома жжения полости рта, ангулярного хейлита, красного плоского лишая, рецидивирующего афтозного стоматита по сравнению с группой пациентов без нарушения углеводного обмена.

При этом наиболее выраженное и статистически значимое превышение зарегистрировано для географического глоссита ( $p < 0,001$ ). Менее выраженные, но все же достоверные различия выявлены для синдрома жжения полости рта и красного плоского лишая (уровень значимости  $p < 0,1$ ). Эти данные свидетельствуют о более высокой степени поражения слизистой у пациентов с метаболическим синдромом обусловленным нарушением углеводного обмена.

У пациентов 2 основной клинической группы (сахарный диабет 2 типа) чаще всего из патологии слизистой оболочки рта и красной каймы губ наблюдается синдром жжения полости рта, глоссит, ангулярный хейлит, афтозный стоматит и плоский лишай ( $p < 0,01$ ) в 3,4 и 2,4, 4,3, 1,6 и 1,7 раза выше группы сравнения.

Кандидоз полости рта в группе сравнения (МС без нарушения углеводного обмена) диагностирован с использованием микробиологического метода в 14,81% случаев, по частоте встречаемости симптоматического хейлита (ангулярного) и рецидивирующего афтозного стоматита значимых различий не наблюдалось ( $p > 0,2$ ).

Проведенный анализ на основе коэффициентов сопряженности Чупрова показал наличие взаимосвязи между распределением пациентов по клиническим группам в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена и частотой встречаемости глоссита, красного плоского лишая, кандидоза полости рта, ксеростомии и синдрома жжения полости рта (Рисунок 2).

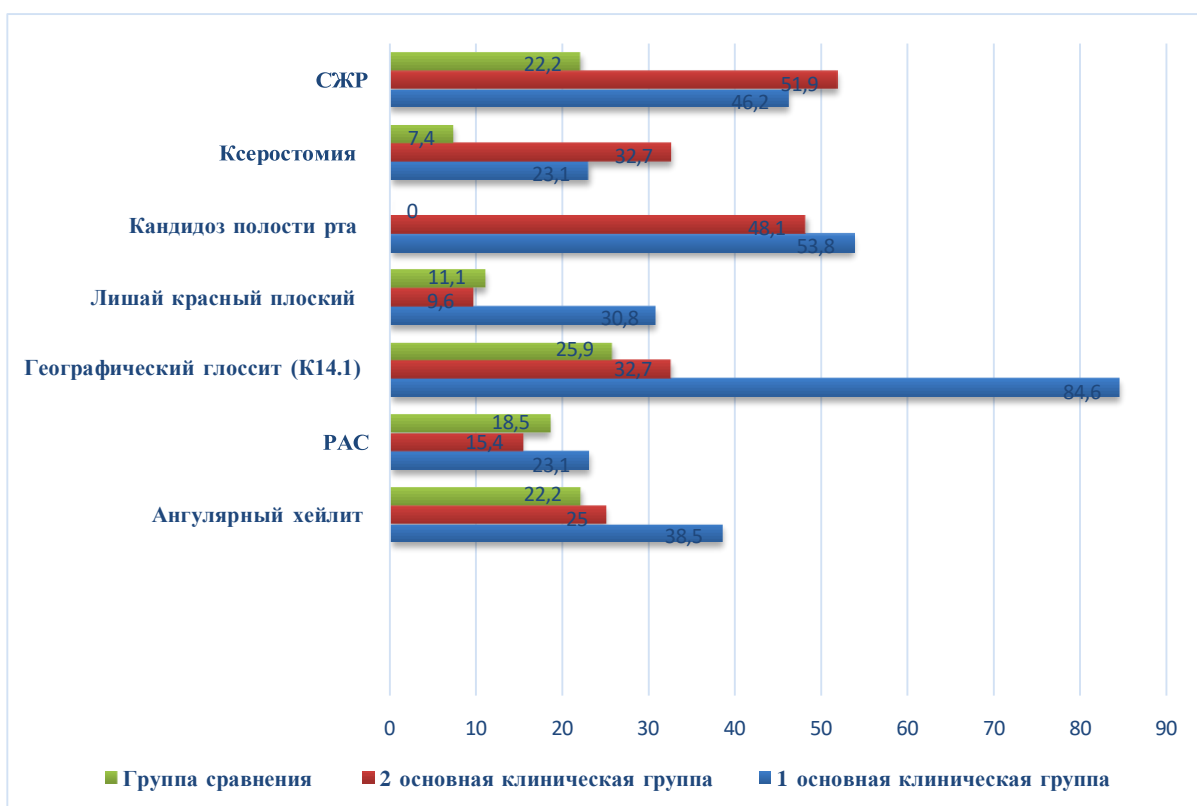


Рисунок 2 – Распространенность патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта у пациентов основных клинических групп и группы сравнения

У пациентов с МС с нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом 2 типа чаще всего встречается кариес и некариозные поражения твердых тканей зубов, хронический гингивит и пародонтит, кандидоз и синдром жжения полости рта. Полученные данные требуют междисциплинарного подхода в разработке и планировании ранних качественных диагностических мероприятий совместно с врачом стоматологом, эндокринологом, терапевтом, неврологом.

### 3.3 Оценка уровня хронической боли, проявлений синдрома сухости полости рта, ксеростомии у пациентов метаболическим синдромом

У пациентов с метаболическим синдромом обусловленным нарушением или без нарушения углеводного обмена в зависимости от клиники некариозных

поражений твердых тканей зубов (клиновидном дефекте, повышенном стирании и гиперестезии) уровень интенсивности орофациальной боли представлен в таблице 9.

При наличии некариозных поражений твердых тканей зубов лиц 1 основной клинической группы интенсивность боли по шкале ВАШ ниже в 1,3 раза показателей 2 основной клинической группы ( $p<0,1$ ). В группе сравнения боль ощущалась менее интенсивно, интенсивность ниже в 1,6 ( $p<0,05$ ) и 2,1 ( $p<0,001$ ) раза по сравнению с данными полученными у лиц с нарушением углеводного обмена.

Интенсивность боли от температурных и термических раздражителей при некариозных поражениях твердых тканей зубов выше у лиц с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена по сравнению с группой метаболического синдрома без нарушений углеводного обмена ( $p<0,05$ ), интенсивность боли также значимо ниже ( $p<0,05$ ) пациентов с сахарным диабетом 2 типа (Таблица 9).

Интенсивность боли при воздействии химических, температурных и механических раздражителей выше у лиц первой основной клинической группы, по сравнению с данными полученными у лиц группы сравнения ( $p<0,001$ ), при этом интенсивность боли ниже, по сравнению с данными полученными у лиц с сахарным диабетом второго типа ( $p<0,001$ ).

В зависимости от наличия раздражителей приводящих к ощущению определенных границ уровня интенсивности боли (термические, химические и механические раздражители), значительный уровень боли при проведении индивидуальной гигиены полости рта наблюдается у лиц с СД2 типом, по сравнению с группой сравнения ( $p<0,001$ ), у которой интенсивность боли соответствует «умеренной» (Таблица 9). Таким образом, у пациентов всех клинических групп наблюдается различный уровень интенсивности орофациальной боли- от «слабой» до «значительной» согласно данным шкалы ВАШ. В сравнительном аспекте между группами с нарушением углеводного обмена наблюдаются различная интенсивность орофациальной боли ( $p<0,01$ ) по

сравнению с группой сравнения, при этом у лиц группы сравнения интенсивность боли «слабая» либо «умеренная» ( $p < 0.001$ ).

Таблица 9 – Средние показатели уровня интенсивности орорфациальной боли (баллы, визуально-аналоговая шкала ВАШ) при кариесе и некариозных поражениях твердых тканей зубов и воспалительных заболеваниях пародонта у пациентов с нарушением и без нарушения углеводного обмена

Показатели уровня интенсивности боли в баллах, шкала ВАШ	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена (n = 26)	2 основная клиническая группа СД типа 2 (n = 52)	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена (n = 27)	p-уровень сравнения согласно критерию Стьюдента-Уэлча
	Баллы, m±σ			
Боль от температурных и химических раздражителей (КД)	3,98±0,22	4,78±0,32	2,14±0,86	p <sub>12</sub> =0,043* p <sub>1c</sub> =0,044* p <sub>2c</sub> =0,005**
Боль при воздействии химических, температурных и механических раздражителей (ПС)	3,76±0,24	5,05±0,25	2,55±0,45	p <sub>12</sub> <0,001*** p <sub>1c</sub> <0,001*** p <sub>2c</sub> <0,001***
Боль при проведении индивидуальной гигиены полости рта (механические раздражители) (гиперестезия)	4,24±0,66	5,28±0,72	2,84±0,16	p <sub>12</sub> =0,290 p <sub>1c</sub> =0,044* p <sub>2c</sub> =0,001**
Средние значения уровня боли в баллах	3,99 ±0,37	5,04±0,43	2,51±0,49	p <sub>12</sub> =0,068 p <sub>1c</sub> =0,020* p <sub>2c</sub> <0,001***

\*, \*\*, \*\*\* - различия в группах значимы при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно. Примечание:  $p_{12}$  - сравнение 1 и 2 групп,  $p_{1c}$  - сравнение 1 группы и группы сравнения,  $p_{2c}$  - сравнение 2 группы и группы сравнения

Вне зависимости от нарушения углеводного обмена наблюдается превалирование уровня интенсивности орофациальной боли от «умеренной» до «значительной» как при открывании рта, приеме раздражающей пищи и проведении индивидуальной гигиены полости рта (Таблица 10).

Причем боль в углу рта, затрудняющая разговор, прием пищи при симптоматическом хейлите (ангулярном), десквамативном глоссите наиболее выражена в группе пациентов с СД2 и значимо при  $p < 0,001$  превышала соответствующую боль как у пациентов первой клинической группы с преддиабетом, а также у пациентов группы сравнения (без нарушения углеводного обмена).

Таблица 10 – Средние показатели уровня интенсивности орофациальной боли (баллы, шкала ВАШ) при патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта у пациентов с нарушением и без нарушения углеводного обмена

Показатели уровня интенсивности боли в баллах, шкала ВАШ/ клинические группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )	2 основная клиническая группа СД типа 2 ( $n = 52$ )	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )	$p$ -уровень сравнения согласно критерию Стьюдента
	Баллы, $m \pm \sigma$			
Жалоба на боль в при открывании полости рта (ангулярный хейлит)	3,62±0,39	5,21±0,43	2,14±0,66	$p_{12}=0,008^{**}$ $p_{1c}=0,059$ $p_{2c}<0,001^{***}$

Продолжение таблицы 10

Показатели уровня интенсивности боли в баллах, шкала ВАШ/ клинические группы	1 основная клиническа я группа МС с нарушение м углеводного обмена ( <i>n</i> = 26)	2 основная клиническ ая группа СД типа 2 ( <i>n</i> = 52)	Группа сравнения МС без нарушения углеводног о обмена ( <i>n</i> = 27)	<i>p</i> -уровень сравнения согласно критерию Стьюдента
	Баллы, <i>m</i> ± <i>σ</i>			
Боль в углу рта, затрудняющая разговор, прием пищи (ангулярный хейлит, десквамативный глоссит)	3,52±0,38	4,99±0,11	1,96±0,14	<i>p</i> <sub>12</sub> <0,001*** <i>p</i> <sub>1с</sub> <0,001*** <i>p</i> <sub>2с</sub> <0,001***
Жалоба на боль в СОР при приеме раздражающей пищи (РАС, глоссит, КПЛ)	3,56±0,34	5,09±0,31	3,17±0,73	<i>p</i> <sub>12</sub> =0,001** <i>p</i> <sub>1с</sub> =,630 <i>p</i> <sub>2с</sub> =0,017*
Жалоба на боль в СОР при проведении индивидуальной гигиены (РАС, КПЛ)	4,86±0,14	5,21±0,39	2,95±0,07	<i>p</i> <sub>12</sub> =0,401 <i>p</i> <sub>1с</sub> <0,001*** <i>p</i> <sub>2с</sub> <0,001***
Средние значения уровня боли в баллах	3,89±0,31	5,13±0,31	2,56±0,40	<i>p</i> <sub>12</sub> =0,006** <i>p</i> <sub>1с</sub> =0,011* <i>p</i> <sub>2с</sub> <0,001***

\*, \*\*, \*\*\* - различия в группах значимы при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

Примечание:  $p_{12}$  - сравнение 1 и 2 групп,  $p_{1c}$  - сравнение 1 группы и группы сравнения,  $p_{2c}$  - сравнение 2 группы и группы сравнения

Согласно данным шкалы ВАШ интенсивность боли в среднем соответствует критериям либо «умеренной», либо «значительной» для пациентов с преддиабетом и диабетом 2 типа. Интенсивность орофациальной боли у пациентов с преддиабетом (метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена) ниже в 1,29 раза, по сравнению с данными полученными у лиц с сахарным диабетом 2 типа. В группе сравнения уровень интенсивности боли соответствовал критерию «умеренная» боль ( $2,56 \pm 0,40$ ).

При выявленных проявлениях синдрома горящего рта (глоссодиния, МКБ-10, К 14,6) также наблюдалась различная интенсивность уровня боли, при этом превалирует невропатическая боль (Таблица 11).

Интенсивность боли по нейропатическому компоненту выявлена у 12 пациентов (46,15%) с метаболическим синдромом обусловленным нарушением углеводного обмена, у 27 пациентов (51,92%) с сахарным диабетом 2 типа и у 22,22% пациентов группы сравнения (МС без нарушений углеводного обмена).

Сумма баллов по опроснику DN4 используется для диагностики нейропатической боли. У лиц с диагностированным синдромом жжения полости рта уровень боли по соответствует 4 баллам, что указывает на высокую вероятность наличия смешанного ноцицептивно-нейропатического компонента болевого синдрома ( $p > 0,1$ ). Что касается характера боли, только у пациентов с красным плоским лишаем (L43) выявлялись такие симптомы, как саднение, зуд и жжение. Их выраженность была достоверно выше в группе с СД2 типом ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с МС с нарушением углеводного обмена, а также с группой сравнения (Таблица 11).

Таблица 11 – Средние показатели уровня интенсивности невропатической боли (баллы, опросник DN4) при патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта у пациентов с компонентами метаболического синдрома

Диагноз, жалобы, симптомы / группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена (n = 26)	2 основная клиническая группа СД типа 2 (n = 52)	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена (n = 27)	p-уровень сравнения согласно критерию Стьюдента
	Баллы, m±σ			
Лишай красный плоский (L43). Саднение, зуд, жжение	3,75±0,45	4,88±0,22	3,33±0,57	p <sub>12</sub> =0,027* p <sub>1c</sub> =0,566 p <sub>2c</sub> =0,013*
Синдром жжения полости рта, (глоссодиния, МКБ10, К 14,6). Жжение, саднение, покалывание, онемение, тяжесть в языке, усиливающаяся при разговоре, или к концу дня, боль в языке, расстройство вкуса, сухость в полости рта сумма баллов в среднем по опроснику DN4	4,18±0,42	4,96±0,84	4,75±0,35	p <sub>12</sub> =0,409 p <sub>1c</sub> =0,302 p <sub>2c</sub> =0,818
	3,97±0,44	4,92±0,53	4,04±0,46	p <sub>12</sub> =0,172 p <sub>1c</sub> =0,913 p <sub>2c</sub> =0,214

\*, \*\*\* - различия в группах значимы при  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

Примечание:  $p_{12}$  - сравнение 1 и 2 групп,  $p_{1c}$  - сравнение 1 группы и группы сравнения,  $p_{2c}$  - сравнение 2 группы и группы сравнения

На рисунке 3 представлен хитмап компонентов уровня интенсивности невропатической боли (баллы, опросник DN4) по клиническим группам исследования (с наличием или без нарушения углеводного обмена), наглядно демонстрирующий незначительные различия.

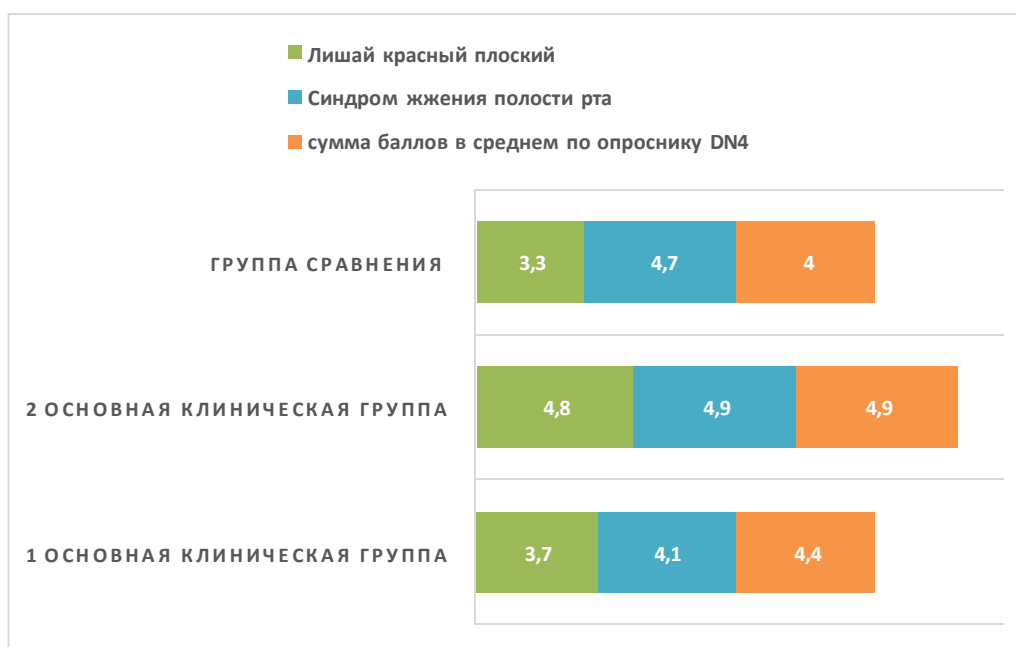


Рисунок 3 – Хитмап средних показателей уровня интенсивности нейропатической боли (баллы, опросник DN4) при патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта у пациентов основных клинических групп и группы сравнения

Субъективные ощущения боли в виде в виде жжения, покалывания, пощипывания, жжения, ползания мурашек, онемения и сухости выявлено у 47 (44,77%) случаев обследованных пациентов. У пациентов 2 основной клинической группы проявления компонентов свойственных для клинического проявления синдрома жжения полости рта (глоссодиния МКБ-10, К 14,6) наблюдается в чаще по сравнению с 1 основной клинической группой и группой сравнения ( $p < 0,1$ ). При этом сухость СОР отмечали все пациенты, у которых наблюдался синдром жжения полости рта (глоссодиния МКБ-10, К 14,6). Для выявления связи между компонентами метаболического синдрома и симптомами, характерными для синдрома жжения полости рта рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона, которые показали наличие связи между жжением в области кончика языка и компонентами МС ( $KSP=0,62$ ), и изменениями вкусовых восприятий (соленое, кислое, сладкое, горькое) и компонентами МС ( $KSP=0,5$ ) (Таблица 12).

Таблица 12 – Оценка взаимосвязи симптомов, характерных для синдрома жжения полости рта у пациентов основных клинических групп и группы сравнения

Симптомы / группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n=26$ )	2 основная клиническая группа СД 2 типа ( $n = 52$ )	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n=27$ )	$p$ -уровень сравнения по $\chi^2$ -тесту, коэффициент сопряженности Пирсона ( $KSP$ )
	абс., %	абс., %	абс., %	
Синдром жжения полости рта, (глоссодиния МКБ-10, К14,6) Жжение, саднение, покалывание, онемение, тяжесть в языке, усиливающаяся при разговоре, или к концу дня, боль в языке, расстройство вкуса, сухость в полости рта	12 (46,15%)	27 (51,92%)	8 (22,22%)	$p_{12}=0,085$ $p_{1c}=0,735$ $p_{2c}=0,665$  $KSP=0,182$
Из них:				
Изменение чувствительности СОР	7 (58,23%)	17 (62,96%)	8 (100%)	$p_{12}=0,784$ $p_{1c}=0,114^{\ddagger}$ $p_{2c}=0,112^{\ddagger}$ $KSP=0,299$
Жжение в области кончика языка	0	4 (14,81%)	8 (100%)	$p_{12}=0,404^{\ddagger}$ $p_{1c}<0,001^{***, \ddagger}$ $p_{2c}<0,001^{***, \ddagger}$ <b><math>KSP=0,618</math></b>
Жжение боковых поверхностей языка	0	0	8 (100%)	$p_{1c}<0,001^{***, \ddagger}$ $p_{2c}<0,001^{***, \ddagger}$ $p_{2c}=1.0$

Продолжение таблицы 12

Симптомы / группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n=26$ )	2 основная клиническая группа СД 2 типа ( $n = 52$ )	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n=27$ )	$p$ -уровень сравнения по $\chi^2$ -тесту, Коэффициент сопряженности Пирсона ( $KSP$ )
	абс., %	абс., %	абс., %	
Изменение вкусовых восприятий (соленое, кислое, сладкое, горькое)	6 (50,0%)	6 (22,22%)	8 (100%)	$p_{12}=0,83$ $p_{1c}=0,059$ $p_{2c}<0,001^{***, \dagger}$  <b><math>KSP=0,5</math></b>

Примечание:  $p_{12}$  - сравнение 1 и 2 групп,  $p_{1c}$  - сравнение 1 группы и группы сравнения,  $p_{2c}$  - сравнение 2 группы и группы сравнения.  $KSP$  выделено полужирным шрифтом при наличии существенной связи.

Визуально на хитмапе (Рисунок 4) видно распределение симптомов, характерных для синдрома жжения полости рта (глоссодиния МКБ-10, К 14,6), в зависимости от компонентов МС.



Рисунок 4 – Хитмап распределения симптомов, характерных для синдрома жжения полости рта (глоссодиния МКБ-10, К 14,6) у пациентов основных клинических групп и группы сравнения

Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у пациентов с патологией красной каймы губ и слизистой оболочки рта напрямую зависит от нарушений углеводного обмена. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдается значительно более высокая интенсивность ноцицептивной боли по сравнению с группой пациентов, страдающих метаболическим синдромом обусловленным нарушением углеводного обмена. В то же время в группе сравнения, включающей пациентов с метаболическим синдромом без нарушения углеводного обмена, уровень боли соответствует категории умеренной.

### **3.4 Анализ лабораторных методов исследования. Оценка проб ротовой жидкости и состава микробиоты полости рта у пациентов с метаболическим синдромом**

В данной главе проведен сравнительный анализ уровня глюкозы, уреазной активности, концентрации аммиака с уровнем pH, свободно-радикального окисления в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости с

уреазоподобной микрофлорой – *Staphylococcus* spp и *Enterobacteriaceae* spp., условно-патогенной микрофлорой - *Candida* spp, что дало возможность определить наличие дисбиоза полости рта у пациентов с преддиабетом (метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена) и с сахарным диабетом 2 типа.

В исследовании показано, что концентрация глюкозы в пробах нестимулированной смешанной слюны статистически значимо отличается между группами исследования. В группе сравнения (метаболический синдром без нарушения углеводного обмена) уровень концентрации глюкозы находится в пределах 0,11 ммоль/л, значение уреазы в пределах 0,58 ммоль в мин. на 1 мг белка, у лиц с МС с нарушением углеводного обмена глюкоза и уреазы соответственно в 1,63 и 3,52 раза выше, у лиц с наличием сахарного диабета 2 типа выше в 2,2 и 4,6 раза, причем различия между группами являются статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ ,  $p < 0.001$ , между собой показатели статистически значимы при  $p < 0,1$ .

Среднее количество аммиака в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости группы с сравнения (метаболический синдром без нарушения углеводного обмена) составило 0,29 ммоль, в группе с МС с нарушением углеводного обмена ниже в 2,42 раза, в группе с СД2 типом ниже в 1,81 раза, наблюдаются значимые отличия для клинических групп пациентов с нарушением углеводного обмена и от группы сравнения при  $p < 0,05$ , между собой статистически неразличимы при  $p = 0,118$ .

Среднее значение pH смешанной нестимулированной ротовой жидкости у лиц с МС без нарушения углеводного обмена находится в пределах 6,9, у лиц с МС с нарушением углеводного обмена в пределе - 6,14, различия различимы при  $p < 0,05$ , у лиц с сахарным диабетом 2 типа pH в пределе - 6,51, различия с группой сравнения при  $p < 0,1$ .

При анализе в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости значений светосуммы свечения получены следующие данные – у лиц группы сравнения (МС без нарушения углеводного обмена) показатель приближен к 8,9 S

у/е, у лиц с МС с нарушением углеводного обмена показатель выше в 2,52 раза, у лиц с сахарным диабетом 2 типа выше в 1,9 раза ( $p<0,001$ ).

При определении в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости уровня глюкозы 0,18 (ммоль/л), уреазной активности 2,011 ( $\mu\text{моль} \cdot \text{мин}^{-1}$  на мг белка), уровня аммиака 0,084 (мМоль), рН 6,1, светосуммы свечения 22,36 (S у/е), в составе микробиоты полости рта количества уреазопозитивных *Staphylococcus* spp. и *Enterobacteriaceae* spp. в количестве  $10^4$  КОЕ/ед, грамположительных факультативно-анаэробных палочек *Lactobacillus* spp. в количестве  $10^4$  КОЕ/ед, и условно-патогенных дрожжеподобных грибов рода *Candida* в дрожжевой форме  $10^{3-4}$  КОЕ/ед в мицелиальной форме диагностируют проявления дисбиоза полости рта у пациентов с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена (Рисунок 5).

При определении в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости уровня глюкозы 0,34 (ммоль/л), уреазной активности 2,678 ( $\mu\text{моль} \cdot \text{мин}^{-1}$  на мг белка), уровня аммиака 0,139 (мМоль), рН 6,5, светосуммы свечения 16,6 (S у/е), в составе микробиоты полости рта количества уреазопозитивных *Staphylococcus* spp. и *Enterobacteriaceae* spp. в количестве  $10^5$  КОЕ/ед, грамположительных факультативно-анаэробных палочек *Lactobacillus* spp. в количестве  $10^5$  КОЕ/ед, и условно-патогенных дрожжеподобных грибов рода *Candida* в дрожжевой форме  $10^{4-5}$  КОЕ/ед и в мицелиальной форме диагностируют проявления дисбиоза полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (Таблица 13, Рисунок 5).

Наличие уреазопозитивной микрофлоры и увеличение количества *Candida* spp. в дрожжевой или мицелиальной форме обусловлены выявленным уровнем глюкозы, уреазной активностью и концентрацией аммиака, дисбалансом состояния оксидативного стресса и сдвигом рН в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости в кислую сторону, что является одним из достоверных ранних маркеров проявления дисбиоза полости рта (Таблица 13, Рисунок 5).



Рисунок 5 – Уровень глюкозы, уреазной активности, концентрации аммиака, уровня pH, свободно-радикального окисления в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости у пациентов основных клинических групп и группы сравнения

У пациентов с метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена, включая сахарный диабет 2 типа, выявлено статистически значимое отличие в количественном составе уреазоподобной и условно-патогенной микрофлоры по сравнению с группой пациентов с метаболическим синдромом без нарушений углеводного обмена. Наиболее выраженным является увеличение частоты выявления микроорганизмов рода *Staphylococcus spp.*, что подтверждается значением  $p < 0,001$ .

Кроме того, у лиц с СД2 типом в микробиоте полости рта отмечается существенное повышение распространенности дрожжевых грибов рода *Candida spp.*, ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой сравнения (МС без нарушения углеводного обмена). Эти данные свидетельствуют о выраженных дисбиотических изменениях, ассоциированных с нарушением углеводного обмена.

Для *Streptococcus spp.*, *Strept. Salivarius*, *Enterobacteriaceae*, *Corynebacterium spp.* значимых различий ( $p > 0,1$ ) в частоте встречаемости в группах исследования не выявлено (Таблица 13, Рисунок 6).

Таблица 13 – Оценка уровня глюкозы, уреазной активности, концентрации аммиака, уровня рН, свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной ротовой жидкости, состояния уреазоподобной и условно-патогенной микрофлоры полости рта у пациентов с нарушением и без нарушения углеводного обмена

Диагноз/группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( <i>n</i> = 26)	2 основная клиническая группа СД 2 типа ( <i>n</i> = 52)	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( <i>n</i> = 27)
	<i>p</i> <sub>1</sub> – <i>p</i> -уровень при сравнении с показателем условной нормы согласно тесту Мана-Уитни, <i>p</i> <sub>2</sub> – <i>p</i> -уровень межгруппового сравнения согласно тесту Мана- Уитни.		
Глюкоза ротовой жидкости (ммоль/л)	0,18±0,02* <i>p</i> <sub>1</sub> =0,014	0,34±0,06*** <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001	0,11±0,03
	<i>p</i> <sub>2</sub> =0,057		
Уреаза ротовой жидкости (μмоль·мин <sup>-1</sup> на мг белка)	2,011±0,117*** <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001	2,678±0,312*** <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001	0,584±0,016
	<i>p</i> <sub>2</sub> =0,088		
Аммиак ротовой жидкости (мМоль)	0,084±0,016*** <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001	0,139±0,061* <i>p</i> <sub>1</sub> =0,049	0,292±0,018
	<i>p</i> <sub>2</sub> =0,118		
рН ротовой жидкости	6,14±0,3* <i>p</i> <sub>1</sub> =0,020	6,5±0,2 <i>p</i> <sub>1</sub> =0,078	6,9±0,1
	<i>p</i> <sub>2</sub> =0,214		

Продолжение таблицы 13

Диагноз/группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( <i>n</i> = 26)	2 основная клиническая группа СД 2 типа ( <i>n</i> = 52)	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( <i>n</i> = 27)
	<i>p</i> <sub>1</sub> – <i>p</i> -уровень при сравнении с показателем условной нормы согласно тесту Мана-Уитни, <i>p</i> <sub>2</sub> – <i>p</i> -уровень межгруппового сравнения согласно тесту Мана-Уитни.		
Светосумма свечения (S y/e)	22,3±0,6 <sup>***, #</sup> <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001	16,6±0,54 <sup>***</sup> <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001	8,9±0,5
	<i>p</i> <sub>2</sub> <0,001		
Staphylococcus spp. абс., %, КОЕ/ед	12 (46,15%) <sup>***</sup> 10 <sup>4</sup> <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001 <sup>#</sup>	23 (44,23%) <sup>***</sup> 10 <sup>4</sup> <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001 <sup>#</sup>	0 (0%)
	<i>p</i> <sub>2</sub> =0,873		
Грам (+) факультативно-анаэробные молочнокислые бактерии			
Streptococcus spp. абс., %, КОЕ/ед	24 (92,31%) 10 <sup>4</sup> <i>p</i> <sub>1</sub> =0,455 <sup>#</sup>	49 (94,23%) 10 <sup>5</sup> <i>p</i> <sub>1</sub> =0,515 <sup>#</sup>	27 (100%) 10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
	<i>p</i> <sub>2</sub> =0,744		
Strept. Salivarius абс., %, КОЕ/ед	9 (34,62%) 10 <sup>5</sup> <i>p</i> <sub>1</sub> =0,642	12 (23,08%) 10 <sup>5</sup> <i>p</i> <sub>1</sub> =0,102	11 (40,74%) 10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
	<i>p</i> <sub>2</sub> =0,279		
Грам (-) факультативно-анаэробные условно-патогенные бактерии			
Enterobacteriaceae spp. абс., %, КОЕ/ед	7 (26,92%) 10 <sup>4</sup> <i>p</i> <sub>1</sub> =0,465	11 (21,15%) 10 <sup>5</sup> <i>p</i> <sub>1</sub> =0,783	5 (19,23%) 10 <sup>2</sup>

Продолжение таблицы 13

Диагноз/группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )	2 основная клиническая группа СД 2 типа ( $n = 52$ )	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )
	$p_1$ – $p$ -уровень при сравнении с показателем условной нормы согласно тесту Мана-Уитни, $p_2$ – $p$ -уровень межгруппового сравнения согласно тесту Мана- Уитни.		
Условно-патогенные микроорганизмы			
Corynebacterium spp. абс., %, КОЕ/ед	8 (30,75%) $10^4$ $p_1=0,631$	25 (48,08%) $10^3$ $p_1=0,349$	10 (37,04%) $10^3$
	$p_2=0,145$		
Дрожжевые грибы			
Candida spp. дрожжи абс., %, КОЕ/ед	8 (30,76%) $10^3$ $p_1=0,301$	27 (51,92%)** $10^3$ $p_1=0,005$	5 (18,52%) $10^2$ - $10^3$
	$p_2=0,077$		
Candida spp. мицелий абс., %, КОЕ/ед	6 (23,08%) <sup>‡</sup> $10^3$ - $10^4$ $p_1=0,525$	25 (48,07%)** $10^4$ - $10^5$ $p_1=0,004$	4 (14,81%) $10^2$ - $10^3$
	$p_2=0,020$		

\*, \*\*, \*\*\* - различия с группой сравнения значимы при  $p<0,05$ ,  $p<0,01$  и  $p<0,001$ , соответственно.

‡, # - различия между группой пациентов с метаболическим синдромом и с сахарным диабетом значимы при  $p<0,05$  и  $p<0,001$ , соответственно.

# - в тесте хи-квадрат использовали поправку Йейтса.

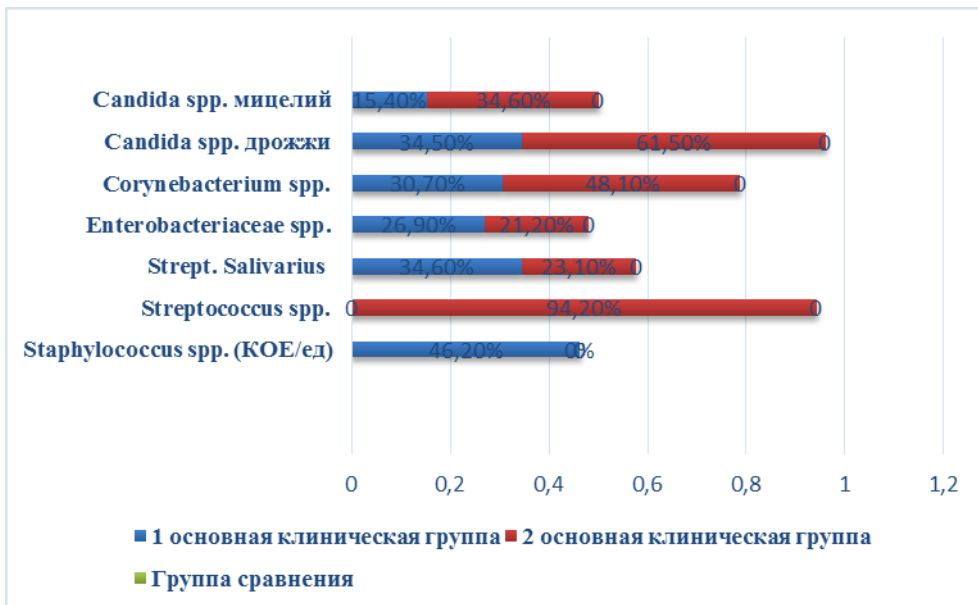


Рисунок 6 – Хитмап состава микробиоты полости рта у пациентов с нарушением и без нарушения углеводного обмена

Таким образом, у лиц с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена, сахарным диабетом 2 типа на основании анализа взаимосвязи в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости уровня глюкозы, уреазной активности, концентрации аммиака, состояния pH и свободно-радикального окисления, наличия уреазопозитивной и условно-патогенной микрофлоры в составе микробиоты полости рта соответствует проявлениям дисбиоза в сторону кандидоза.

### 3.5 Оценка состава буккального эпителия слизистой оболочки у пациентов с метаболическим синдромом

В цитограммах буккального эпителия полученного от пациентов с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом 2 типа в расчете поля зрения на 1000 клеток наблюдается снижение количества нормальных клеток в среднем в 1,9 и 9,7 раз по сравнению с группой сравнения. Эти различия статистически значимы  $p < 0.001$  (Таблица 14).

Показатели повреждений клеток на стадии деления также превалируют в цитограмме буккального эпителия пациентов 1 и 2 основных клинических групп (Рисунок 7).

В норме количество двухядерных клеток в буккальной цитограмме отсутствует. У лиц с метаболический синдром с нарушением углеводного обмена их количество в 7 раз выше, у лиц с сахарным диабетом 2 типа в 1,4 раза выше ( $p<0,1$ ) по сравнению с группой МС без нарушения углеводного обмена ( $p<0,2$ ).

Насечки ядра преобладают соответственно в 1,9 и 1,7 раза преобладают в цитограмме буккального эпителия 1 и 2 основных групп (МС нарушением углеводного обмена и СД2 типом), по сравнению с группой сравнения (МС без нарушения углеводного обмена), что различается при  $p<0,05$  и  $p<0,1$ , соответственно, таблица 14. Показатель протрузии ядра преобладает в цитограмме буккального эпителия пациентов 1 основной клинической группы (МС с нарушением углеводного обмена) в 2,5 раза по сравнению со 2 основной клинической группой (СД2 типом), что не является статистически различимым ( $p>0,1$ ), при этом у пациентов группы сравнения (МС без нарушения углеводного обмена) в буккальном эпителии его не наблюдается. Показатели апоптоза и некроза клеток/деструкции ядра в цитограмме буккального эпителия представляют собой значительное разнообразие и зависят от наличия нарушений углеводного обмена при МС и СД2 типа. Микроядра в незначительном количестве наблюдаются у пациентов с СД2 типа. Вакуолизация ядра превалирует в 1,5 раза ( $p<0,001$ ), кариорексис в 5,7 раза ( $p<0,001$ ), в цитограмме буккального эпителия пациентов с СД2 типом, по сравнению с 1 основной клинической группой (МС с нарушением углеводного обмена) и группой сравнения (МС без нарушения углеводного обмена). Для клинической группы с МС с нарушением углеводного обмена также значимы различия в вакуолизации ядра по сравнению с группой МС без нарушения углеводного обмена ( $p<0,001$ ), при этом частота распада ядра (кариорексис) и значимо не отличается от группы сравнения ( $p>0,1$ ).

Таблица 14 – Частота встречаемости клеток буккального эпителия у пациентов основных клинических групп и группы сравнения

Цитограмма буккального эпителия / клинические группы	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )	2 основная клиническая группа СД 2 типа ( $n = 52$ )	Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )	$p$ -уровень сравнения по $\chi^2$ -тесту, коэффициент сопряженности Пирсона (КСП)
	1000 клеток	1000 клеток	1000 клеток	
Нормальная клетка	239	47	454	$p_{12} < 0,001^{***}$ $p_{1c} < 0,001^{***}$ $p_{2c} < 0,001^{***}$
Показатели повреждений клеток на стадии деления				
Двухядерные клетки	7	1	5	$p_{12} = 0,077^{\#}$ $p_{1c} = 0,773^{\#}$ $p_{2c} = 0,220^{\#}$
Насечки	29	26	15	$p_{12} = 0,682$ $p_{1c} = 0,033^*$ $p_{2c} = 0,083$
Протрузия	5	2	0	$p_{12} = 0,454^{\#}$ $p_{1c} = 0,074^{\#}$ $p_{2c} = 0,480^{\#}$
Показатели апоптоза и некроза клеток/деструкции ядра				
Микроядра	0	1	0	$p_{12} = 1,0^{\#}$ $p_{1c} = 1,0$ $p_{2c} = 1,0^{\#}$
Вакуолизация	446	652	255	$p_{12} < 0,001^{***}$ $p_{1c} < 0,001^{***}$ $p_{2c} < 0,001^{***}$
Кариопикноз	144	130	176	$p_{12} = 0,363$ $p_{1c} = 0,051$ $p_{2c} = 0,005^{**}$
Кариорексис	6	34	1	$p_{12} < 0,001^{***,\#}$ $p_{1c} = 0,130^{\#}$ $p_{2c} < 0,001^{***,\#}$
Апоптозные тела		0	0	-
Показатели апоптоза и некроза клеток/деструкции ядра				
Кариолизис	127	108	94	$p_{12} = 0,188$ $p_{1c} = 0,019^*$ $p_{2c} = 0,299$

\*, \*\*, \*\*\* - различия в группах значимы при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

Примечание:  $p_{12}$  - сравнение 1 и 2 групп,  $p_{1c}$  - сравнение 1 группы и группы сравнения,  $p_{2c}$  - сравнение 2 группы и группы сравнения

$\#$  - в тесте хи-квадрат использовали поправку Йейтса.

Кариопикноз наблюдается чаще в группе сравнения (МС без нарушения углеводного обмена), а в группе МС с нарушением углеводного обмена в 0,8 раз реже ( $p<0,1$ ), во второй группе (СД2 тип) в 0,7 раз значимо реже ( $p<0,01$ ). Апоптозные тела не наблюдались ни в одной из групп исследования. Кариолизис превалирует в цитогамме буккального эпителия пациентов 1 основной клинической группы в 1,2 ( $p>0,1$ ) и 1,3 раза (значимо различимо при  $p<0,05$ ) по сравнению с данными полученными в группе с метаболический синдром с нарушением углеводного обмена и группе МС без нарушения углеводного обмена (см. Таблица 14, Рисунок 7).

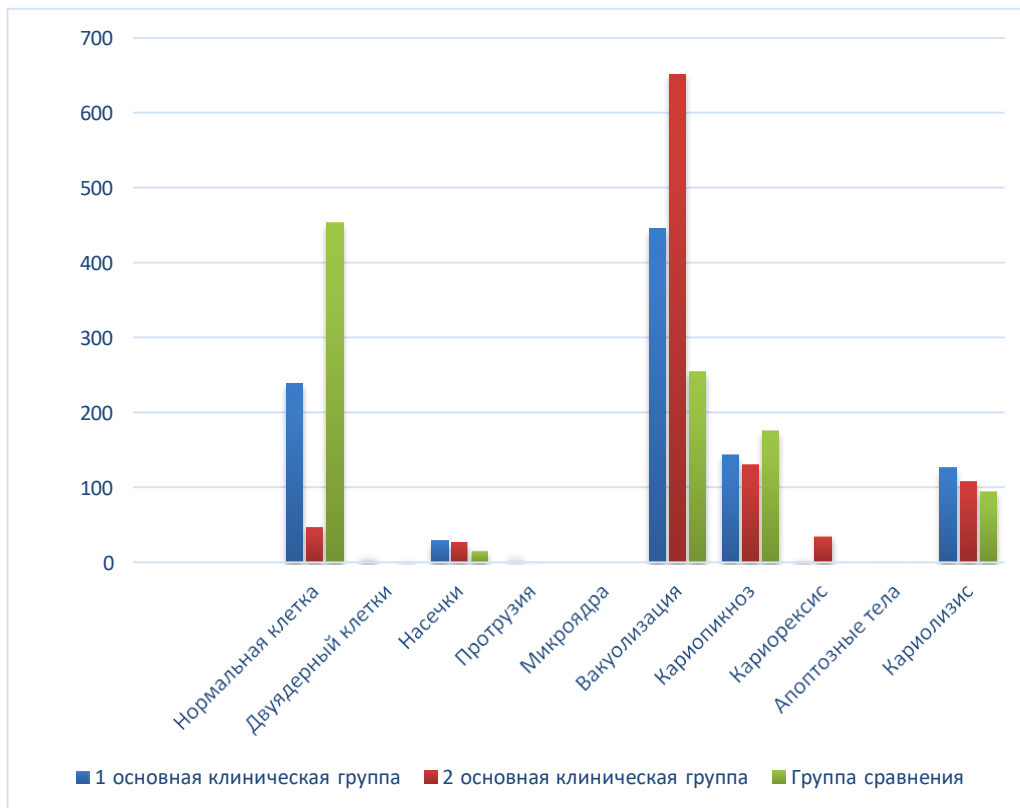


Рисунок 7 – Гистограмма частоты встречаемости клеток буккального эпителия у пациентов основных клинических групп с нарушением углеводного обмена и группы сравнения (без нарушения углеводного обмена)

## **ГЛАВА 4 ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

### **4.1 Выявление предикторов риска развития кариеса и некариозных поражений твердых тканей зубов в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома**

На основании анализа распространенности кариеса и некариозных поражений твердых тканей зубов в двух основных клинических группах с нарушением углеводного обмена и группе сравнения (без нарушений углеводного обмена) были вычислены относительные риски (RR) развития этих патологий.

В таблице 15 представлены значения RR, а также соотношение абсолютных рисков для основной группы с нарушением углеводного обмена (EER) и группы сравнения (CER). Доверительный интервал для RR рассчитан с надежностью 95%, а показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp) критерия оценки рисков выражены в процентах.

Относительные риски у пациентов с нарушением углеводного обмена превышают 1, что указывает на великий риск развития поражений твердых тканей зубов. Исключение составляет риск развития кариеса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у которого нижняя граница доверительного интервала приближается к единице, свидетельствуя о статистически менее выраженной значимости. Таким образом, данные подтверждают повышенную вероятность развития основных стоматологических заболеваний (кариеса и некариозных поражений твердых тканей зубов) у лиц с нарушением углеводного обмена, что подчеркивает необходимость целенаправленных профилактических мероприятий.

Чувствительность риска развития кариеса в группе с преддиабетом (метаболический синдром с нарушением углеводного обмена) не превышает 50%, для лиц с сахарным диабетом 2 типа около 77% (таблица 15).

Таблица 15 – Относительные риски распространенности кариеса на фоне компонентов метаболического синдрома

Фактор риска	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )/ группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )			2 основная клиническая группа с СД2 ( $n = 52$ )/ группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )		
	EER/ CER	Se/Sp (%)	RR; ДИ <sub>95%</sub>	EER/ CER	Se/Sp (%)	RR; ДИ <sub>95%</sub>
Распростра- ненность кариеса	0,92/ 0,90	50,5/55,6	1,022 (0,937; 1,115)	0,970/ 0,90	51,9/76,9	1,078 (1,001; 1,160)

Примечание: здесь EER – абсолютный риск в основной клинической группе, CER – абсолютный риск в контрольной группе, RR – относительный риск, CI<sub>95%</sub> – доверительный интервал с надежностью 95%, Se – чувствительность в %, Sp – специфичность в процентах.

На основании величины относительных рисков и их доверительных интервалов построены лесные графики (forest plot). На графиках наглядно видно величины и доверительные интервалы относительных рисков развития кариеса твердых тканей зубов у лиц с нарушением углеводного обмена по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмен (Рисунок 8).

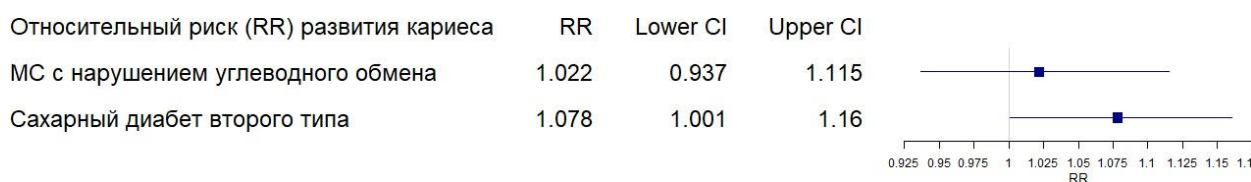


Рисунок 8 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для распространенности кариеса твердых тканей

зубов у пациентов в зависимости от нарушения углеводного обмена

В таблице 16 приведены данные относительного риска (RR) с соотношением абсолютных рисков развития некариозных поражений твердых тканей зубов в основных клинических группах (EER) и в группе сравнения CER.

Для появления клиновидного дефекта у пациентов с МС обусловленным нарушением углеводного обмена либо сахарным диабетом 2 типа нельзя однозначно судить о наличии риска: RR составляют 1,731 (ДИ 0,925-3,239) и 1,385 (ДИ 0,753-2,545) соответственно, что указывает на отсутствие статистически значимой связи, поскольку доверительные интервалы включают единицу.

В тоже время у пациентов с МС с нарушением углеводного обмена отмечается почти двукратное увеличение риска возникновения повышенного стирания зубов по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (RR=2,077; ДИ 1,226-3,546), что подтверждает достоверность этой связи.

Наличие сахарного диабета 2 типа является значимым предиктором риска развития гиперестезии твердых тканей зубов, с чувствительностью оценки риска 83%. Однако отсутствие сахарного диабета не гарантирует отсутствия гиперестезии, так как специфичность данного показателя достаточно низкая (54%),

Таким образом, нарушения углеводного обмена у пациентов с МС тесно связаны с повышенным риском некоторых некариозных поражений зубов, особенно в отношении стираемости и гиперестезии, тогда как для клиновидного дефекта такой связи выявлено не было.

Таблица 16 – Относительные риски распространенности некариозных поражений твердых тканей зубов на фоне нарушений углеводного обмена

Фактор риска	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )/ группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )			1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 52$ )/ группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )		
	EER/ CER	Se/Sp (%)	RR; ДИ <sub>95%</sub>	EER/ CER	Se/Sp (%)	RR; ДИ <sub>95%</sub>
Клиновидный дефект (K03.1)	0,577/ 0,333	62,5/62,1	1,731 (0,925; 3,239)	0,462/ 0,333	72,7/39,1	1,385 (0,753; 2,545)
Повышенное стирание (K03.0)	0,769/ 0,370	66,7/73	2,077 (1,216; 3,546)	0,519/ 0,370	73/40,5	1,402 (0,803; 2,447)
Гиперестезия (K03.8)	0,692/ 0,259	72/71	2,670 (1,343; 5,309)	0,673/ 0,259	83,3/54,1	2,596 (1,335; 5,049)

Примечание: здесь EER – абсолютный риск в основной клинической группе, CER – абсолютный риск в контрольной группе, RR – относительный риск, CI<sub>95%</sub> – доверительный интервал с надежностью 95%, Se – чувствительность в %, Sp – специфичность в процентах.

Для наглядности представления относительных рисков построен лесной график вместе с и их доверительными интервалами с надежностью 95% для возникновения клиновидного дефекта (Рисунок 9).

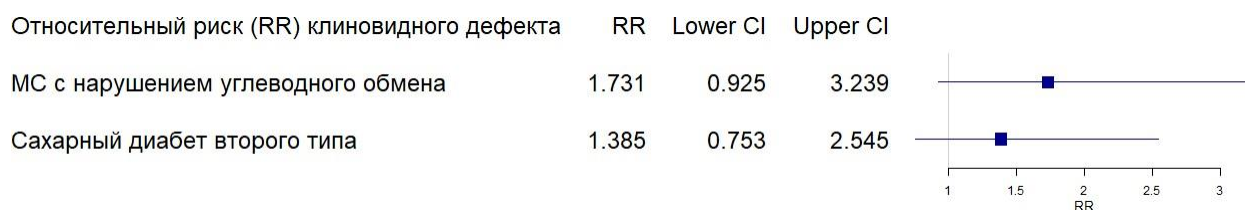


Рисунок 9 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения клиновидного дефекта у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

Лесной график и доверительные интервалы с надежностью 95% для возникновения повышенного стирания зубов представлен на рисунке 10.

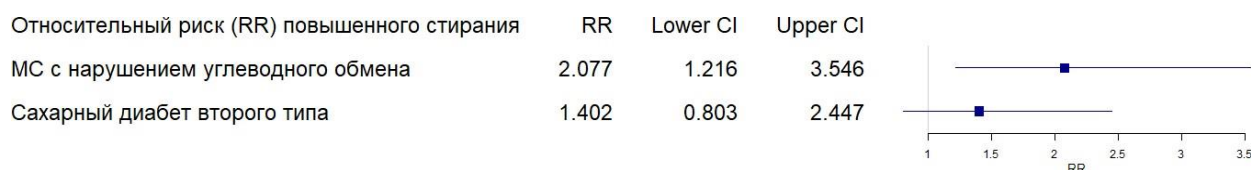


Рисунок 10 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для повышенного стирания зубов у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

Лесной график и доверительные интервалы с надежностью 95% для возникновения гиперестезии представлен на рисунке 11.

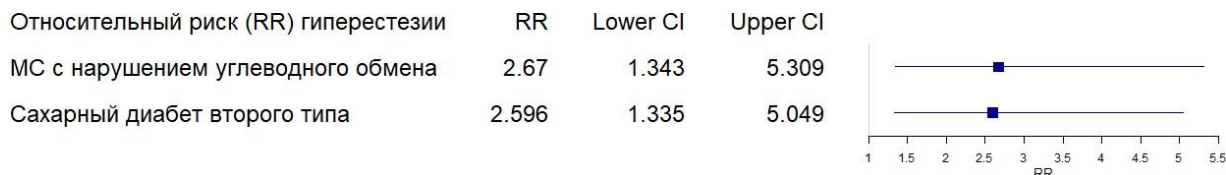


Рисунок 11 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения гиперестезии у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

Для оценки взаимосвязи между степенью интенсивности кариозного процесса и уровнем глюкозы в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости, а также в плазме венозной крови, были рассчитаны коэффициенты корреляции Спирмена. Результаты показали наличие слабой положительной связи между этими параметрами.

При анализе только лиц из группы сравнения интенсивность кариозного процесса не выявила статистически значимой корреляции с уровнем глюкозы ( $p=0,34$ ;  $p=0,231$ ).

Тем не менее, между количеством активных кариозных поверхностей и уровнем глюкозы в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости обнаружена слабая положительная корреляция, близкая к значимой ( $p=0,48$ ,  $p=0,064$ ).

Кроме того, концентрация глюкозы в плазме венозной крови и в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости оказались достоверно связанными между собой ( $p=0,69$ ,  $p=0,009$ ), что подтверждает взаимозависимость этих двух биологических показателей.

Таким образом, несмотря на отсутствие значимой корреляции между общей интенсивностью кариозного процесса и уровнем глюкозы у лиц группы сравнения (МС без нарушения углеводного обмена), выявлена тенденция связи между активным кариозным процессом и глюкозой в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости, а также подтверждена сильная корреляция между уровнями глюкозы в плазме венозной крови и в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости.

#### **4.2 Выявление предикторов риска развития воспалительных заболеваний пародонта в зависимости от компонентов метаболического синдрома**

Вычисленные показатели относительного риска RR с соотношением абсолютных рисков в основных клинических (EER) и группе сравнения (CER) риск развития воспалительных заболеваний пародонта представлены в таблице 17.

Как видно из таблицы 17 для возникновения хронического генерализованного пародонтита наличие у пациента с МС нарушения углеводного обмена не является рисковым фактором ( $RR=3,115$  при ДИ: 0,947-10,246), тогда как наличие сахарного диабета второго типа, напротив, увеличивает более, чем в семь раз риск возникновения хронического генерализованного пародонтита ( $RR=7,269$  при ДИ: 2,481-21,301), по сравнению с пациентами с МС без

нарушения метаболического обмена. При этом чувствительность сахарного диабета второго типа к возникновению хронического генерализованного пародонтита составляет 93%.

Таблица 17 – Относительные риски возникновения воспалительных заболеваний пародонта в зависимости от нарушения углеводного обмена

Фактор риска	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )/ группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )			1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 52$ )/ группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )		
	EER/ CER	Se/Sp (%)	RR; ДИ <sub>95%</sub>	EER/ CER	Se/Sp (%)	RR; ДИ <sub>95%</sub>
Хронический генерализованный пародонтит K05.3	0,346/ 0,111	75/58,5	3,115 (0,947; 10,246)	0,808/ 0,111	93,3/70,6	7,269 (2,481; 21,301)

Примечание: здесь EER – абсолютный риск в основной клинической группе, CER – абсолютный риск в контрольной группе, RR – относительный риск, CI<sub>95%</sub> – доверительный интервал с надежностью 95%, Se – чувствительность в %, Sp – специфичность в процентах.

На рисунке 12 представлен лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения хронического генерализованного пародонтита, на котором наглядно видно, что несмотря на значение RR, превосходящее сильно 1, только для пациентов с сахарным диабетом второго типа доверительный интервал этого риска не пересекает черту  $x=1$ .

Относительный риск (RR) развития ХГП	RR	Lower CI	Upper CI
МС с нарушением углеводного обмена	3.115	0.947	10.246
Сахарный диабет второго типа	7.269	2.481	21.301

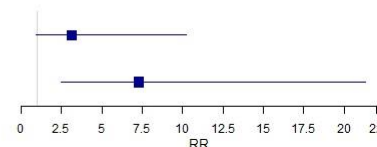


Рисунок 12 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения хронического генерализованного пародонтита (ХГП) у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

В группе пациентов с проявлениями метаболического синдрома с нарушением углеводного обмена выявлена заметная взаимосвязь выраженности воспаления в тканях пародонта, оцениваемого по папиллярно-маргинальному индексу (РМА), (Таблица 18).

РМА индекс существенно коррелирует с уровнями глюкозы в крови и смешанной нестимулированной ротовой жидкости. При этом у первой и второй клинических групп связь оказывается очень сильной ( $p < 0.001$ ), тогда как группе пациентов с метаболическим синдромом без нарушения углеводного обмена – менее выражена ( $p < 0.05$ ).

Для пациентов с преддиабетом (метаболический синдром с нарушением углеводного обмена) и с сахарным диабетом второго типа установлен значимый положительный корреляционный уровень между гигиеническим индексом ИГР-У и концентрацией глюкозы в капиллярной крови и в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости ( $p < 0.05$ ), у лиц с метаболическим синдромом без нарушений углеводного обмена (группа сравнения) эта зависимость проявляется неявно ( $p < 0,1$ ).

Пародонтальный индекс SBI демонстрирует тесную корреляцию с глюкозой в крови и в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости только у пациентов с сахарным диабетом второго типа ( $p < 0.05$ ). У лиц без нарушений углеводного обмена (группа сравнения) эта зависимость проявляется неявно ( $p < 0,1$ ).

Индекс PI и глубина пародонтального кармана обладают наибольшей степенью связи с уровнем гликемии как в крови, так и в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости у лиц с нарушением углеводного обмена - MC и CD2 типа, соответственно ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ). Эти показатели статистически достоверно отличаются от группы сравнения (метаболический синдром без нарушения углеводного обмена) по критерию Криске-Уоллиса ( $p < 0,01$ ). Для группы сравнения корреляция по PI была несущественной, а по глубине пародонтального кармана – слабой ( $p < 0,1$ ).

Таблица 18 – Показатели взаимосвязи индексной оценки тканей пародонта в зависимости от компонентов метаболического синдрома и уровня глюкозы в крови и слюне (коэффициенты корреляции Спирмена,  $p$ -уровень)

Показатели / клинические группы	1 основ-ная клиниче-ская группа ( $n = 26$ )	2 основ-ная клиниче-ская группа ( $n = 26$ )	Группа сравне-ния ( $n = 27$ )	1 основ-ная клиниче-ская группа ( $n = 26$ )	2 основ-ная клиниче-ская группа ( $n = 26$ )	Группа сравне-ния ( $n = 27$ )
	Глюкоза в крови ч/з 2 ч после еды			Глюкоза ротовой жидкости (ммоль/л)		
Индекс ИГР-У	$\rho=0,55$ , $p=0,043^*$	$\rho=0,68$ , $p=0,001^{**}$	$\rho=0,41$ , $p=0,08$	$\rho=0,58$ , $p=0,032^*$	$\rho=0,65$ , $p=0,003^{**}$	$\rho=0,45$ , $p=0,053$
Индекс РМА (Parma, 1960)	$\rho=0,72$ , $p<0,001^{***}$	$\rho=0,78$ , $p<0,001^{***}$	$\rho=0,5$ , $p=0,049^*$	$\rho=0,55$ , $p=0,043^*$	$\rho=0,75$ , $p<0,001^{***}$	$\rho=0,48$ , $p=0,05^*$
SBI (Мюллемана)	$\rho=0,41$ , $p=0,062$	$\rho=0,56$ , $p=0,042^*$	$\rho=0,18$ , $p=0,315$	$\rho=0,45$ , $p=0,053$	$\rho=0,59$ , $p=0,013^*$	$\rho=0,25$ , $p=0,242$
PI (Рассел, 1956)	$\rho=0,60$ , $p=0,01^*$	$\rho=0,69$ , $p=0,003^{**}$	$\rho=0,28$ , $p=0,199$	$\rho=0,59$ , $p=0,012^*$	$\rho=0,73$ , $p<0,001^{***}$	$\rho=0,21$ , $p=0,274$
Глубина пародонтальн ого кармана	$\rho=0,63$ , $p=0,008^{**}$	$\rho=0,81$ , $p<0,001^{***}$	$\rho=0,40$ , $p=0,068$	$\rho=0,60$ , $p=0,001^*$	$\rho=0,74$ , $p<0,001^{***}$	$\rho=0,42$ , $p=0,063$

\*, \*\*, \*\*\* - статистическая значимость коэффициента корреляции Спирмена при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

Визуально на хитмапе (Рисунок 13) видно взаимосвязи индексной оценки тканей пародонта в зависимости от компонентов метаболического синдрома.

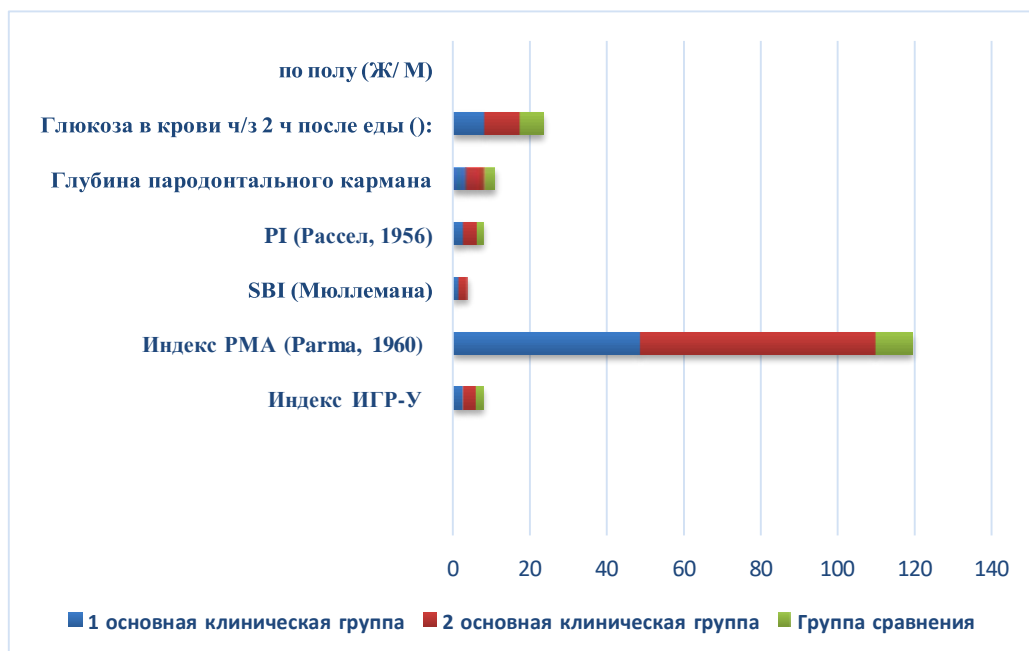


Рисунок 13 – Хитмап взаимосвязи индексной оценки тканей пародонта в зависимости от нарушений углеводного обмена

#### 4.3 Выявление предикторов риска развития патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта в зависимости от компонентов метаболического синдрома

Определенные из частоты появления в каждой из групп исследования относительного риска RR с соотношением абсолютных рисков в основных клинических (EER) и контрольной группах (CER) развития возникновения патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта представлены в таблице 19.

Метаболический синдром с нарушением углеводного обмена был существенно повышает вероятность развития географического глоссита (МКБ10 K14.1), демонстрируя относительный риск (RR) 3,115 с доверительным

интервалом 1,690-6,304 по сравнению с пациентами, у которых метаболический синдром протекает без данных нарушений.

В то же время данный тип метаболического синдрома не является значимым фактором риска для возникновения ангулярного хейлита (МКБ10 K13.0), рецидивирующего афтозного стоматита (МКБ10 K12.0), красного плоского лишая (МКБ10 L43) и синдрома жжения полости рта (глоссодинии МКБ10 K14.6).

Метаболический синдром с нарушением углеводного обмена и сахарный диабет 2 типа проявляют различное влияние на вероятность развития патологии слизистой оболочки рта. При этом для проявления географического глоссита (МКБ10 K14.1) наличие диабета 2 типа не выступает значимым фактором риска ( $RR=1,261$ , ДИ 0.597-2,663), что также справедливо для ангулярного хейлита (МКБ10 K13.0), рецидивирующего афтозного стоматита (МКБ10 K12.0) и красного плоского лишая (МКБ10 L43).

Напротив сахарный диабет 2 типа существенно повышает вероятность развития синдрома жжения полости рта (глоссодинии МКБ10 K14.6). В данном случае риск удваивается по сравнению с пациентами, у которых метаболический синдром протекает без нарушения углеводного обмена ( $RR=2,25$ , ДИ 1,064-4,758).

При этом чувствительность сахарного диабета 2 типа к развитию синдрома жжения полости рта достигает почти 82% (Таблица 19), что говорит о высокой предсказательной ценности этого фактора для этой патологии.

Таким образом, сахарный диабет 2 типа является специфическим риском развития синдрома жжения полости рта, в тоже время как для других изучаемых патологий слизистой оболочки рта его влияние незначительно (таблица 19).

Таблица 19 – Относительные риски распространенности некариозных поражений на фоне компонентов метаболического синдрома

Фактор риска	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )/ группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )			1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 52$ )/ группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )		
	EER/ CER	Se/Sp (%)	RR; ДИ <sub>95%</sub>	EER/ CER	Se/Sp (%)	RR; ДИ <sub>95%</sub>
Ангулярный хейлит (K13.0)	0,385/ 0,222	62,5/56,8	1,731 (0,735; 4,078)	0,250/ 0,222	68,4/35	1,125 (0,482; 2,628)
Рецидивирующий афтозный стоматит (K 12.0)	0,231/ 0,185	54,5/52,5	1,246 (0,433; 3,588)	0,154/ 0,185	61,5/33,3	0,831 (0,301; 2,295)
Географический глоссит (K14.1)	0,846/ 0,259	75,9/83,3	3,264 (1,690; 6,304)	0,327/ 0,259	70,8/36,4	1,261 (0,597; 2,663)
Лишай красный плоский (L43)	0,308/ 0,111	72,7/57,1	2,769 (0,824; 9,312)	0,096/ 0,111	62,5/33,8	0,865 (0,223; 3,351)
Синдром жжения полости рта, глоссодиния (МКБ-10, K 14,6)	0,462/ 0,231	66,7/58,8	2,0 (0,885; 4,520)	0,519/ 0,231	81,8/44,4	2,25 (1,064; 4,758)

Примечание: здесь EER – абсолютный риск в основной клинической группе, CER – абсолютный риск в контрольной группе, RR – относительный риск, CI<sub>95%</sub> – доверительный интервал с надежностью 95%, Se – чувствительность в %, Sp – специфичность в процентах.-

На рисунках 14-18 приведены лесные графики относительных рисков возникновения патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта в зависимости от нарушений углеводного обмена

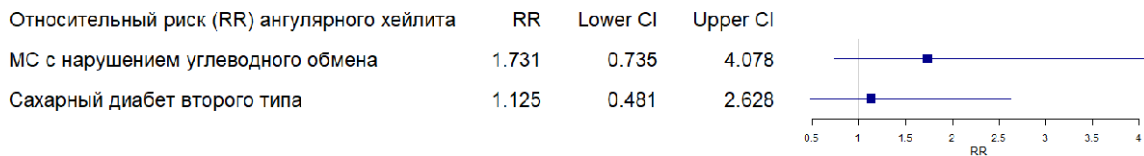


Рисунок 14 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения ангулярного хейлита у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

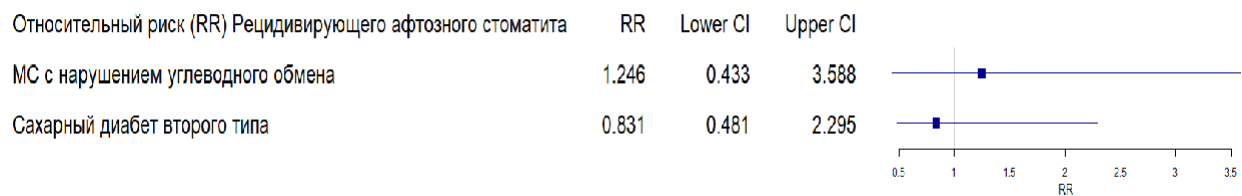


Рисунок 15 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

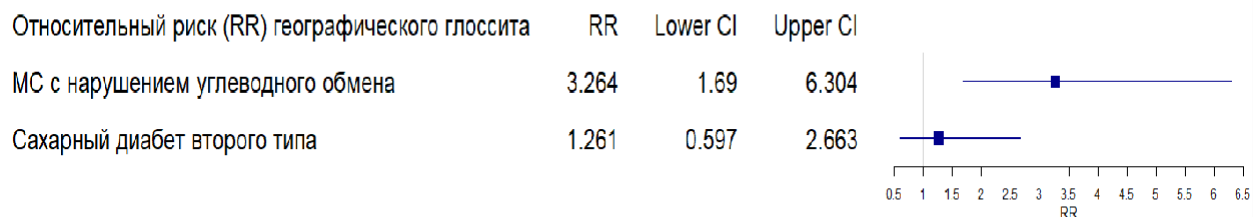


Рисунок 16 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения географического глоссита у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

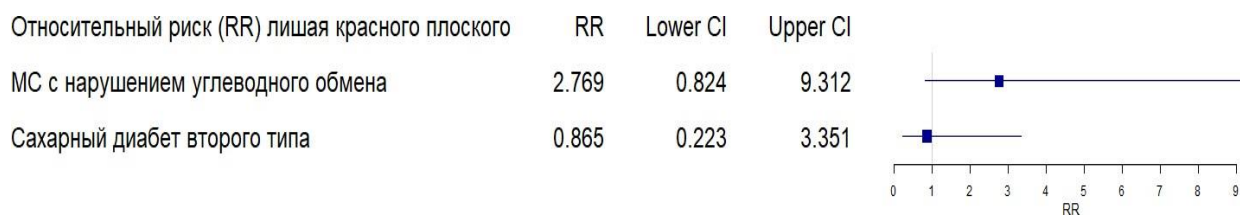


Рисунок 17 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения лишая красного плоского у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

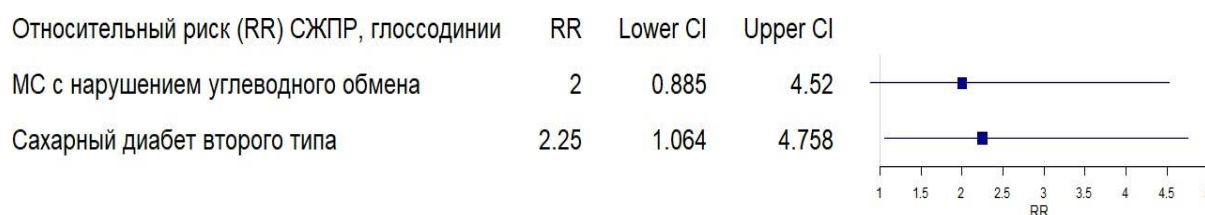


Рисунок 18 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения синдрома жжения полости рта (глоссодиния МКБ-10, К 14.6) у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

Для дифференциальной диагностики причин возникновения синдрома жжения полости рта (глоссодиния, МКБ-10, К 14.6), исследовалась также взаимосвязь проявлений синдрома жжения полости рта с показателями гликемического контроля и с наличием соматической патологии. Для этого оценивалась частота возникновения данной патологии в зависимости от проявлений хронического панкреатита (МКБ-10 К86.1), хронического холецистита (МКБ-10 К81), артериальной гипертензии (МКБ-10 I10) и полинейропатии в отдельности по каждой из групп исследования.

Рассчитанные коэффициенты ассоциации ( $KA$ ) (Таблица 20) показали наличие тесной связи между возникновением синдрома жжения полости рта, (глоссодиния МКБ-10, К14,6) и проявлениями хронического панкреатита у пациентов с МС с нарушением углеводного обмена ( $KA=0,57$ ) и слабой связи у

пациентов с сахарным диабетом второго типа ( $KA=0,44$ ).

Также было подтверждено наличие тесной взаимосвязи между возникновением синдрома жжения полости рта (глоссодиния, МКБ-10, К 14,6) и проявлениями полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа ( $KA=0,62$ ).

Для артериальной гипертензии и хронического холецистита связи с синдромом жжения полости рта, глоссодинией ни в одной из групп исследования выявлено не было ( $KA<0,3$ ) (Таблица 20).

Таблица 20 – Взаимосвязь проявлений синдрома жжения полости рта с наличием соматической патологии

Синдром, показатели глюкозы в крови, сопутствующие заболевания при МС и СД2 типа	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )		2 основная клиническая группа СД 2 типа ( $n = 52$ )		Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )	
	абс., %		абс., %		абс., %	
Синдром жжения полости рта, (глоссодиния МКБ-10, К14.6)	12 (46,15%)		27 (51,92%)		8 (22,22%)	
Разделение по наличию встречаемости СЖПР, (глоссодиния, МКБ-10, К14.6)	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
Хронический панкреатит (МКБ К86.1)	6 (23,07%)	3 (11,54%)	7 (13,46%)	3 (5,77%)	2 (7,41%)	4 (14,81%)
	<b><math>KA=0,572</math></b>		$KA=0,439$		$KA=0,111$	

Продолжение таблицы 20

Синдром, показатели глюкозы в крови, сопутствующие заболевания при МС и СД2 типа	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )		2 основная клиническая группа СД 2 типа ( $n = 52$ )		Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )	
	абс., %		абс., %		абс., %	
Хронический холецистит (МКБ-10 K81)	0	0	1 (1,92%)	0	1 (3,70%)	0
	-		-		-	
Артериальная гипертензия (МКБ-10 I10)	1 (3,85%)	2 (7,69%)	8 (15,38%)	8 (15,38%)	0	0
	$KA=0,294$		$KA=0,056$		-	
Полинейропатия	0	0	12 (23,08%)	4 (7,69%)	0	0
	-		<b><math>KA=0,615</math></b>		-	

Примечание:  $KA$  - коэффициент ассоциации, полужирным выделены коэффициенты, подтверждающие существенность связи, СЖПР – синдром жжения полости рта.

Для оценки связи между показателями гликемического контроля и возникновением синдрома жжения полости рта, (глоссодинии МКБ-10, К 14.6) рассчитывались точечные биссериальные коэффициенты корреляции отдельно в каждой из трех групп исследования (Таблица 21).

Проведенный анализ выявил выраженную корреляцию между развитием синдрома жжения полости рта (глоссодинии МКБ-10, К 14.6) у пациентов с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена и двумя ключевыми показателями: уровнем глюкозы в крови через 2 часа после нагрузки и уровнем глюкозы в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости. Коэффициенты биссериальной корреляции составили 0,55 и 0,57 соответственно, что свидетельствует о средней, но устойчивой связи между этими параметрами и возникновением синдрома жжения полости рта. Данные показатели

подчеркивают важность контроля гликемии не только системно, но и на уровне слизистых оболочек для оценки риска развития данного синдрома. Такие же выводы были сделаны и относительно пациентов группы с сахарным диабетом второго типа, но связь проявилась еще сильнее –  $Kb=0,58$  и  $Kb=0,7$ , соответственно. Четких зависимостей между показателями гликемического контроля и возникновением синдрома жжения полости рта у пациентов с МС без нарушения углеводного обмена выявлено не было ( $Kb<0,3$ ).

Таблица 21 – Взаимосвязь проявлений синдрома жжения полости рта с показателями гликемического контроля

Синдром, показатели глюкозы в крови, сопутствующие заболевания при МС и СД2 типа	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ )		2 основная клиническая группа СД 2 типа ( $n = 52$ )		Группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
Разделение по наличию встречаемости СЖПР, (глоссодиния МКБ-10, K14,6)	12 (46,15%)		27 (51,92%)		8 (22,22%)	
Глюкоза в крови ч/з 2 ч после еды, ммоль/л,	8,4 (7,9–8,9)	7,6 (7,1–8,1)	9,7 (9,2–10,5)	8,8 (7,8–9,5)	6,2 (5,5–6,9)	6,2 (5,3–6,8)
	<b><math>Kb=0,554</math></b>		<b><math>Kb=0,579</math></b>		<b><math>Kb=0,216</math></b>	
Глюкоза ротовой жидкости ммоль/л, $m+\sigma$	0,22± 0,03	0,15± 0,02	0,40± 0,07	0,32± 0,05	0,12± 0,03	0,11± 0,03
	<b><math>Kb=0,565</math></b>		<b><math>Kb=0,698</math></b>		<b><math>Kb=0,112</math></b>	

Примечание:  $Kb$  - точечный биссеральный коэффициент корреляции, полужирным выделены коэффициенты, подтверждающие существенность связи, СЖПР – синдром жжения полости рта

Наглядно оценить взаимосвязь проявлений синдрома жжения полости рта (глоссодиния МКБ10, K14,6) с показателями гликемического контроля и с наличием соматической патологии можно на основе анализа гистограммы представлено на рисунке 19.

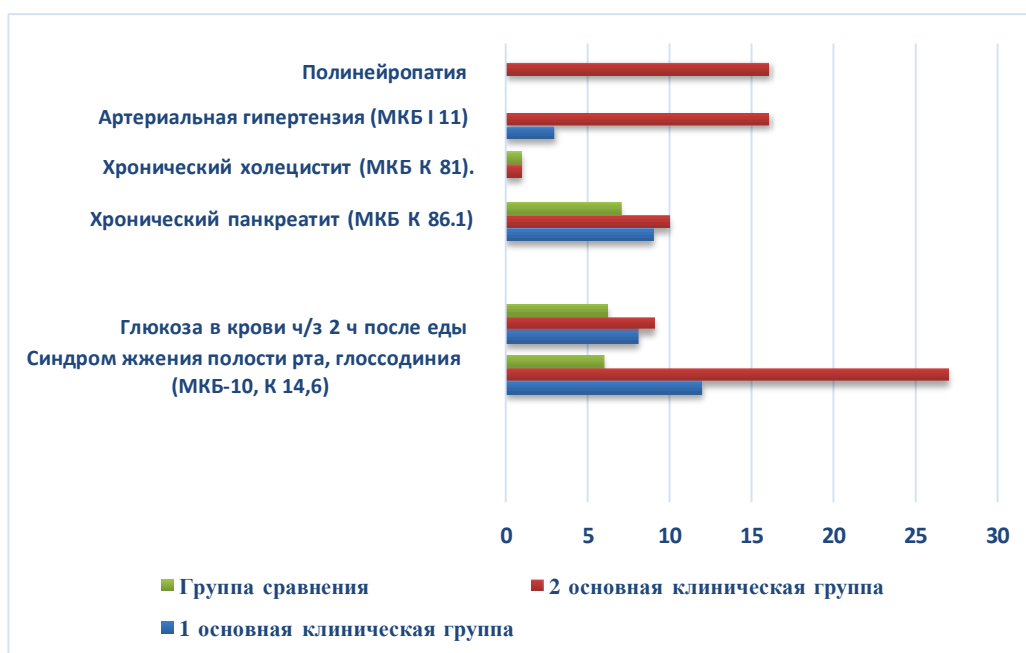


Рисунок 19 – Взаимосвязь проявлений синдрома жжения полости рта (глоссодиния МКБ-10, K 14.6) с показателями гликемического контроля у лиц в зависимости от нарушений углеводного обмена

#### 4.4 Выявление предикторов риска развития кандидоза и ксеростомии в зависимости от компонентов метаболического синдрома

Вычисленные показатели относительного риска RR с соотношением абсолютных рисков в основной (EER) и контрольной группах (CER) развития кандидоза (мицелиальная форма) и ксеростомии представлены в таблице 22. Как видно несмотря на то, что риски в обеих клинических группах выше единицы, но доверительный интервал (с надежностью 95%) превышает 1 только для рисков

развития кандидоза и ксеростомии у пациентов с СД2 типа.

Таблица 22 – Относительные риски кандидоза и ксеростомии у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

Фактор риска	1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 26$ ) / группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )			1 основная клиническая группа МС с нарушением углеводного обмена ( $n = 52$ ) / группа сравнения МС без нарушения углеводного обмена ( $n = 27$ )		
	EER/ CER	Se/Sp (%)	RR; ДИ <sub>95%</sub>	EER/ CER	Se/Sp (%)	RR; ДИ <sub>95%</sub>
Кандидоз полости рта (B37.0) мицелиальная форма	0,231/ 0,148	60/53,5	1,558 (0,496; 4,894)	0,481/ 0,148	86,5/46	3,245 (1,258; 8,371)
Ксеростомия (K11.7)	0,192/ 0,111	62,5/53,3	1,731 (0,459; 6,519)	0,250/ 0,111	81,3/46,5	3,115 (1,006; 9,648)

Примечание: здесь EER – абсолютный риск в основной клинической группе, CER – абсолютный риск в контрольной группе, RR – относительный риск, CI<sub>95%</sub> – доверительный интервал с надежностью 95%, Se – чувствительность в %, Sp – специфичность в процентах

Для наглядности сделанных выводов были построены лесные графики, на которых видно величины и доверительные интервалы рисков развития кандидоза (Рисунок 19) и ксеростомии (Рисунок 20).

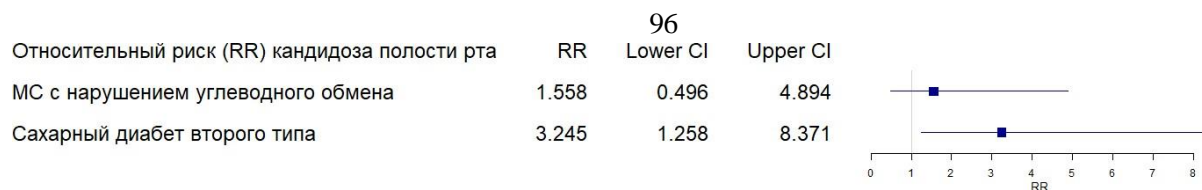


Рисунок 19 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения кандидоза полости рта у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

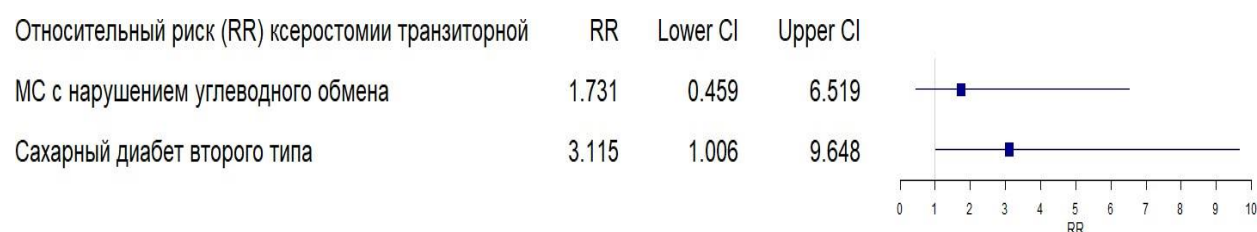


Рисунок 20 – Лесной график относительных рисков и их доверительных интервалов с надежностью 95% для возникновения ксеростомии транзиторной у пациентов в зависимости от нарушений углеводного обмена

Для оценки взаимосвязи между объёмом смешанной нестимулированной ротовой жидкости у пациентов с ксеростомией (МКБ10 K11.7) был выполнен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Результаты показали высокую степень статистически значимой связи ( $p=0.802$ ,  $p<0,001$ ) для обоих показателей.

Данный эффект сохранялся независимо от наличия или отсутствия метаболического синдрома, что указывает на устойчивую и выраженную взаимозависимость между рассматриваемыми параметрами у данной категории пациентов.

На основе расчетов коэффициентов корреляции Спирмена для пациентов с кандидозом также прослеживалась слабая связь между объемом полученной ротовой жидкости и уровнем глюкозы в крови после еды ( $\rho=0,514$  ( $p=0,048$ )) и уровнем глюкозы ротовой жидкости ( $\rho=0,501$  ( $p=0,049$ )).

На рисунке 21 представлена диаграмма сравнения по показателям гипергликемии и сиалометрии в группах исследования, из которой видно преобладание ксеростомии и кандидоза в группе пациентов с сахарным диабетом второго типа.

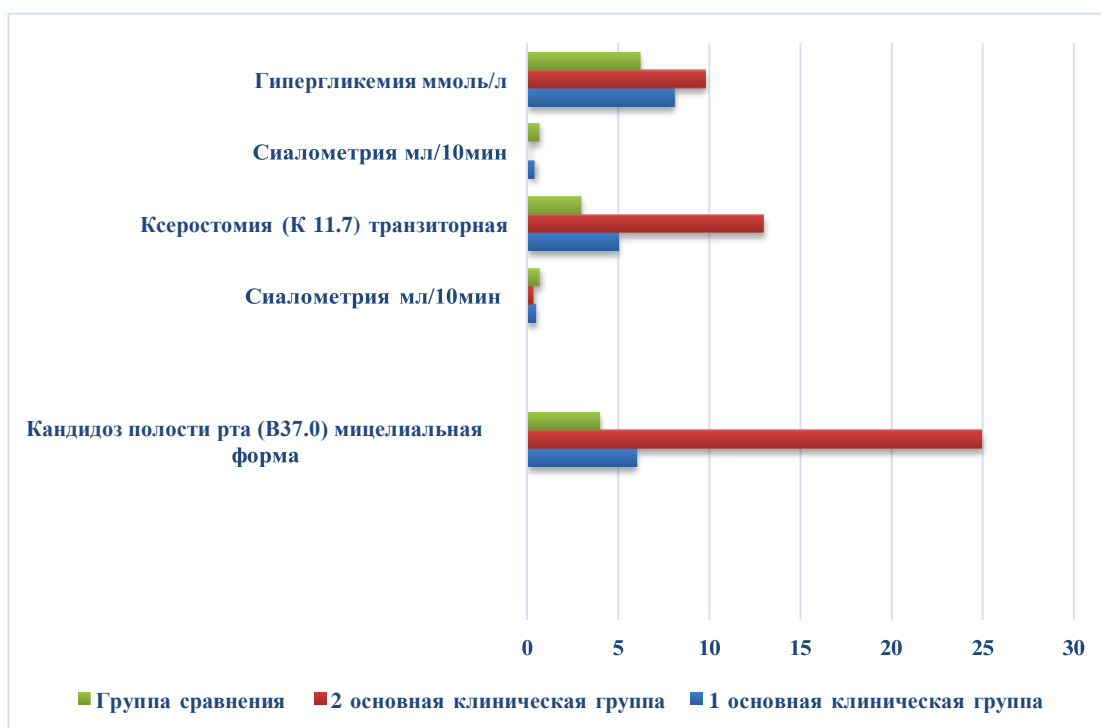


Рисунок 21 - Диаграмма сравнения по показателям гипергликемии и сиалометрии в группах исследования

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы медицина активно смещается от традиционных подходов, ориентированных на общие методы диагностики и терапии, в концепции персонализированной медицины. Такой подход предполагает адаптацию лечения под индивидуальные особенности пациента, учитывая его генетический профиль, фенотип, биомаркеры, а также влияние экологических и психологических факторов, которые выделяют конкретного пациента среди других с похожими клиническими проявлениями [112].

Метаболический синдром (МС) служит ярким примером, где точная медицина может быть особенно эффективна. МС объясняет набор взаимосвязанных состояний – ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые патологии и неалкогольную жировую болезнь печени. Эти заболевания сплетаются в единый патологический каскад, в котором каждый элемент одновременно выступает и фактором риска остальных. К ключевым факторам риска развития МС относятся абдоминальное ожирение, гипергликемия, повышенное артериальное давление, высокий уровень триглицеридов и сниженный уровень «хорошего» холестерина (ХВ ЛПВП) [113].

Распространённость МС постоянно растёт и по разным оценкам охватывает порядка 25-35% взрослого населения мира, что делает контроль над факторами риска и своевременное вмешательство при развитии этого комплекса заболеваний особенно актуальным [113].

Одним из основных проявлений метаболических нарушений является гипергликемия, вызванная дефицитом инсулина, снижением его чувствительности или их комбинацией. Эти процессы приводят к множеству осложнений, включая поражения полости рта. В основе таких осложнений лежат нарушения функционирования иммунных клеток (например нейтрофилов), усиление деятельности коллагеназ, с одновременным снижением синтеза коллагена, а также микроангиопатия и нейропатия. Именно поэтому мониторинг

и контроль уровня глюкозы остаются критически важными не только для общего здоровья но и для профилактики стоматологических проблем у пациентов с МС [83].

Сахарный диабет (СД) сопровождается множеством стоматологических осложнений, среди которых часто встречается ксеростомия (сухость во рту), кариес, особенно корневой, периапикальные поражения, гингивит, пародонтит, кандидоз, синдром жжения полости рта, нарушение вкуса, глоссит, плоский лишай, афтозный стоматит, а также повышенную склонность к инфекциям, и плохое заживление слизистой [117]. Интенсивность этих осложнений напрямую зависит от уровня и длительности гипергликемии, что подчеркивает важность контроля гликемии для профилактики стоматологических проблем [167, 141].

Осложнения в полости рта считаются одними из ключевых в эндокринологии, так как ухудшают качество жизни пациентов и могут отрицательно влиять на эффективность гликемического контроля. Это создает замкнутый круг, где стоматологические проблемы способствуют ухудшению обмена веществ, а плохой контроль гликемии – усилению осложнений в полости рта. Поэтому ранняя диагностика и своевременное лечение таких осложнений имеют первоначальное значение.

В ретроспективном обсервационном исследовании приняли участие 105 пациентов, из них 69 женщин (65,7%) и 36 мужчин (34,4%). Пациентов разделили на три группы: с метаболическим синдромом (МС) с нарушением или без нарушения углеводного обмена ( $n=53$ ), с сахарным диабетом 2 типа ( $n=52$ ). Возраст пациентов в группах был сопоставим: медианы составили 38 (36-52), 36,5 (25,5-53), и 38,5 (35-50) лет соответственно, без статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).

При анализе уровня глюкозы натощак, получены следующие данные – обнаружена высокая разница между группами: 5,2 (4,6-5,5) ммоль/л у лиц с преддиабетом (МС с нарушением углеводного обмена), 10,6 (7,0-14,2) ммоль/л в группе с сахарным диабетом 2 типа и 4,65 ммоль/л в группе сравнения (МС без нарушения углеводного обмена), соответственно  $p<0,001$ .

По половому составу клинические группы отличались ( $p < 0,001$ ), в первой группе женщин значительно больше (20:6), во второй группе баланс был почти равным (25:27), в третьей группе 24:3.

В группе пациентов с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена индекс массы тела составил от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> у 5 пациентов (19,2 %) из них 3 женщины (11,5 %), 2 мужчин (7,7 %), от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> – у 6 пациентов (23%), из них 3 мужчин (11,5 %), 3 женщин (11,5 %), больше 40 кг/м<sup>2</sup> у 15 человек (57,6 %) из них 14 женщин (53,8 %), 1 мужчина (3,8 %). В группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа индекс массы тела от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> определен у 5 пациентов (9,6 %) из них 1 женщина (1,9 %), 4 мужчин (7,7 %), от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> – у 18 пациентов (34,6 %) из них 9 мужчин (17,3 %), 9 женщин (17,3 %), больше 40 кг/м<sup>2</sup> - 29 человек (55,8 %) из них 16 женщин (30,8 %), 13 мужчин (25 %). В группе сравнения индекс массы тела от 30 до 34,2 кг/м<sup>2</sup> человека (7,4 %) из них 2 женщины (7,4 %), от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> – 18 человек (66,7 %) из них 16 женщин (59,3 %), 2 мужчин (7,4 %) больше 40 кг/м<sup>2</sup> - 7 человек (25,7 %) из них 6 женщин (22,2%), 1 мужчина (3,7%).

Средний уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак в группе сравнения составил 4,9 ммоль/л, а через 2 часа после еды – 5,5 ммоль/л. У пациентов с преддиабетом (МС синдром с нарушением углеводного обмена) эти показатели были повышены в 1,4 и 1,07 раза, у больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2) выше в 2,16 и 1,62 раза.

Анализ гликированного гемоглобина выявил ту же закономерность, средние значения составили 5,6% в группе сравнения, у пациентов с преддиабетом (МС с нарушением углеводного обмена 6,2% и 9,9% при СД2 типе.

Критерии МС в выборке включали оценку индекса массы тела, липопротеинового профиля (низкий уровень липопротеинов высокой плотности – менее 1,2 ммоль/л, высокий уровень липопротеинов низкой плотности – менее 3 ммоль/л, а также артериального давления ( $\geq 140/90$  мм.рт.ст.).

У лиц с МС с нарушением углеводного обмена, СД2 типом, отмечалась выраженная тенденция к усилению кариозного процесса, индекс КПУ (кариес,

пломбы, удаленные) был статистически значимо выше по сравнению с группой без нарушения углеводного обмена ( $p < 0.001$ ), распространенность кариеса твердых тканей в этих группах превышала показатели группы сравнения в 1,23 и 1,46 раза соответственно. При этом интенсивность кариозного процесса достигала высоких уровней.

Частота повышенного истирания и гиперестезии сопоставима с таковой во второй клинической группе (пациенты с СД2 типом), но значительно выше по сравнению с группой сравнения (МС без нарушения углеводного обмена), при этом статистическая значимость различий составляет  $p < 0,05$  и  $p < 0.001$  соответственно, распространенность клиновидных дефектов по критерию  $\chi^2$  не отличается между группами ( $p > 0,2$ ).

Показатели гигиены полости рта (индекс ИГР-У), а также пародонтальные индексы (SBI, PI), включая глубину пародонтальных карманов, у пациентов с МС и СД2 типом оказались существенно выше, чем у лиц из группы сравнения ( $p < 0,01$  по критерию Краскела-Уоллиса), воспалительные заболевания пародонта встречаются соответственно в 34,6% и 80,8% случаев, что существенно превосходит уровень заболеваемости в группе сравнения при  $p < 0,001$ .

У лиц с СД2 частота кандидоза и ксеростомии в 1,8 и 2,6 раза выше показателей группы МС с нарушением углеводного обмена (преддиабетом) и МС без нарушения углеводного обмена (группа сравнения), соответственно 14,81% для кандидоза и 11,11% для ксеростомии.

У пациентов с МС обусловленным нарушением углеводного обмена превалирует глоссит, синдром жжения полости рта, ангулярный хейлит, кандидоз и плоский лишай, транзиторная ксеростомия и афтозный стоматит ( $p < 0,01$ ) ( $p < 0,01$ ), у лиц с СД2 типа превалирует синдром жжения полости рта, кандидоз, транзиторная ксеростомия и глоссит, ангулярный хейлит, афтозный стоматит и плоский лишай ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой МС без нарушения гликемического контроля. По частоте встречаемости патологий слизистой оболочки рта и красной каймы губ группа пациентов МС с нарушение

углеводного обмена приближается к частоте встречаемости их у больных сахарным диабетом 2 типа.

Уровень боли при клиновидных дефектах, повышенном стирании и гиперестезии, патологии тканей пародонта и при проведении индивидуальной гигиены патологии боль варьирует от умеренной до значительной, а у пациентов с МС без нарушений углеводного обмена – слабым болевым проявлениям.

Боль при воздействии химических, температурных и механических раздражителей в 1 клинической группе выше, чем в группе сравнения ( $p<0,001$ ), но также значимо ниже, чем в группе у пациентов с сахарным диабетом второго типа ( $p<0,001$ ).

У лиц с СД2 типом наличие термических, химических и механических раздражителей обуславливают преобладание уровня значительной боли по шкале ВАШ -  $5,04\pm0,06$  ( $p<0,001$ ) по сравнению с показателями полученными у лиц с МС без нарушения углеводного обмена (группа сравнения). Особо выделяется повышение уровня боли при проведении индивидуальной гигиены полости рта ( $p<0,001$  от группы сравнения), а также почти двукратное ее усиление в ответ на влияние температурных и химических раздражителей ( $p<0,001$ ). Уровень боли у лиц с МС без нарушения углеводного обмена (группа сравнения) умеренный ( $2,51\pm0,49$  балла).

Боль в углу рта, затрудняющая разговор, прием пищи (ангулярный хейлит, десквамативный глоссит) наиболее выражена была в группе пациентов с СД2 и значимо при  $p<0,001$  превышала соответствующую боль как у пациентов первой основной клинической группы, так и у пациентов группы сравнения.

Средний уровень боли по ВАШ у пациентов с нарушением углеводного обмена составил  $3,99\pm0,37$  и  $5,04\pm0,43$  балла, что соответствует критерию умеренной и выраженной боли. Интенсивность боли у лиц с МС с нарушением углеводного обмена на 1,29 раза ниже уровня боли лиц с СД2 типом. В группе сравнения (МС без нарушения углеводного обмена) уровень интенсивности боли отражает умеренную боль ( $2,56\pm0,40$ ).

При выявленных проявлениях синдрома жжения полости рта (глоссодиния, МКБ-10, К 14,6) наблюдалась различная интенсивность уровня боли, при этом превалировал уровень невропатической боли - у 12 (46,15%) пациентов 1 основной клинической группы МС с нарушением углеводного обмена и у 27 (51,92%) пациентов 2 основной клинической группы и у 22,22% пациентов группы сравнения.

Сумма баллов по опроснику определения невропатической боли DN4 у пациентов с синдромом жжения полости рта составила для всех пациентов вне зависимости от компонентов метаболического синдрома в среднем 4 баллам, что подтверждает наличие смешанного ноцицептивно-нейропатического компонента болевого синдрома, при этом статистически значимых различий выявлено не было ( $p>0,1$ ).

Субъективные ощущения боли в виде в виде жжения, покалывания, пощипывания, жжения, ползания мурашек, онемения и сухости выявлено у 47 (44,77%) случаев обследованных пациентов. У пациентов 2 основной клинической группы проявления наблюдается в чаще по сравнению с МС с нарушением углеводного обмена и МС без нарушения углеводного обмена ( $p<0,1$ ). При этом сухость слизистой оболочки рта СОР отмечали все пациенты, у которых наблюдался синдром жжения полости рта (глоссодиния (МКБ-10, К 14,6).

С использованием коэффициента корреляции Пирсона выявлена связь между компонентами метаболического синдрома и симптомами, характерными для синдрома жжения полости рта, доказаны наличие связи между жжением в области кончика языка и компонентами МС ( $KSP=0,62$ ), и изменениями вкусовых восприятий (соленое, кислое, сладкое, горькое) и компонентами МС ( $KSP=0,5$ ).

Проведенный сравнительный анализ уровня глюкозы, уреазной активности, концентрации аммиака с уровнем pH, свободно-радикального окисления в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости с уреазоподобной микрофлорой – *Staphylococcus* spp и *Enterobacteriaceae* spp., условно-патогенной микрофлорой - *Candida* spp, дал возможность определить наличие дисбиоза

полости рта у пациентов с МС с нарушением углеводного обмена и СД2.

Средняя концентрация глюкозы в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости была различной в трех группах: в группе сравнения – 0,11 ммоль/л., у пациентов с МС с нарушением углеводного обмена (преддиабет) - 0,18 ммоль/л., у больных с сахарным диабетом 2 типа – 0,4 ммоль/л. Между всеми тремя значениями выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

Различия между клиническими группами были менее выраженными и достижимы при уровне значимости  $p < 0,1$  в уровне активности уреазы смешанной нестимулированной ротовой жидкости.

Среднее содержание аммиака оказалось ниже в клинических группах с МС с нарушением углеводного обмена (преддиабет) и у лиц с сахарным диабетом 2 типа, по сравнению с группой сравнения  $p < 0,05$ . Однако показатели у лиц с МС обусловленным нарушением углеводного обмена и СД2 не различались между собой ( $p = 0.118$ ).

Показатели уровня pH в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости статистически значимы: для МС с нарушением углеводного обмена при  $p < 0,05$ , для сахарного диабета 2 типа – при менее строгом уровне  $p < 0,1$ .

Показатель светосуммы свечения (индикатор состояния микрофлоры) в группе лиц с МС без нарушения углеводного обмена (преддиабет) составил 8,9 S y/e, тогда как у пациентов с нарушением углеводного обмена показатель значительно возрос до 22,4 S y/e и 16,8 S y/e соответственно, с достоверными попарными различиями ( $p < 0,001$ ).

При определении в пробах ротовой жидкости уровня глюкозы 0,18 (ммоль/л), уреазной активности 2,011 ( $\mu\text{моль} \cdot \text{мин}^{-1}$  на мг белка), уровня аммиака 0,084 (мМоль), pH 6,1, светосуммы свечения 22,36 (S y/e), в микробиоте полости рта количества уреазопозитивных *Staphylococcus* spp. и *Enterobacteriaceae* spp. в количестве  $10^4$  КОЕ/ед, грамположительных факультативно-анаэробных палочек *Lactobacillus* spp. в количестве  $10^4$  КОЕ/ед, и условно-патогенных дрожжеподобных грибов рода *Candida* в дрожжевой форме  $10^{3-4}$  КОЕ/ед в

дрожжевой форме способствовали диагностике проявлений дисбиоза полости рта у пациентов с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена.

При определении в пробах ротовой жидкости уровня глюкозы 0,34 (ммоль/л), уреазной активности 2,678 ( $\mu\text{моль} \cdot \text{мин}^{-1}$  на мг белка), уровня аммиака 0,139 (ммоль), pH 6,5, светосуммы свечения 16,6 (S y/e), в микробиоте полости рта количества уреазопозитивных *Staphylococcus* spp. и *Enterobacteriaceae* spp. в количестве  $10^5$  КОЕ/ед, грамположительных факультативно-анаэробных палочек *Lactobacillus* spp. в количестве  $10^5$  КОЕ/ед, и условно-патогенных дрожжеподобных грибов рода *Candida* в дрожжевой форме  $10^{4-5}$  КОЕ/ед в мицелиальной форме способствовали диагностике проявлений дисбиоза полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Наличие уреазопозитивной микрофлоры и увеличение в дрожжевой или мицелиальной форме количества дрожжеподобных грибов рода *Candida* обусловлены выявленной уровнем глюкозы, уреазной активностью и концентрацией аммиака, дисбалансом состояния оксидативного стресса и сдвигом pH ротовой жидкости в кислую сторону, являются достоверными ранними маркерами проявления дисбиоза полости рта у лиц с нарушением углеводного обмена.

У лиц с нарушением углеводного обмена (МС и СД2) на основании анализа взаимосвязи в пробах ротовой жидкости уровня глюкозы, уреазной активности, концентрации аммиака, состояния pH и свободно-радикального окисления, наличия уреазопозитивной и условно-патогенной микрофлоры в составе микробиоты полости рта соответствует проявлениям дисбиоза в сторону кандидоза.

При анализе цитогрaмм буккального эпителия, полученного со слизистой оболочки щеки пациентов с нарушением углеводного обмена выявлено значительное уменьшение числа нормальных клеток. В перерасчете на поле зрения 1000 клеток, их количество снизилось в 1,9 раза у лиц с МС с нарушением углеводного обмена (преддиабет) и в 9,7 раза у лиц с сахарным диабетом 2 типа

по сравнению с показателями группы без нарушения углеводного обмена. Эти различия оказались взаимно достоверными с уровнем значимости  $p < 0,001$ .

Показатели повреждений клеток на стадии деления также превалируют в цитограмме буккального эпителия пациентов 1 и 2 основных клинических групп. Количество двухядерных клеток в 7 и 1,4 раза преобладает в буккальной цитограмме пациентов 1 основной клинической группы, по сравнению со 2 основной клинической группой ( $p < 0,1$ ) и группой сравнения ( $p > 0,2$ ). Насечки ядра преобладают соответственно в 1,9 и 1,7 раза в цитограмме буккального эпителия основных клинических групп, по сравнению с группой сравнения, что различается при  $p < 0,05$  и  $p < 0,1$ , показатель протрузии ядра преобладает в 2,5 раза в цитограмме буккального эпителия лиц с МС с нарушением углеводного обмена по сравнению с лицами с СД2, что не является статистически различимым ( $p > 0,1$ ), при этом у пациентов группы сравнения в буккальном эпителии его не наблюдается.

Микроядра в незначительном количестве наблюдаются у пациентов с СД2 типа. Вакуолизация ядра превалирует в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), кариорексис в 5,7 раза ( $p < 0,001$ ), в цитограмме буккального эпителия пациентов с СД2 типом, по сравнению с 1 основной клинической группой и группой сравнения. Для 1 группы с нарушением углеводного обмена также значимы различия в вакуолизации по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,001$ ), частота кариорексиса и значимо не отличается от группы сравнения ( $p > 0,1$ ). Кариопикноз наблюдается чаще в группе сравнения, а 1 группе в 0,8 раз реже ( $p < 0,1$ ), во второй группе в 0,7 раз значимо реже ( $p < 0,01$ ). Апоптозные тела не наблюдались ни в одной из групп исследования. Кариолизис превалирует в цитограмме буккального эпителия пациентов 1 основной клинической группы в 1,2 ( $p > 0,1$ ) и 1,3 раза (значимо различимо при  $p < 0,05$ ) по сравнению с данными полученными в 1 основной клинической группе и группе сравнения.

На основании распространенности кариеса у пациентов с компонентами метаболического синдрома определены относительные риска RR его развития.

По данным исследования, относительные риски (RR) развития кариеса у

пациентов с нарушением углеводного обмена превышает единицу, что указывает на повышенную вероятность заболевания. Однако у пациентов с сахарным диабетом 2 типа нижняя граница доверительного интервала находится в пределах надежности - 95% и не превышает единицу, что снижает достоверность этого показателя именно у данной категории (СД2 тип).

Чувствительность и специфичность оценки рисков кариеса у пациентов с МС и нарушениями углеводного обмена едва превышает 50%, при СД2 типе специфичность составляет 77%, что свидетельствует о более точной идентификации риска.

Для возникновения клиновидного дефекта наличие у пациента с МС нарушения углеводного обмена или сахарного диабета 2 типа не выступают значимыми – RR для обеих групп составляет 1,731 (ДИ 0,925-3,239 и 1,385 (ДИ 0,753-2,545) соответственно, что не подтверждает статистическую значимость.

Значительно более выражен риск повышенного стирания твердых тканей зубов у пациентов нарушением углеводного обмена  $RR=2,077$  (ДИ 1,216-3,546), что почти в два раза превышает показатель у пациентов без нарушений углеводного обмена (группа сравнения).

Гиперестезия (K03.8) у лиц с МС с нарушением углеводного обмена выявлена с практически в 2,5 раза возросшей вероятностью –  $RR=2,67$  (ДИ 1,343-5,309) при СД2 типе  $RR=2,596$  (ДИ 1,335-5,049).

Сахарный диабет 2 типа проявляет высокую чувствительность (83%) как предиктор гиперестезии, однако его отсутствие не гарантирует отсутствие симптома, как специфичность при этом всего 54%.

Таким образом, наибольшие риски у пациентов с нарушением углеводного обмена связаны с повышенным стиранием зубов (K03.0) и гиперестезией (K03.8), тогда как риск кариеса (K02) и клиновидных дефектов (K03.1) менее однозначен и требует дополнительного анализа с учетом специфики обменных нарушений.

Для оценки взаимосвязи между степенью кариозного поражения твердых тканей зубов и биологическими жидкостями - смешанной нестимулированной ротовой жидкостью, кровью применяли коэффициент Спирмена. У пациентов с

метаболическим синдромом без нарушения углеводного обмена (группа сравнения) интенсивность кариеса не демонстрировала статистической значимости связи с уровнями глюкозы ( $p=0,34$ ,  $p=0,231$ ). Значимая связь обнаружена между концентрациями глюкозы в крови и в смешанной нестимулированной ротовой жидкости ( $p=0,69$ ,  $p=0.009$ ).

Наличие сахарного диабета второго типа увеличивает более, чем в семь раз риск возникновения хронического генерализованного пародонтита ( $RR=7,269$  при ДИ: 2,481-21,301), по сравнению с пациентами с МС с нарушением или без нарушения метаболического обмена, чувствительность сахарного диабета второго типа к возникновению пародонтита составляет 93%.

Выраженность воспалительного процесса по индексу РМА у больных с нарушением углеводного обмена коррелировала с уровнем глюкозы в плазме венозной крови и в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости, корреляция сильная ( $p<0.001$ ) в первой и второй основных группах, а в группе сравнения менее выражена ( $p<0.05$ ).

Гигиенический индекс ИГР-У у лиц с МС с нарушением углеводного обмена или СД2 значимо связан с концентрациями глюкозы в плазме венозной крови и в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости ( $p<0.05$ ), у пациентов с МС без нарушений углеводного обмена связь слабая ( $p<0,1$ ). Пародонтальный индекс SBI коррелирует с уровнем глюкозы только у больных с сахарным диабетом 2 типа ( $p<0.05$ ), у пациентов с МС с нарушением углеводного обмена (преддиабет) связь слабая ( $p<0,1$ ), а у лиц с МС без нарушения углеводного обмена (группа сравнения) связь отсутствует ( $p>0,1$ ). Пародонтальный индекс PI (индекс налета и глубина пародонтальных карманов) оказался наиболее тесно связаны с уровнями глюкозы в плазме венозной крови и в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости у пациентов с МС с нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом 2 типа ( $p<0,05$  и  $p<0.001$ ). При этом результаты значительно отличались от группы МС без нарушения углеводного обмена ( $p<0,01$  по критерию Криске-Уоллиса). В группе сравнения

связь для индекса налета незначима, а по глубине карманов проявлялась слабо  $p < 0,1$ .

МС с нарушением углеводного обмена был существенным риском для возникновения географического глоссита ( $RR=3,115$  при ДИ: 1,690-6,304) по сравнению с пациентами с МС без нарушения углеводного обмена, при этом не являлся он рисковым фактором для возникновения ангулярного хейлита (K13.0), рецидивирующего афтозного стоматита (K12.0), лишая красного плоского (L43) и синдрома горящего рта, (глоссодинии, МКБ-10, K14,6). Для возникновения географического глоссита наличие у пациента сахарного диабета второго типа не является рисковым фактором ( $RR=1,261$  при ДИ: 0,597-2,663), в прочем как и для возникновения ангулярного хейлита (K13.0), рецидивирующего афтозного стоматита (K 12.0), лишая красного плоского (L43), для синдрома жжения полости рта (глоссодинии, МКБ-10, K14,6) сахарный диабет является существенным фактором риска, увеличивая риск возникновения данной патологии более, чем в 2 раза по сравнению с пациентами с МС без нарушения углеводного обмена ( $RR=2,25$  при ДИ: 1,064-4,758). При этом чувствительность сахарного диабета второго типа к возникновению синдрома жжения полости рта, глоссодинии составляет почти 82%.

Для дифференциальной диагностики причин возникновения синдрома жжения полости рта, (глоссодиния, МКБ-10, K14,6) исследовалась также его взаимосвязь с показателями гликемического контроля и с наличием соматической патологии. Для этого оценивалась частота возникновения данной патологии в зависимости от проявлений хронического панкреатита (МКБ K86.1), хронического холецистита (МКБ K81), артериальной гипертензии (МКБ I 11) и полинейропатии в отдельности по каждой из групп исследования. Рассчитанные коэффициенты ассоциации ( $KA$ ) показали наличие тесной связи между возникновением синдрома жжения полости рта и проявлениями хронического панкреатита у пациентов с МС с нарушением углеводного обмена ( $KA=0,57$ ) и слабой связи у пациентов с сахарным диабетом второго типа ( $KA=0,44$ ). Также было подтверждено наличие тесной взаимосвязи между возникновением

синдрома жжения полости рта (глоссодиния, МКБ-10, K14,6) и проявлениями полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа ( $KA=0,62$ ). Для артериальной гипертензии и хронического холецистита связи с синдромом жжения полости рта, глоссодинией ни в одной из групп исследования выявлено не было ( $KA<0,3$ ).

Для оценки связи между показателями гликемического контроля и возникновением синдрома жжения полости рта, (глоссодинии МКБ-10, K14,6) рассчитывались точечные биссериальные коэффициенты корреляции отдельно в каждой из трех групп исследования, проведенный анализ показал наличие тесной связи с возникновением синдрома жжения полости рта, глоссодинии у пациентов группы МС с нарушением углеводного обмена как между уровнем глюкозы в крови ч/з 2 ч, так и уровнем глюкозы ротовой жидкости ( $Kb=0,55$  и  $Kb=0,57$ , соответственно). Для пациентов с сахарным диабетом второго типа, связь проявилась еще сильнее –  $Kb=0,58$  и  $Kb=0,7$ , соответственно. Четких зависимостей между показателями гликемического контроля и возникновением синдрома жжения полости рта, глоссодинии у пациентов с МС без нарушения углеводного обмена выявлено не было ( $Kb<0,3$ ).

Рассчитанные значения относительного риска RR, отражающие соотношения абсолютных рисков возникновения кандидоза полости рта и ксеростомии в группе с МС с нарушением углеводного обмена (преддиабет) и МС без нарушений углеводного обмена (группа сравнения) показали, что для обеих клинических групп эти показатели превышают 1. Однако, 95% доверительный интервал выходил за пределы единицы только для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что свидетельствует о статистически значимом повышении риска именно в этой клинической группе.

Для более детального изучения взаимосвязей среди больных с ксеростомией были рассчитаны коэффициенты корреляции Спирмена между объёмом смешанной нестимулированной ротовой жидкости и концентрацией глюкозы как в крови так и пробах ротовой жидкости. Эти данные позволяют оценить степень влияния гликемического статуса на состояние слюнных желез и проявления

ксеростомии. Корреляционный анализ показал высокую значимость связи  $\rho=0,802$  ( $p<0,001$ ) и  $\rho=0,802$  ( $p<0,001$ ), соответственно, независимо от компонентов метаболического синдрома. На основе расчетов коэффициентов корреляции Спирмена для пациентов с кандидозом также прослеживалась слабая связь между объемом полученной ротовой жидкости и уровнем глюкозы в крови после еды ( $\rho=0,514$  ( $p=0,048$ )) и уровнем глюкозы ротовой жидкости ( $\rho=0,501$  ( $p=0,049$ )).

Выявленные изменения стоматологического статуса в виде наличия патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта необходимо учитывать при разработке и планировании качественных диагностических мероприятий, которые будут являться критериями разработки в дальнейшем лечебно-профилактических мероприятий, совместно с врачом эндокринологом, терапевтом и неврологом. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с патологией ККГ и СОР несомненна и это является критерием комплексного подхода к их диагностике и разработке современных методов профилактики. Алгоритм персонализированного подхода диагностики патологии слизистой оболочки рта представлен на рисунках 22а, 22б.



Рисунок 22а - Алгоритм диагностики рисков развития синдрома жжения полости рта у пациентов с нарушением углеводного обмена

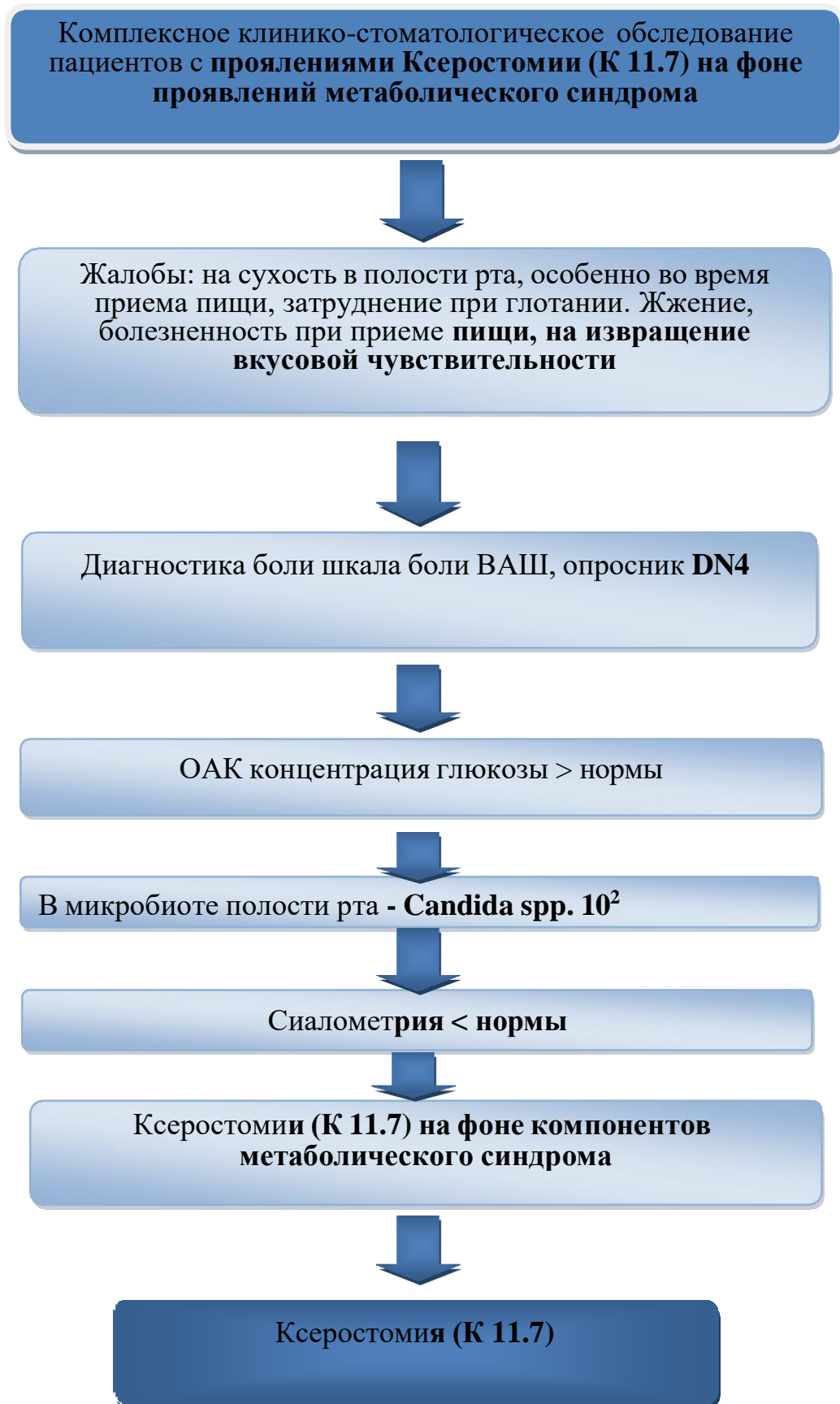


Рисунок 226 - Алгоритм диагностики рисков развития ксеростомии у пациентов с нарушением углеводного обмена

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с метаболическим синдромом обусловленным нарушением углеводного обмена в 84,62% превалирует глоссит, в 46,15% синдром жжения полости рта, в 38,46% ангулярный хейлит, в 53,84% кандидоз и в 30,76% плоский лишай, в 23,08% транзиторная ксеростомия и афтозный стоматит ( $p<0,01$ ), у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в 51,92% превалирует синдром жжения полости рта, в 48,08% кандидоз, в 32,7% транзиторная ксеростомия и глоссит, в 25,0% ангулярный хейлит, в 15,38% афтозный стоматит и в 9,62% плоский лишай ( $p<0,01$ ).

2. У лиц с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа на основании анализа взаимосвязи в пробах нестимулированной смешанной слюны уровня глюкозы, уреазной активности, концентрации аммиака, состояния pH и свободно-радикального окисления, наличия уреазопозитивной и условно-патогенной микрофлоры в 23,08% случаев в составе микробиоты полости рта пациентов с метаболическим синдромом обусловленным нарушением углеводного обмена, в 48,07% случаев пациентов с сахарным диабетом 2 типа соответствует проявлениям дисбиоза в сторону кандидоза ( $p<0,01$ ).

3. Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале ВАШ для обследуемых пациентов с патологией красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта имеет прямую зависимость от наличия компонентов свойственных метаболическому синдрому, при этом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдается значительная интенсивность ноцицептивной боли выше по сравнению с группой пациентов с метаболическим синдромом с нарушением углеводного обмена ( $p<0,01$ ), в группе сравнения интенсивность боли соответствует критерию умеренная боль ( $p<0,01$ ). У пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа наблюдается достоверная зависимость проявлений транзиторной ксеростомии от количества нестимулированной стимулированной ротовой жидкости и гликемии.

4. Предложенный алгоритм персонифицированного подхода к диагностике патологии слизистой оболочки рта у пациентов с метаболическим синдромом является информативным и позволяет четко оценить изменения стоматологического статуса практикующим врачом стоматологом.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с наличием компонентов метаболического синдрома проводить комплексное клинико-стоматологическое обследование врачом стоматологом, эндокринологом, терапевтом, неврологом.

2. У данной категории пациентов рекомендуется проведение следующих лабораторных методов исследования - исследование буккального эпителия, состава микробиоты полости рта для выявления следующих видов микроорганизмов - *Candida spp.*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Fusobacteria*, в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости оценку pH, уровня глюкозы, уреазной активности, концентрации аммиака, свободно-радикального окисления, а также сиалометрию нестимулированной ротовой жидкости.

3. В комплекс диагностики проявлений патологии слизистой оболочки рта с болевым синдромом целесообразно проводить оценку уровня хронической боли по шкале ВАШ, проявлений синдрома сухости по опроснику DN4, ксеростомии на основании сиалометрии, кандидоза на основании микробиологического метода.

5. Пациенты, с наличием патологии слизистой оболочки рта на должны находиться под диспансерным наблюдением у врача-стоматолога, эндокринолога, терапевта, невролога. Осмотр 1 раз в 3-6-12 месяцев.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- МС - метаболический синдром
- АГ - артериальная гипертензия
- ВАШ - визуально-аналоговая шкала боли
- СД2 типа –сахарный диабет 2 типа
- НТГ - нарушенная толерантность к глюкозе
- ОР -относительный риск
- ДИ - доверительный интервал
- ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
- ОТ -большая окружность талии
- ТГ- триглицериды
- ЛПВП -липопротеины высокой плотности
- АД -артериальное давление
- РАС -рецидивирующий афтозный стоматит
- СГР- синдром горящего рта
- ИМТ- индекс массы тела
- СНРЖ –смешанная нестимулированная ротовая жидкость

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Актуальные проблемы метаболического синдрома и ассоциированных с ним клинических состояний / Ю. П. Успенский, Я. В. Соусова, З. Х. Гулунов [и др.] // Дневник Казанской медицинской школы. – 2018. – № 3. – С. 182-187.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – № 26 (S2). – С. 1-157.
3. Антимикробная эффективность начальной терапии пародонтита легкой степени тяжести у больных сахарным диабетом 2-го типа с разной длительностью эндокринного заболевания / В. Ф. Михальченко, М. С. Патрушева, А. В. Михальченко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 67-73.
4. Ассоциация метаболического синдрома с системным хроническим низкоинтенсивным воспалением в аспекте решения стоматологических проблем: пути оптимизации ведения пациентов перед дентальным протезированием / И. А. Викторова, А. А. Стафеев, А. В. Хижук, А. А. Алексеев // РМЖ. – 2023. – № 7. – С. 44-48.
5. Баранова, М. Ю. Стоматологические проявления сахарного диабета с учетом приверженности к гигиене полости рта / М. Ю. Баранова, А. Н. Норматов // Неделя молодежной науки – 2020: материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного 75-летию победы в Великой Отечественной войне. – Тюмень, 2020. – С. 120-121.
6. Брыжинская, А. А. Стоматологические проявления сахарного диабета / А. А. Брыжинская // Глобальный научный потенциал. – 2019. – № 2 (95). – С. 72-74.
7. Влияние избыточной массы тела на состояние пародонта / Е. С. Лобода, Л. Ю. Орехова, Д. И. Василевский [и др.] // Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания: сборник материалов II Санкт-Петербургского

междисциплинарного Конгресса с международным участием. – СПб., 2024. – С. 14-15.

8. Влияние сахарного диабета 1 и 2 типов на эффективность комплексов профессиональной гигиены полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Л. Ю. Орехова, Э. В. Гриненко, Е. С. Лобода, А. В. Чуприна // Стоматолог. Минск. – 2022. – № 3 (46). – С. 41-47.

9. Воротылов, А. А. Фенотипы метаболического синдрома и особенности течения у мужчин молодого и среднего возраста / А. А. Воротылов, З. Д. Михайлова // Клиническая медицина. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 257-263.

10. Духовская, Н. Е. Стоматогенные проявления на фоне фармакологической терапии сопутствующих заболеваний и их коррекция : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.14 / Духовская Наталья Евгеньевна. – М., 2020. – 318 с.

11. Евсюкова, С. А. Сравнительная эффективность средств стимуляции слюноотделения в норме и при ксеростомии / С. А. Евсюкова, О. А. Шпулина, Н. Н. Копельян // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 31, № 1. – С. 74-78.

12. Еловикова, Т. М. Пародонтологический и сливарный статус у женщин с сахарным диабетом II типа / Т. М. Еловикова, С. Н. Саблина, А. С. Кощеев // Актуальные тенденции современной стоматологии: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 2023. – С. 142-146.

13. Иванова, Е. Г. Метаболический синдром у пришлых жителей Крайнего Севера (на примере Ханты-Мансийского автономного округа – Югры) / Е. Г. Иванова, Т. Е. Потемина // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 396-403.

14. Инфекционные агенты, микробиота и метаболический синдром / Ю. А. Фоминых, Н. Л. Шапорова, И. А. Горбачева [и др.] // Дневник Казанской медицинской школы. – 2018. – № 1. – С. 104-107.

15. Исамулаева, А. З. Комплексный подход в реабилитации пациентов с гиперестезией твердых тканей зубов на фоне соматических заболеваний / А. З.

Исамулаева, А. И. Медведицкова, А. А. Баштовой // Стоматология. – 2022. – Т. 101, № 6. – С. 18-21.

16. Козлова, М. В. Эффективность применения увлажняющей жидкости и спрея в качестве заместительной терапии у пациентов с гипосаливацией / М. В. Козлова, Б. А. Арутюнян, О. В. Богдашина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2024. – № 3. – С. 10-14.

17. Ксеростомия при сахарном диабете (пилотное исследование) / Е. В. Кулецкая, Е. А. Тихомирова, Е. С. Слажнева, В. Г. Атрушкевич // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 282-290.

18. Лисина, М. А. Состояние гигиены полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / М. А. Лисина, И. И. Бородулина, Л. В. Васильева // Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2021. – С. 100-103.

19. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 5-99.

20. Международная классификация орофациальной боли, 1-е издание (ICOP). Адаптированная русскоязычная версия: пер. с англ. / А. Ю. Тархов, Е. Л. Колегаева, А. В. Серга [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2022. – № 50. – С. 1-82.

21. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в Российской популяции 25-64 лет / Ю. А. Баланова, А. Э. Имаева, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 2600.

22. Метаболический синдром как актуальная проблема здравоохранения (аналитический обзор) / Н. М. Агарков, А. А. Титов, С. И. Корнеева [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2023. – Т. 67, № 2. – С. 136-141.

23. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 757-764.

24. Мировой опыт внедрения профилактических программ в стоматологии / С. Б. Улитовский, Л. Ю. Орехова, О. В. Калинина [и др.] // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 13-23.
25. Морозова, С. В. Взаимосвязь состояния лимфоидно-глоточного кольца и синдрома ксеростомии / С. В. Морозова, Е. М. Павлюшина // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 9. – С. 410-420.
26. Мохначева, С. Б. Определение вида ксеростомии при различных соматических заболеваниях / С. Б. Мохначева, Д. А. Каримова // Стоматология для всех. – 2023. – № 2 (103). – С. 16-20.
27. Наумова, В. Н. Междисциплинарное взаимодействие в профилактике, выявлении и лечении социально значимых соматических и основных стоматологических заболеваний : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.14 / Наумова Виктория Николаевна. – Волгоград, 2022. – 681 с.
28. Никитенко, В. В. Патологические изменения полости рта у пациентов с метаболическим синдромом / В. В. Никитенко, А. М. Ковалевский, Л. А. Алексеева // Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2021. – С. 109-113.
29. О возможности использования шкал боли в условиях стационара / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, С. В. Жуков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – С. 148.
30. О возможности оценивания болевого синдрома при помощи наиболее валидизированных шкал боли (обзор литературы) / А. М. Морозов, С. В. Жуков, М. А. Беляк [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 62-68.
31. Ожирение. Клинические рекомендации / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 311-325.
32. Особенности оказания стоматологической помощи пациентам с сахарным диабетом (обзор литературы) / О. Л. Мишутина, В. Р. Шашмурина, Г. В.

Волченкова [и др.] // Смоленский медицинский альманах. – 2024. – № 1. – С. 16-19.

33. Особенности патологии пародонта у больных разных возрастных групп с метаболическим синдромом / Л. А. Ермолаева, А. Н. Шишкин, Н. А. Шевелева [и др.] // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29, № 2. – С. 318-323.

34. Оценка болевого синдрома в клинической практике / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, В. А. Кадыков [и др.] // Врач. – 2023. – Т. 34, № 10. – С. 69-72.

35. Оценочные шкалы боли и особенности их применения в медицине (обзор литературы) / Е. М. Мохов, В. А. Кадыков, А. Н. Сергеев [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 34-37.

36. Пародонтологический статус больных с сахарным диабетом / З. Р. Бикмаева, Е. С. Ежова, Е. М. Лисина [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2024. – № 105-9. – С. 8-10.

37. Пархоменко, Е. В. Синдром горящего рта. Трудности диагностического поиска / Е. В. Пархоменко, К. В. Лунев, Е. А. Сорокина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – № 4 (9). – С. 560-565.

38. Проблема ксеростомии в современной стоматологии и особенности ее клинических проявлений / К. Е. Чиркова, Е. А. Лещева, Л. Ю. Орехова [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 83-89.

39. Психологический статус и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом / Ю. А. Фоминых, И. А. Горбачева, Ю. П. Успенский [и др.] // Медицинский алфавит. – 2019. – № 3 (20). – С. 46-50.

40. Распространенность заболеваний пародонта у пациентов с различным индексом массы тела / Е. С. Слажнева, В. Г. Атрушкевич, Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 202-208.

41. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома / О. Ю. Кытикова, М. В. Антонюк, Т. А. Кантур [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 302-312.

42. Распространенность и факторы риска ксеростомии на приеме у стоматолога-терапевта / Ю. Г. Тарасова, Н. Р. Дмитракова, О. А. Злобина, А. В. Субботина // Институт стоматологии. – 2023. – № 1 (98). – С. 67-69.
43. Риск возникновения стоматологических заболеваний у пациентов с лекарственно-индуцированной ксеростомией / К. Е. Чиркова, Е. А. Лещева, Е. А. Андреева [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 78-86.
44. Роль инфекции *Helicobacter pylori* и дрожжеподобных грибов *Candida spp.* в патогенезе метаболического синдрома / Ю. П. Успенский, И. А. Горбачева, Ю. А. Фоминых [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2021. – Т. 3, № 3. – С. 35-46.
45. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств / И. И. Дедов, В. А. Ткачук, Н. Б. Гусев [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 364-375.
46. Сиалометрия как способ диагностики ксеростомии и оценки секреторной функции (обзорная статья) / С. Е. Орлова, В. А. Иванова, И. А. Дегтев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 52-57.
47. Стафеев, А. А. Динамический анализ состояния рта у пациентов с различной степенью выраженности метаболического синдрома в аспекте зубного протезирования с опорой на дентальные имплантаты / А. А. Стафеев, А. В. Хижук, С. И. Соловьев // Институт стоматологии. – 2024. – № 2 (103). – С. 52-55.
48. Толкач, А. Д. Нарушения слюноотделения: этиология, патогенез / А. Д. Толкач, А. Р. Садрисламова, Л. В. Сивакова. – Молодой ученый. – 2021. – № 31 (373). – С. 33-34.
49. Ходжаева, М. Ю. Оценка биохимических факторов, приводящих к ксеростомии / М. Ю. Ходжаева, Л. К. Якубова, И. Мухамедов // Интернаука. – 2021. – № 8-1 (184). – С. 43-47.

50. Щипский, А. В. Способ исследования реологических свойств паротидной слюны с помощью контролируемой динамической сиалометрии / А. В. Щипский, М. М. Калиматова, П. Н. Мухин // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 217-225.

51. A longitudinal study on the relationship between dental health and metabolic syndrome in Japan / S. I. Sakurai, S. I. Yamada, I. Karasawa [et al.] // J. Periodontol. – 2019. – Vol. 90, № 7. – P. 728-746.

52. A salivary metabolite signature that reflects gingival host-microbe interactions: instability predicts gingivitis susceptibility / M. M. Fernandez-Gutierrez, S. Imangaliyev, A. Prodan [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 3008.

53. A tale of two risks: smoking, diabetes and the subgingival microbiome / S. M. Ganesan, V. Joshi, M. Fellows [et al.] // ISME J. – 2017. – Vol. 11, № 9. – P. 2075-2089.

54. Abdollahian, T. The relationship between recurrent aphthous stomatitis and metabolic syndrome / T. Abdollahian, S. Pourzare Mehrbani, P. Motahari // Adv. Biosci. Clin. Med. – 2020. – Vol. 4. – P. 8-11.

55. Adachi, N. One-year follow-up study on associations between dental caries, periodontitis, and metabolic syndrome / N. Adachi, Y. Kobayashi // J. Oral Sci. – 2020. – Vol. 62, № 1. – P. 52-56.

56. Ahmad, R. Oral health messiers: diabetes mellitus relevance / R. Ahmad, M. Haque // Diabetes Metab. Syndr. Obes. – 2021. – Vol. 14. – P. 3001-3015.

57. Alsabbagh, R. Burning mouth syndrome: etiology, clinical presentations, and treatment alternatives / R. Alsabbagh, A. Ouanounou // Dent. Rev. – 2022. – Vol. 2, № 1. – P. 100036.

58. An investigation to determine the association of burning mouth syndrome-like symptoms with diabetic peripheral neuropathy in patients with type II diabetes / A. Kiyani, B. Khalil Rana, K. Sohail, M. Humza bin Saeed // J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol. – 2021. – Vol. 33, № 1. – P. 89-92.

59. Andayani, G. A. S. The quality of colouring and time effectivity of staining using rapid ST reagensia compared to giemsa dye on the identification of malaria slide /

G. A. S Andayani, N. M. Sriasih // Karya Ilmiah PLP pada SENASLAB. – 2016. – Vol. 18. – P. 225-231.

60. Association between components of metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis / J. R. Campos, C. C. Martins, S. F. S. Faria [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2022. – Vol. 26, № 9. – P. 5557-5574.

61. Association between denture stomatitis, candida species and diabetic status / M. Contaldo, A. Romano, M. Mascitti [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 35-41.

62. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis / L. D. Daudt, M. L. Musskopf, M. Mendez [et al.] // Braz. Oral Res. – 2018. – Vol. 32. – P. e35.

63. Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome / F. Q. Pirih, S. Monajemzadeh, N. Singh [et al.] // Periodontology 2000. – 2021. – Vol. 87, № 1. – P. 50-75.

64. Association between metabolic syndrome and tooth loss: A systematic review and meta-analysis / M. L. Souza, C. Massignan, K. Glazer Peres, M. Aurélio Peres // J. Am. Dent. Assoc. – 2019. – Vol. 150, № 12. – P. 1027-1039.e7.

65. Association between periodontitis and metabolic syndrome in the Hamburg City Health Study / J. Kotin, C. Walther, U. Wenzel [et al.] // J. Periodontol. – 2022. – Vol. 93, № 8. – P. 1150-1160.

66. Association of metabolic syndrome and chronic periodontitis in Colombians / A. Jaramillo, A. Contreras, G. I. Lafaurie [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 1537-1544.

67. Association of periodontitis with metabolic syndrome: a case-control study / A. S. Bandiwadekar, N. Shanbhag, M. S. Madhuniranjanswamy [et al.] // J. Int. Soc. Prev. Community Dent. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 458-465.

68. Bookout, G. P. Burning Mouth Syndrome / G. P. Bookout, M. Ladd, R. E. Short. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

69. Campos, J. R. Association between periodontitis and metabolic syndrome: A case-control study / J. R. Campos, F. O. Costa, L. O. M. Cota // *J. Periodontol.* – 2020. – Vol. 91, № 6. – P. 784-791.
70. Can hyperglycemia be associated with caries activity and root caries in adults? / C. P. Vieira Lima, L. F. A. Chagas, R. C. R. Marques [et al.] // *Prim. Care Diabetes.* – 2023. – Vol. 17, № 1. – P. 48-54.
71. *Candida dubliniensis* in Japanese oral microbiota: a cross-sectional study of six geographic regions in Japan / T. Ohshima, Y. Mukai, H. Watanabe [et al.] // *Microorganisms.* – 2024. – Vol. 12, № 3. – P. 525.
72. Central neuropathic pain / J. Rosner, D. C. de Andrade, K. D. Davis [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 73.
73. Changes of saliva microbiota in the onset and after the treatment of diabetes in patients with periodontitis / Y. Yang, S. Liu, Y. Wang [et al.] // *Aging.* – 2020. – Vol. 12. – P. 13090-13114.
74. Characterization of oral mucosa lesions and prevalence of yeasts in diabetic patients: A comparative study / C. Jhugroo, D. D. Divakar, P. Jhugroo [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2019. – Vol. 126. – P. 363-367.
75. Characterizations of oral microbiota in elderly nursing home residents with diabetes / T. Ogawa, M. Honda-Ogawa, K. Ikebe [et al.] // *J. Oral Sci.* – 2017. – Vol. 59, № 4. – P. 549-555.
76. Chen, H. Systematic review on dental caries preventive and managing strategies among type 2 diabetic patients / H. Chen, R. Hill, A. Baysan // *Front. Oral Health.* – 2022. – Vol. 3. – P. 998171.
77. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in Diabetes-2021 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2021. – Vol. 44. – P. S15-S33.
78. Comparative evaluation of buccal exfoliated cells in individuals with diabetes mellitus and healthy controls: a cytomorphometric analysis / H. N. Kumar, B. Divya, A. R. Kumar [et al.] // *J. Microsc. Ultrastruct.* – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 185-189.

79. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / D. Bouhassira, N. Attal, H. Alchaar [et al.] // *Pain*. – 2005. – Vol. 114, № 1-2. – P. 29-36.
80. Cytomorphometric analysis of gingival epithelium and buccal mucosa cells in type 2 diabetes mellitus patients / M. Sahu, H. Suryawanshi, S. Nayak, P. Kumar // *J. Oral Maxillofac. Pathol.* – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 224-228.
81. Cytomorphometric assessment of buccal mucosa cells and blood sugar status in diabetic patients in Zahedan (2019) / S. Saravani, A. Karimkoshteh, M. Samaei Rahni, H. Kadeh // *Med. J. Islam Repub. Iran*. – 2021. – Vol. 35. – P. 168.
82. Dadgal, K. V. A case report with dual diagnosis of candidiasis in a patient with uncontrolled diabetes mellitus / K. V. Dadgal, S. Mohod // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 7. – P. e65908.
83. Dental caries, diabetes mellitus, metabolic control and diabetes duration: A systematic review and meta-analysis / A. S. Coelho, I. F. Amaro, F. Caramelo [et al.] // *J. Esthet. Restor. Dent.* – 2020. – Vol. 32. – P. 291-309.
84. Devi, K. S. Clinico-demographic parameters of oral fungal infections: an institutional retrospective study / K. S. Devi, R. Abilasha, S. Kizhakkoottu // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 3. – P. e55386.
85. Dhir, S. Impact of glycemic levels in type 2 diabetes on periodontitis / S. Dhir, S. Wangnoo, V. Kumar // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 22, № 5. – P. 672-677.
86. Diabetes as a risk factor for periodontal disease-plausible mechanisms / D. Polak, T. Sanui, F. Nishimura, L. Shapira // *Periodontology 2000*. – 2020. – Vol. 83, № 1. – P. 46-58.
87. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis / P. Ramos-Garcia, M. D. M. Roca-Rodriguez, M. Aguilar-Diosdado, M. A. Gonzalez-Moles // *Oral Dis.* – 2021. – Vol. 27. – P. 404-421.
88. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy / Z. Iqbal, S. Azmi, R. Yadav [et al.] // *Clin. Ther.* – 2018. – Vol. 40, № 6. – P. 828-849.

89. Diabetic polyneuropathy and pain, prevalence, and patient characteristics: a cross-sectional questionnaire study of 5,514 patients with recently diagnosed type 2 diabetes / S. S. Gylfadottir, D. H. Christensen, S. K. Nicolaisen [et al.] // *Pain*. – 2020. – Vol. 161, № 3. – P. 574-583.
90. Differential microbiota network in gingival tissues between periodontitis and periodontitis with diabetes / Y. Yu, H.-J. Kim, J.-M. Song [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1061125.
91. Does periodontitis affect diabetes incidence and haemoglobin A1c change? An 11-year follow-up study / T. G. Kebede, C. Pink, W. Rathmann [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2018. – Vol. 44, № 3. – P. 243-249.
92. Echouffo-Tcheugui, J. B. Prediabetes and what it means: the epidemiological evidence / J. B. Echouffo-Tcheugui, E. Selvin // *Annu. Rev. Public Health*. – 2021. – Vol. 42. – P. 59-77.
93. Effects of low-level light therapy on xerostomia related to hyposalivation: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / A. Golež, I. Frangež, K. Cankar [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2022. – Vol. 37, № 2. – P. 745-758.
94. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus / C. Z. Wu, Y. H. Yuan, H. H. Liu [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 204.
95. Evaluation of oral microflora-related to dental caries and salivary pH in type II diabetic patients / B. Soundaram, C. R. Murali, M. Ajithkumar [et al.] // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2024. – Vol. 16, № 2. – P. S1843-S1849.
96. Evaluation of relationship between dental caries, diabetes mellitus and oral microbiota in diabetics / B. R. Latti, J. V. Kalburge, S. B. Birajdar, R. G. Latti // *J. Oral Maxillofac. Pathol.* – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 282.
97. Exfoliative cytology of buccal and gingival mucosa in diabetes mellitus type 2 / A. Andini, I. Farindra, N. M. Hatmanti [et al.] // *BIO Web of Conferences*. – 2024. – Vol. 117. – doi: 10.1051/bioconf/202411701036.

98. Fabiani, R. Dietary patterns and metabolic syndrome in adult subjects: A systematic review and meta-analysis / R. Fabiani, G. Naldini, M. Chiavarini // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – P. 2056.
99. Fungal infection among diabetic and nondiabetic individuals in Nepal / B. Saud, P. Bajgain, G. Paudel [et al.] // *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 7949868.
100. Gaddikeri, K. Cytological and cytomorphometric study of exfoliated cells of the oral mucosa in diabetic patients / K. Gaddikeri, M. Abidullah, D. Bhorgonde // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. S86-S90.
101. Global prevalence of prediabetes / M. R. Rooney, M. Fang, K. Ogurtsova [et al.] // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, № 7. – P. 1388-1394.
102. Glycaemic status affects the subgingival microbiome of diabetic patients / P. L. Longo, S. Dabdoub, P. Kumar [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, № 8. – P. 932-940.
103. González-Moles, M. Á. State of evidence on oral health problems in diabetic patients: a critical review of the literature / M. Á. González-Moles, P. Ramos-García // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 22. – P. 5383.
104. Goodwin, G. The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain / G. Goodwin, S. B. McMahon // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 263-274.
105. Graves, D. T. The impact of diabetes on periodontal diseases / D. T. Graves, Z. Ding, Y. Yang // *Periodontol. 2000*. – 2020. – Vol. 82, № 1. – P. 214-224.
106. Higher frequency of specific periodontopathogens in hypertensive patients. A pilot study / T. M. Da Silveira, C. F. E Silva, R. d. A. Vaucher [et al.] // *Braz. Dent. J.* – 2022. – Vol. 33. – P. 64-73.
107. Hyperglycemia and salivary gland dysfunction in the non-obese diabetic mouse: caveats for preclinical studies in Sjögren's syndrome / B. Allushi, H. Bagavant, J. Papinska, U. S. Deshmukh // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 17969.
108. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International

Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2019. – Vol. 157. – P. 107843.

109. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova, J. D. da Rocha Fernandes, Y. Huang [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2017. – Vol. 128. – P. 40-50.

110. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 / N. H. Cho, J. E. Shaw, S. Karuranga [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2018. – Vol. 138. – P. 271-281.

111. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2022. – Vol. 183. – P. 109119.

112. Integrated plasma proteomic and single-cell immune signaling network signatures demarcate mild, moderate, and severe COVID-19 / D. Feyaerts, J. Hédou, J. Gillard [et al.] // Cell Rep. Med. – 2022. – Vol. 3. – P. 100680.

113. Integrated trajectories of the maternal metabolome, proteome, and immunome predict labor onset / I. A. Stelzer, M. S. Ghaemi, X. Han [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2021. – Vol. 13. – P. eabd9898.

114. International classification of orofacial pain, 1st edition (ICOP) // Cephalalgia. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 129-221.

115. Isolation of *Candida* spp. from denture-related stomatitis in Pará, Brazil / L. M. R. Gauch, S. S. Pedrosa, F. Silveira-Gomes [et al.] // Braz. J. Microbiol. – 2018. – Vol. 49, № 1. – P. 148-151.

116. Kapila, Y. L. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions / Y. L. Kapila // Periodontology 2000. – 2021. – Vol. 87, № 1. – P. 11-16.

117. Khan, T. Oral manifestations and complications of diabetes mellitus: A review / T. Khan // Int. J. Med. Health Res. – 2018. – Vol. 4. – P. 50-52.

118. Le, K. D. T. Is burning mouth syndrome associated with extraoral dryness? A systematic review / K. D. T. Le, M. F. DosSantos, P. Gazerani // J. Clin. Med. – 2023. – Vol. 12, № 20. – P. 6525.
119. Lear, S. A. Ethnicity and metabolic syndrome: implications for assessment, management and prevention / S. A. Lear, D. Gasevic // Nutrients. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 15.
120. Long-term metabolic syndrome is associated with periodontal pockets and alveolar bone loss / P. Tegelberg, T. Tervonen, M. Knuuttila [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2019. – Vol. 46, № 8. – P. 799-808.
121. Metabolic syndrome / S. Swarup, I. Ahmed, Y. Grigorova, R. Zeltser. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
122. Metabolic syndrome and dietary patterns: a systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Rodríguez-Monforte, E. Sánchez, F. Barrio [et al.] // Eur. J. Nutr. – 2017. – Vol. 56, № 3. – P. 925-947.
123. Metabolic syndrome and periodontal disease progression in men / E. K. Kaye, N. Chen, H. J. Cabral [et al.] // J. Dent. Res. – 2016. – Vol. 95, № 7. – P. 822-828.
124. Metabolic syndrome and periodontitis: A structural equation modeling approach / G. G. Nascimento, F. R. M. Leite, K. G. Peres [et al.] // J. Periodontol. – 2019. – Vol. 90, № 6. – P. 655-662.
125. Metabolic syndrome and severe periodontitis were associated in Thai adults: A cross-sectional study / W. Suwanprasit, A. Lertpimonchai, L. Thienpramuk [et al.] // J. Periodontol. – 2021. – Vol. 92, № 10. – P. 1420-1429.
126. Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss / M. L. Musskopf, L. D. Daudt, P. Weidlich [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 675-683.
127. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors / A. Bovolini, J. Garcia, M. A. Andrade, J. A. Duarte // Int. J. Sports Med. – 2021. – Vol. 42. – P. 199-214.

128. Metabolic syndrome, dyslipidemia and regulation of lipoprotein metabolism / J. Iqbal, A. Al Qarni, A. Hawwari [et al.] // *Curr. Diabetes Rev.* – 2018. – Vol. 14, № 5. – P. 427-433.

129. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021 / G. Fahed, L. Aoun, M. Bou Zerdan [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 786.

130. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk / M. Mongraw-Chaffin, M. C. Foster, C. A. M. Anderson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 17. – P. 1857-1865.

131. Metagenomic analysis of gingival sulcus microbiota and pathogenesis of periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus / E. A. Babaev, I. P. Balmasova, A. M. Mkrtumyan [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 163, № 6. – P. 718-721.

132. Moore, J. X. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012 / J. X. Moore, N. Chaudhary, T. Akinyemiju // *Prev. Chronic Dis.* – 2017. – Vol. 14. – P. 160287.

133. Most frequent oral lesions in patients with type 2 diabetes mellitus / M. S. Trentin, G. Verardi, M. De C Ferreira [et al.] // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 107-111.

134. New advances in metabolic syndrome, from prevention to treatment: the role of diet and food / D. Ambroselli, F. Masciulli, E. Romano [et al.] // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 640.

135. Nociceptor neurons direct goblet cells via a CGRP-RAMP1 axis to drive mucus production and gut barrier protection / D. Yang, A. Jacobson, K. A. Meerschaert [et al.] // *Cell.* – 2022. – Vol. 185, № 22. – P. 4190-4205.e25.

136. Obesity alters composition and diversity of the oral microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus independently of glycemic control / J. Tam, T. Hoffmann, S. Fischer [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. e0204724.

137. Ojima, M. Relationship between decayed teeth and metabolic syndrome: Data from 4716 middle-aged male Japanese employees / M. Ojima, A. Amano, S. Kurata // *J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 25. – P. 204-211.
138. Oral alterations in diabetes mellitus / S. Cicmil, I. Mladenović, J. Krunić [et al.] // *Balk. J. Dent. Med.* – 2018. – Vol. 22. – P. 7-14.
139. Oral candidiasis and denture stomatitis in diabetic patients: Systematic review and meta-analysis / L. Martorano-Fernandes, L. M. Dornelas-Figueira, R. M. Marcello-Machado [et al.] // *Braz. Oral Res.* – 2020. – Vol. 34. – P. e113.
140. Oral candidiasis and potential risk factors among disabled and non-disabled in Al-Baha region, Saudi Arabia / A. A. H. Alzahrani, N. Bhat, P. Kukreja [et al.] // *World J. Clin. Cases.* – 2024. – Vol. 12, № 27. – P. 6077-6086.
141. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review / E. Mauri-Obradors, A. Estrugo-Devesa, E. Jané-Salas [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2017. – Vol. 22. – P. e586-e594.
142. Oral microbiome signatures in diabetes mellitus and periodontal disease / T. E. Matsha, Y. Prince, S. Davids [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2020. – Vol. 99, № 6. – P. 658-665.
143. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO collaborating centre for oral cancer / S. Warnakulasuriya, O. Kujan, J. M. Aguirre-Urizar [et al.] // *Oral Dis.* – 2021. – Vol. 27. – P. 1862-1880.
144. Oral symptoms and mucosal lesions in patients with diabetes mellitus type 2 / A. Cicmil, O. Govedarica, J. Lečić [et al.] // *Balk. J. Dent. Med.* – 2017, - Vol. 21, № 1. – P. 50-54.
145. Orliaguet, M. Neuropathic and psychogenic components of burning mouth syndrome: a systematic review / M. Orliaguet, L. Misery // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 1237.
146. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions / B. Cao, Q. Xu, Y. Shi [et al.] // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2024. – Vol. 9, № 1. – P. 155.

147. Periodontal disease in diabetes mellitus: A case–control study in smokers and non-smokers / E. Battancs, D. Gheorghita, S. Nyiraty [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2715-2728.
148. Periodontal diseases and the risk of metabolic syndrome: an updated systematic review and meta-analysis / R. Gobin, D. Tian, Q. Liu, J. Wang // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – P. 336.
149. Periodontitis and diabetes: how well the patients have knowledge about the established interrelationship? / R. Ranjit, S. Bista, P. Manandhar [et al.] // *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*. – 2022. – Vol. 20, № 77. – P. 87-92.
150. Periodontitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: impact on gut microbiota and systemic inflammation / J. Li, H. Lu, H. Wu [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 12, № 24. – P. 25956-25980.
151. Pham, T. The association between periodontal disease severity and metabolic syndrome in Vietnamese patients / T. Pham // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 484-491.
152. Potential risk factors for dental caries in type 2 diabetic patients / M. A. Almusawi, I. Gosadi, R. Abidia [et al.] // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 467-475.
153. Prevalence and associated factors of metabolic syndrome in adults: a population-based epidemiological survey in Jiangxi province, China / L. T. Wu, Y. F. Shen, L. Hu [et al.] // *BMC Public Health*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 133.
154. Prevalence and intensity of periodontal disease in individuals with metabolic syndrome / T. A. Hlushchenko, V. M. Batig, A. V. Borysenko [et al.] // *J. Med. Life*. – 2020. – Vol. 13, № 3. – P. 289-292.
155. Prevalence and severity of periodontal disease and its association with type-II diabetes mellitus and smoking by using periodontal screening and recording: a retrospective study / O. M. Devi, S. Sood, J. Gupta, A. Jain // *Indian J. Community Med.* – 2024. – Vol. 49, № 1. – P. 56-63.

156. Prevalence and severity of periodontal disease in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study / M. S. Trentin, J. P. De Carli, M. D. Ferreira [et al.] // *Biosci. J.* – 2018. – Vol. 34, № 4. – P. 1114-1123.

157. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review / P. Ranasinghe, Y. Mathangasinghe, R. Jayawardena [et al.] // *BMC Public Health.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 101.

158. Prevalence of metabolic syndrome and its association with oral health: First results from the Kurdish cohort study / F. Moradpour, Z. Karimi, Z. Fatemi [et al.] // *Health Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 6, № 10. – P. e1602.

159. Prevalence of metabolic syndrome in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study and the Ural Very Old Study / M. M. Bikbov, G. M. Kazakbaeva, T. R. Gilmanshin [et al.] // *Metabol. Open.* – 2022. – Vol. 14. – P. 100183.

160. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies / A. Ansarimoghaddam, H. A. Adineh, I. Zareban [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 195-201.

161. Prevalence of oral Candida colonization in patients with diabetes mellitus / K. Zomorodian, F. Kavoosi, G. R. Pishdad [et al.] // *J. Mycol. Med.* – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 103-110.

162. Prevalence of oral lesions and evaluation of the periodontal status among diabetic females attending Princess Nourah Bint Abdulrahman University (PNU) / W. Alkaabinah, F. Alghenaim, S. Basha, H. Shawky // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2023. – Vol. 12, № 12. – P. 3339-3345.

163. Prevalence of overweight/obesity and its association with diabetes, hypertension, dyslipidemia and metabolic syndrome: a cross-sectional study of a sample of workers in Aragón, Spain / E. Ramón-Arbués, B. Martínez-Abadía, T. Gracia-Tabuenca [et al.] // *Nutr. Hosp.* – 2019. – Vol. 36, № 1. – P. 51-59.

164. Prevalence of periodontal disease in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study / M. Singh, V. K. Bains, R. Jhingran [et al.] // *Contemp. Clin. Dent.* – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 349-357.

165. Relationship between dental caries and metabolic syndrome among 13 998 middle-aged urban Chinese / X. Cao, D. Wang, J. Zhou [et al.] // *J. Diabetes*. – 2017. – Vol. 9. – P. 378-385.
166. Relationship between metabolic syndrome and oral/dental pathology / B. G. Navarro, E. J. Salas, J. L. López [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 275. – P. e113.
167. Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort / E. Org, Y. Blum, S. Kasela [et al.] // *Genome Biol*. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 70.
168. Rodrigues, C. F. Candida sp. infections in patients with diabetes mellitus / C. F. Rodrigues, M. E. Rodrigues, M. Henriques // *J. Clin. Med*. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 76.
169. Rohani, B. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus / B. Rohani // *World J. Diabetes*. – 2019. – Vol. 10, № 9. – P. 485-489.
170. Sabharwal, A. Associations between dental caries and systemic diseases: a scoping review / A. Sabharwal, E. Stellrecht, F. A. Scannapieco // *BMC Oral Health*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 472.
171. Saklayen, M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome / M. G. Saklayen // *Curr. Hypertens Rep*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 12.
172. Salivary inflammatory markers and microbiome in normoglycemic lean and obese children compared to obese children with type 2 diabetes / W. F. Janem, F. A. Scannapieco, A. Sabharwal [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. e0172647.
173. Small fiber neuropathy / V. Langlois, A. L. Bedat Millet, M. Lebesnerais [et al.] // *Rev. Med. Interne*. – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. 99-106.
174. Socio-economics status and metabolic syndrome: A meta-analysis / M. Blanquet, A. Legrand, A. Péliissier, C. Mourgues // *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev*. – 2019. – Vol. 13. – P. 1805-1812.
175. Subgingival microbiota of Mexicans with type 2 diabetes with different periodontal and metabolic conditions / A. P. Rodríguez-Hernández, M. L.

Márquez-Corona, A. P. Pontigo-Loyola [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2019. – Vol. 16, № 17. – P. 3184.

176. Sun, K. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies / K. Sun, J. Liu, G. Ning // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – P. e47791.

177. Talha, B. Xerostomia / B. Talha, S. A. Swarnkar. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

178. Thakkar, J. P. Hyposalivation and xerostomia and burning mouth syndrome: medical management / J. P. Thakkar, C. J. Lane // *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. 135-146.

179. The association of sleep disturbances with burning mouth syndrome: An overlooked relationship-A qualitative systematic review / F. Alhendi, E. Ko, L. Graham, P. Corby // *Oral Dis.* – 2023. – Vol. 29, № 1. – P. 6-20.

180. The impact of structured exercise programs on metabolic syndrome and its components: A systematic review / M. S. Joseph, M. A. Tincopa, P. Walden [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* – 2019. – Vol. 12. – P. 2395-2404.

181. The interplay between sugar and yeast infections: do diabetics have a greater predisposition to develop oral and vulvovaginal candidiasis? / L. Mohammed, G. Jha, I. Malasevskaja [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. e13407.

182. The pharmacological management of metabolic syndrome / J. Rask Larsen, L. Dima, C. U. Correll, P. Manu // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. 397-410.

183. The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus; the case of Jordan / N. Khawaja, J. Abu-Shennar, M. Saleh [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2018. – Vol. 10. – P. 8.

184. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n71.

185. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises / S. N. Raja, D. B. Carr, M. Cohen [et al.] // *Pain*. – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. 1976-1982.

186. The salivary microbiome is altered in the presence of a high salivary glucose concentration / J. M. Goodson, M. L. Hartman, P. Shi [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. e0170437.

187. The salivary microbiome of diabetic and non-diabetic adults with periodontal disease / A. Sabharwal, K. Ganley, J. C. Miecznikowski [et al.] // *J. Periodontol.* – 2019. – Vol. 90, № 1. – P. 26-34.

188. The severity of periodontitis and metabolic syndrome in Korean population: The Dong-gu study / O. S. Kim, M. H. Shin, S. S. Kweon [et al.] // *J. Periodontal. Res.* – 2018. – Vol. 53, № 3. – P. 362-368.

189. The subgingival microbiome associated with periodontitis in type 2 diabetes mellitus / B. Shi, R. Lux, P. Klokkevold [et al.] // *ISME J.* – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 519-530.

190. Tonetti, M. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition / M. S. Tonetti, H. Greenwell, K. S. Kornman // *J. Periodontol.* – 2018. – Vol. 89. – P. S159-S172.

191. TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain / D. Souza Monteiro de Araujo, R. Nassini, P. Geppetti, F. De Logu // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2020. – Vol. 24, № 10. – P. 997-1008.

192. Type 2 diabetes as a risk indicator for dental caries in Korean adults: the 2011-2012 Korea national health and nutrition examination survey / I. S. Song, K. Han, Y. M. Park [et al.] // *Commun. Dent. Health*. – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 169-175.

193. Type 2 diabetes mellitus and oral *Candida* colonization: Analysis of risk factors in a Sri Lankan cohort / A. Sampath, M. Weerasekera, A. Dilhari [et al.] // *Acta Odontol. Scand.* – 2019. – Vol. 77, № 7. – P. 508-516.


194. Urease activity in saliva and plaque as endogenous protection against Dental caries in institutionalized blind children / K. Vinod, N. Anisha, B. Kharish [et al.] // *J. Nat. Sci. Biol. Med.* – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 109.

195. Where periodontitis meets metabolic syndrome-The role of common health-related risk factors / R. Abdalla-Aslan, M. Findler, L. Levin [et al.] // J. Oral Rehabil. – 2019. – Vol. 46, № 7. – P. 647-656.
196. Whole metagenomic shotgun sequencing of the subgingival microbiome of diabetics and non-diabetics with different periodontal conditions / R. Farina, M. Severi, A. Carrieri [et al.] // Arch. Oral Biol. – 2019. – Vol. 104. – P. 13-23.
197. Xerostomia and salivary dysfunction in patients with diabetes mellitus. A cross-sectional study / I. Sánchez Garrido, L. Ramírez, M. Muñoz Corcuera [et al.] // J. Oral Pathol. Med. – 2024. – Vol. 53, № 10. – P. 622-636.
198. Xerostomia, hyposalivation, and salivary flow in diabetes patients / R. M. López-Pintor, E. Casañas, J. González-Serrano [et al.] // J. Diabetes Res. – 2016. – Vol. 2016. – P. 4372852.
199. Zakrzewska, J. Burning mouth syndrome / J. Zakrzewska, J. A. Buchanan // BMJ Clin. Evid. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1301.
200. Zakrzewska, J. M. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome / J. M. Zakrzewska, H. Forssell, A. M. Glenney // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005. – № 1. – P. CD002779.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1

**РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ**



**ПАТЕНТ**  
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
**№ 2813065**

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ДИСБИОЗА ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ  
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ИЛИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ  
2 ТИПА**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Усманова Ирина Николаевна (RU), Сенина Валерия Олеговна (RU), Лакман Ирина Александровна (RU), Ишмухаметова Амина Насимовна (RU), Авзалетдинова Диана Шамильевна (RU), Шангареева Алия Ирековна (RU), Туйгунов Марсель Маратович (RU), Борцова Юлия Львовна (RU), Титова Татьяна Николаевна (RU), Абдуллина Гузель Маратовна (RU), Мусина Альфия Фанилевна (RU), Усманова Диана Ирековна (RU), Сафина Гузель Иршатовна (RU), Абдуллина Наиля Мустафаевна (RU)*

Заявка № 2023128730  
Приоритет изобретения 07 ноября 2023 г.  
Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений  
Российской Федерации 06 февраля 2024 г.  
Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает 07 ноября 2043 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Ю.С. Зубов*

документ подписан электронной подписью  
Сертификат 42965a7b3851164bf96963b73c4a07  
Владелец: Зубов Юрий Сергеевич  
Действителен с 18.01.2023 по 02.08.2024

**РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ**



**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
о государственной регистрации базы данных

**№ 2025620089**

**Регистр пациентов с патологией слизистой оболочки рта  
на фоне проявлений метаболического синдрома и  
сахарного диабета 2 типа в Республике Башкортостан:  
клиническая картина, результаты клинико-  
лабораторных исследований**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Сенина Валерия Олеговна (RU), Аззалетдинова Диана Шамильевна (RU), Усманова Ирина Николаевна (RU), Лакман Ирина Александровна (RU), Герасимова Лариса Павловна (RU), Ишмухаметова Амина Насимовна (RU), Аюлян Анаит Погосовна (RU), Шангареева Алия Ирековна (RU)*

Заявка № **2024626185**  
Дата поступления **09 декабря 2024 г.**  
Дата государственной регистрации  
в Реестре баз данных **09 января 2025 г.**

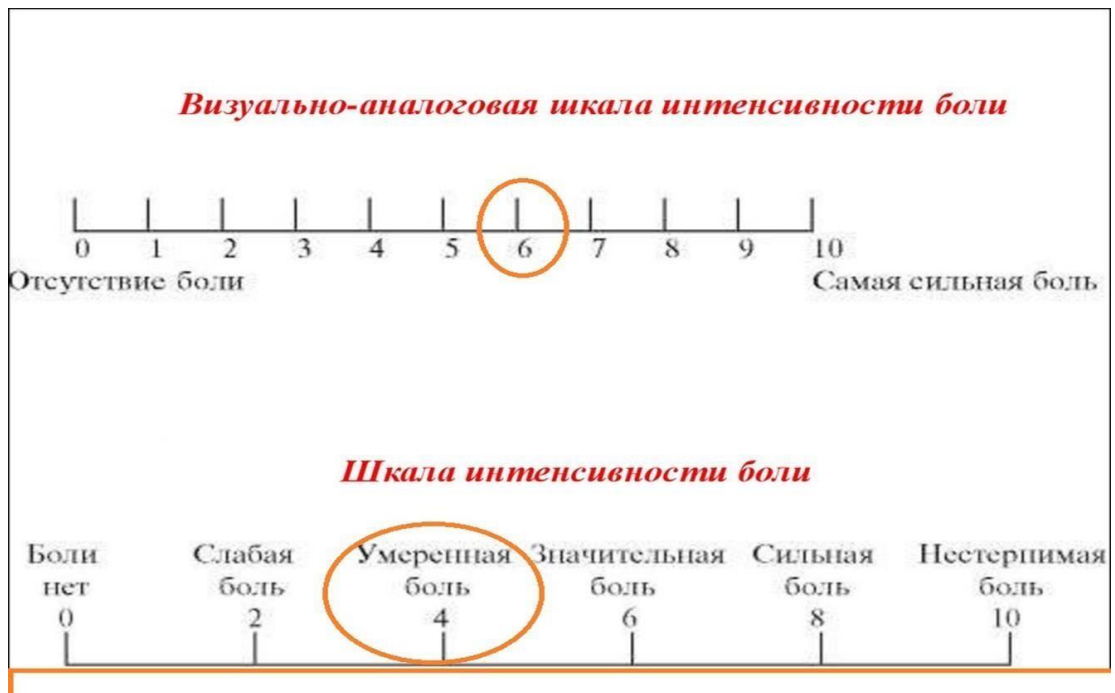


Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Этот документ подписан электронной подписью  
руководителя Федеральной службы по интеллектуальной собственности  
Ю.С. Зубова

Ю.С. Зубов

## Приложение 3



## Приложение 4

Опросник DN4

### СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

1.	Ощущение жжения	Да	Нет
2.	Болезненное ощущение холода	Да	Нет
3.	Ощущение как от удара током	Да	Нет

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

4.	Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	Да	Нет
5.	Покалыванием	Да	Нет
6.	Онемением	Да	Нет
7.	Зудом	Да	Нет

### ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

8.	Пониженная чувствительность к прикосновению	Да	Нет
9.	Пониженная чувствительность к покалыванию	Да	Нет

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

10.	Проведя в этой области кисточкой	Да	Нет
-----	----------------------------------	----	-----

Сумма баллов (количество ответов «Да»): \_\_\_\_

Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической, или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).