

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ПОДХОДОВ
К ОКАЗАНИЮ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
БОЛЬНЫМ β -ТАЛАССЕМИЕЙ**

Специальность: 3226.01 – Стоматология

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: Рамида Вагиф кызы Шадлинская

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора наук

Баку – 2021

Диссертационная работа выполнена на кафедре детской стоматологии Азербайджанского медицинского университета

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор
Тамара Гаджибаба кызы Гусейнова
доктор медицинских наук, профессор
Эльдар Кочари оглы Гасымов

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Лима Аббасовна Мамедова
доктор медицинских наук, профессор
Зохраб Ислам оглы Гараев
доктор медицинских наук, профессор
Октай Садых оглы Сеидбеков
доктор медицинских наук
Кямал Кафар оглы Кафаров

Диссертационный совет ED 2.05 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского медицинского университета

Председатель диссертационного совета:

_____ доктор медицинских наук, профессор
Герай Чингиз оглы Герайбейли

Ученый секретарь диссертационного совета:

_____ доктор медицинских наук, профессор
Ага Чингиз оглы Пашаев

Председатель научного семинара:

_____ доктор медицинских наук, профессор
Рена Курбан кызы Алиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Талассемия относится к наиболее распространенным генетическим заболеваниям в группе патологий крови.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщает о 300 тыс. больных различными формами талассемии и около 250 млн носителей по всему миру¹.

Под особым вниманием находится отличающаяся наиболее тяжелыми клиническими симптомами гомозиготная форма бета-талассемии (большая β -талассемия), обусловленная генетическим дефектом синтеза β – цепи гемоглобина. При этом заболевании чрезмерное разрушение красных кровяных клеток приводит к анемии и тяжелым метаболическим нарушениям, угрожающим жизни пациентов. Наиболее распространена β -талассемия в странах Ближнего и Дальнего Востока, Юго-Западной Азии, особенно в Индии, Турции, Иране, Греции, на Кипре, юге Италии и Испании. Эти зоны называют «талассемическим поясом»^{2,3,4,5}.

В Азербайджане β -талассемия, в зависимости от региона, встречается у 8-15% населения, причем с данным заболеванием ежегодно рождаются 200-300 детей⁶. По неполным расчётным демографическим данным, в стране в настоящее время насчитывается свыше 4000 больных гомозиготной формой и

¹Талассемия и другие гемоглобинопатии. Исполнительный комитет. EB 118/5.118 https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB118/B118_5-ru.pdf

² Ахундова А.М. Талассемия / А.М.Ахундова. Баку:Азернешр.–1972.–127 с.

³ Galanello R., Origa R. Beta – thalassemia // Orphanet Journal of Rare Disease, – 2010. vol. 5, – p. 5–11.

⁴ Weatherall D. The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries. British Journal of Haematology 2011. № 54 (6), – p.736–744.

⁵ Weidlich D., Kefalas P., Guest J.F. Healthcare costs and outcomes of managing β -thalassaemia major over 50 years in the United Kingdom. // Transfusion, – 2016. №56(5), – p. 1038–45.

⁶ Юсифова А. А., Алекберова С. А., Асадова Б. Г. Статистические показатели пациентов с большой и промежуточной β -талассемией в разных регионах Азербайджана // Бюллетень науки и практики, – 2020. №11, – с. 242-247

более 500.000 носителей порочных генов, что определяет огромную медико-социальную значимость для государства эффективного лечения этого заболевания для государства^{7,8,9,10}.

За последние 10 лет в целях борьбы с талассемией в Азербайджане на государственном уровне приняты беспрецедентные меры по профилактике ее распространения¹¹. В республике осуществляются значительные реформы и реализовано множество проектов, направленных на лечение и диагностику этого заболевания. Так, парламентом страны принят и при личном содействии президента Азербайджанской Республики Ильхама Алиева успешно претворяется в жизнь закон «О государственной заботе о больных наследственными заболеваниями крови – гемофилией и талассемией в АР».

В настоящее время, благодаря государственным мероприятиям и предпринимаемым усилиям специалистов, удалось существенно продлить жизнь больным, страдающим тяжелыми проявлениями большой β -талассемии. Этому способствует прежде всего основанный Первым вице-президентом Азербайджанской Республики Мехрибан Алиевой Центр талассемии, созданный в рамках программы Фонда Гейдара Алиева «Во имя жизни без талассемии». Реализация этой программы является одним из приоритетных направлений деятельности фонда по охране здоровья детей.

⁷ Рустамов Р. Ш. Гаибов Н.Т., Ахмедова Н. М. Распространение наследственных гемоглинопатий в Азербайджане // Проблемы гематологии, – 1981. №9, – с. 12–16.

⁸ Гараев З. И. Генетические аспекты зубочелюстных аномалий и роль имбридинга в их структуре и частоте распространения: / автореферат диссертации доктора медицинских наук. /– Москва, 2000.– 39 с.

⁹ Акперова Г. А. История изучения и решения проблемы β -талассемии в Азербайджане // Клиническая медицина Казахстана– 2013– №4 (30), – с. 21-28

¹⁰ Ağayev A., Toksoy G., Uyguner Z. Azərbaycan populasiyasında Böyük beta-talassemiya xəstələrinə HBB geni muytasiya spektri // 1–ci Azərbaycan Beynəlxalq Hematologiya Mütəxəssisləri Konqresi, – Bakı: – 22–25 may, –2019, – s. 107.

¹¹ Asadov C., Alimirzoeva Z., Mammadova T. Thalassaemia Prevention Program in Azerbaijan: Preliminary Report /14th International Conference on Thalassaemia and Other Haemoglobinopathies & 16th TIF Conference for Patients and Parents, – 2017. – p. 140.

Для компенсации врожденного недостатка гемоглобина пациенты с большой β -талассемией нуждаются в регулярных гемотрансфузиях, что усугубляет накопление железа в организме и развитие гемосидероза органов и тканей.

Процесс избыточного накопления железа создает дополнительные повреждения и риски для жизни пациентов: поражение желез внутренней секреции и многофакторную эндокринную недостаточность; поражение сердца и риски нарушения его функции; тяжелую иммуносупрессию, формирующую несостоятельность противоинфекционной защиты организма и работы сигнальных систем^{12,13,14,15}.

Механизмы, программируемые исходной врожденной гематологической патологией и существующими методами ее лечения, являются патогенетическими факторами и в развитии стоматологических заболеваний.

Стоматологическая патология при большой β -талассемии, как правило, имеет распространенный генерализованный характер с элементами воспаления и дегенеративной модификацией тканей, что существенно влияет на инициирование и поддержание системно действующих в организме механизмов воспалительной реакции.

Наиболее распространенные нозологические формы, такие как кариес зубов, воспалительные заболевания тканей пародонта, хронические очаги одонтогенной инфекции, отличаются

¹² Гаджиев Д. Б. Плазмаферез в комплексной терапии больных с наследственными аномалиями крови (бета – талассемией и дефицитом глюкозо – 6 – фосфатдегидрогеназы): / автореферат диссертации доктора медицинских наук / – Москва, 2006. – 29 с.

¹³ Al-Hakeim H. K., Ridha M. M. Study of the effect of iron overload on the function of endocrine glands in male thalassemia patients //Asian Journal of Transfusion Science. –2011. –№5,– p.127–131.

¹⁴ Vichinsky E., Neumayr L., Trimble S. Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME) // Transfusion, –2014. №54, –p. 972–981.

¹⁵ Bordbar M., Bozorgi H., Saki F. Prevalence of endocrine disorders and their associated factors in transfusion–dependent thalassemia patients: a historical cohort study in Southern // Iran J Endocrinol Invest, –2019. №42, – p. 146.

значительно более ранним развитием и множественностью поражений^{16,17,18,19}.

Однако применение традиционных подходов к лечению не даёт удовлетворительного эффекта: острое заболевание переходит в хроническую форму и распространяется. Рецидивирующее микробное воспаление в полости рта запускает цитокиновые каскады, инициирующие клеточный апоптоз, мишенью которого может стать любой орган^{20,21,22}.

Это значит, что стоматологическая патология, сопутствующая большой β -талассемии, может сыграть триггерную роль в неблагоприятном прогнозе. Совокупность этих факторов определяет актуальность данного исследования и его медико-социальное значение.

Для продления жизни больных, страдающих β -талассемией, необходим интегрированный междисциплинарный подход к оценке их потенциальной жизнеспособности.

¹⁶ Al-Wahdani A. M., Taani D. Q., Al-Omari M. O. Dental Diseases in Subjects with β – thalassemia Major // *Community Dent Oral Epidemiol.*, –2002. №30, –p. 418 – 422.

¹⁷ Hattab F. N. Periodontal condition and orofacial changes in patients with thalassemia major: a clinical and radiographic overview // *J Clin Pediatr Dent.*, –2012. № 36(3), – p. 301–7.

¹⁸ Akcalı A., Kahraman S., Gümüş P. et al. The Association Between Thalassemia Major and Periodontal Health. // *J Periodontol.*, – 2015. №86(9) –p. 1047-1057.

¹⁹ Al Raeesi S. Medical and Dental Implications of Patients with Beta Thalassemia Major Part 2: Orofacial and Dental Characteristics: A Review / S. Al Raeesi, M. Kowash, M. Al Halabi // *JSM Dent.*, – 2017. №5(2) –p. 1092.

²⁰ Орехова Л.Ю., Атрушкевич В. Г., Михальченко Д.В. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний // *Пародонтология*, – 2017. №3, – с. 15-17.

²¹ Наумова В.Н., Туркина С.В., Маслак Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы // *Волгоградский научно-медицинский журнал*, – 2016.–№ 2 (50), – с. 25–27.

²² Amirabadi F., Saravani Sh., Miri–Aliabad Gh., Khorashadi–zadeh M. The Association between Dental Health Status and Oral Health–Related Quality of Life of Children Diagnosed with Thalassemia Major in Zahedan City. // *Iran. Int J Pediatr.*, –2019. №7(2)–p. 8985–91.

Это требует изменения сложившегося отношения и к стоматологическим заболеваниям как к местной патологии полости рта^{23,24}.

До сих пор не изучены патогенетические взаимосвязи ассоциированных заболеваний в полиморбидных комплексах у пациентов с большой β -талассемией. Не исследованы возрастные особенности стоматологического статуса. В специальной литературе отсутствуют литературные данные о роли стоматологической патологии в общесоматических механизмах, формирующих риск летальности и определяющих выживаемость таких больных.

Несмотря на множество работ, посвященных описанию «талассемического облика» больного с большой β -талассемией, до сих пор не определено место ортодонтической коррекции в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, остаются несистематизированными антропометрические характеристики челюстнолицевой области, недостаточно изучены морфологические особенности на клеточномолекулярном уровне.

Совокупность белых пятен в современных представлениях о большой β -талассемии определяет актуальность комплексного исследования, направленного на формирование концепции талассемического континуума.

Такая концепция позволит определить место стоматологической патологии как кластера полиморбидности и сформировать алгоритмы междисциплинарной курации больных большой β -талассемией.

Объект исследования. В исследование были включены пациенты с большой β -талассемией, и стоматологические пациенты без соматической патологии.

²³ Горбачева И. А. Комплексные подходы к лечению больных с сочетанными заболеваниями внутренних органов и воспалительными поражениями пародонта: / автореферат диссертации доктора медицинских наук / – СПб, 2004.– 42 с.

²⁴ Kumar J., Teoh S., Das S., Mahaknaukrauh P. Oxidative Stress in Oral Diseases: Understanding Its Relation with Other Systemic Diseases. // Front Physiol., – 2017. № 8– р. 693.

Цель исследования: Определение особенностей стоматологического статуса больных большой β -талассемией для повышения эффективности их курации.

Задачи исследования:

1. Изучение возрастных особенностей структуры стоматологической заболеваемости у больных большой β -талассемией.
2. Изучение особенностей черепно-лицевых изменений у больных большой β -талассемией.
3. Оценка гистологической и ультраструктурной картины клеточно-молекулярных модификаций в околозубных тканях у больных большой β -талассемией.
4. Исследование особенностей обмена жизненно важных макро- и микроэлементов в организме стоматологических больных большой β -талассемией.
5. Определение активности факторов воспаления у стоматологических больных большой β -талассемией.
6. Разработка комплексных подходов к профилактике и лечению заболеваний полости рта у больных большой β -талассемией.
7. Оценка эффективности терапии с применением комплексного препарата природного происхождения при лечении воспалительных заболеваний пародонта у больных большой β -талассемией.

Методы исследования. Исследования проводились с использованием современных комплексных методов, включая клинические, морфологические, лабораторные, микробиологические, рентгенологические, фотометрические, биометрические, статистические.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Высокий уровень стоматологической заболеваемости у пациентов с большой β -талассемией сопряжен с выраженными черепно-лицевыми деформациями и гомеостатическими нарушениями в организме, обусловленными наследственным гематологическим заболеванием.

2. В структуре стоматологических заболеваний у взрослых пациентов с большой β -талассемией преобладают кариозное поражение зубов, воспалительные заболевания пародонта, хронические очаги одонтогенной инфекции.
3. Патогенетически значимыми для развития зубочелюстной патологии у взрослых пациентов с большой β -талассемией являются нарушение минерального баланса, инициация цитокиновых каскадов системно-действующих механизмов воспаления, метаболическая иммуносупрессия, обусловленная гемосидерозом иммунных клеток.
4. Наличие корреляции между ультраструктурными параметрами загруженности клеточных структур железосодержащими элементами и стадиями развития хронического склеротического процесса околозубных тканей.
5. Необходимость для пациентов с большой β -талассемией систематической метаболической коррекции как составной части лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению развития стоматологических заболеваний и повышению эффективности их лечения.
6. Ортодонтическая коррекция больных большой β -талассемией способствует профилактике воспалительных заболеваний пародонта путем создания фиссурно-бугорковых контактов и устранения окклюзионных перегрузок, что вносит ощутимый вклад в профилактику стоматологической заболеваемости.

Научная новизна исследования

Впервые на основе современных комплексных методов исследований:

1. применен интегративный подход к изучению стоматологической патологии у пациентов с большой β -талассемией с учетом закономерных проявлений в полости рта общесоматических гомеостатических нарушений, обусловленных наследственным заболеванием;
2. установлены нозологические приоритеты стоматологической заболеваемости в разных возрастных группах, что

- отражает последовательность развития метаболических нарушений в организме пациентов;
3. представлены данные о наиболее выраженных ортодонтических нарушениях у контингента растущих детей по сравнению со взрослыми пациентами;
 4. представлены оригинальные данные количественных характеристик черепно-лицевых деформаций, развивающихся при большой β -талассемии, что может рассматриваться как дополнительный патогномичный диагностический признак;
 5. детально изучена гистологическая и электронно-микроскопическая характеристика структурных перестроек клеточных и фибриллярных структур околозубных тканей на различных стадиях хронического склеротического процесса у больных большой β -талассемией;
 6. представлены новые данные об ультраструктурных параметрах самих молекул ферритина и их скоплений (сидеросом и гемосидерина) в околозубных тканях;
 7. изучены биохимические субстраты патогенетических взаимосвязей стоматологических заболеваний с нарушениями общесоматического статуса, обусловленными наследственным заболеванием. Показана роль таких метаболических сдвигов, как нарушение обмена макро- и микроэлементов, цитокиновый дисбаланс, последствия гемосидероза органов и тканей, в том числе полости рта;
 8. определены точки приложения альтернативных подходов к повышению эффективности профилактики и лечения стоматологических заболеваний у пациентов с большой β -талассемией: необходимость коррекции нарушений минерального обмена, поддержание цитокинового баланса, важность иммунореабилитации;
 9. разработано средство для лечения и профилактики заболевания пародонта и слизистой ротовой полости на основе масляных экстрактов лекарственных растений (Евразийский патент № 036150 от 05.10.2020).

Практическая значимость работы

В проведенном диссертационном исследовании прикладную ценность представлена тем, что:

1. разработана концепция стоматологической патологии как кластера полиморбидного континуума у пациентов с большой β -талассемией;
2. установлены нозологические приоритеты стоматологической заболеваемости в разных возрастных группах пациентов с большой β -талассемией;
3. осуществлены конкретизация и систематизация количественных параметров черепно-лицевых деформаций как антропометрических основ распознавания патогномичных симптомов большой β -талассемии;
4. разработана программа систематического дополнительного обследования в ходе диспансерного наблюдения больных большой β -талассемией;
5. использован биологический препарат на основе лекарственных трав для профилактики воспалительных заболеваний пародонта;
6. рассмотрены методы ортодонтической коррекции, способствующие улучшению качества жизни пациентов с большой β -талассемией, что обосновывает внедрение ортодонтической службы в организацию диспансерного стоматологического обеспечения таких больных.

Апробация результатов исследования:

На XXII международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов "Новые технологии в стоматологии", (Санкт-Петербург, 2017); V-ой Всеукраинской научной конференции «Физиология – медицина, фармация и педагогика: актуальные проблемы и современные достижения», (Харьков, 2018); 24-й международной конференции челюстно-лицевых хирургов, Рио-де-Жанейро (Бразилия, 2019); 1-м Азербайджанском международном конгрессе специалистов по гематологии (Баку, 2019); Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию медицинского факультета (Баку, 2019); 95-м конгрессе Европейского ортодонтического общества (Ницца, Франция, 2019); Международной конференции,

посвященной 100-летию кафедры анатомии человека и медицинской терминологии Азербайджанского медицинского университета (Баку, 2019); IX Международном ортодонтическом конгрессе (Япония, 2020); VI Международном конгрессе по исследованиям в области медицины и здравоохранения – UTSAK (Анкара, 2021).

Материалы диссертации обсуждены на совместном заседании кафедр стоматологии, ортопедической, хирургической, терапевтической, детской стоматологии и анатомии человека и медицинской терминологии АМУ (протокол № 1 от 7.04.2021); на научном семинаре при Диссертационном Совете ЕД 2.05 АМУ (протокол № 6 от 27.05.2021).

Внедрение результатов исследования: результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре детской стоматологии АМУ, в практической работе стоматологической клиники АМУ, г. Баку, стоматологической клиники Ortho-1, а также в Республиканском центре талассемии, г.Баку.

Место выполнения работы. Работа выполнена на кафедре стоматологии (до 2018), детской стоматологии, микробиологии и иммунологии, фармацевтических технологии и управления, стоматологической клинике, в учебно-клинической лаборатории биохимии, в лаборатории электронной микроскопии НИЦ АМУ и в Республиканском Центре Талассемии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 65 научных работ, в том числе 31 статья (7 в отечественных, 24 в зарубежных изданиях), 27 публикаций в сборниках научно-практических конференций и конгрессов, 5 тезисов, 1 монография, получен 1 патент на изобретение.

Работа изложена на 332 (339696 знака) страницах компьютерного текста и состоит из следующих разделов: введения (15009 знака), обзора литературы (66572 знака), главы материалов и методов исследования (38026 знака), 5 глав собственных исследований (134589 знака), заключения (80843 знака), выводов (3491 знака), практических рекомендаций (1166

знака), списка литературы (44 стр.), приложений (8 стр.). Диссертация иллюстрирована 59 рисунками и 7 графиками, содержит 36 таблиц. Список литературы включает 381 источник.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели исследования осуществлен ряд последовательных этапов, объединённых логикой обоснования комплексных общесоматических подходов к профилактике и повышению эффективности лечения стоматологических заболеваний у больных большой β -талассемией (ББТ).

I этап – изучение возрастных особенностей стоматологической заболеваемости у больных ББТ с определением нозологических приоритетов, формирующихся у пациентов во взрослом возрасте.

II этап – изучение особенностей стоматологического статуса у пациентов с ББТ с определением специфических антропометрических, гистологических и метаболических характеристик гомеостаза.

III этап – определение направлений и точек приложения действия патогенетической коррекции для профилактики и повышения эффективности лечения стоматологических заболеваний в условиях полиморбидного континуума у больных ББТ.

IV этап – изучение эффективности и безопасности применения комплексного нейтрального препарата природного происхождения для обеспечения мультимодального корректирующего метаболического действия в лечении воспалительных заболеваний пародонта у больных ББТ. Оценка вклада ортодонтического лечения в улучшение стоматологического и общесоматического статуса больных ББТ.

Всего в исследование были включены 321 пациент с ББТ, которые были разделены на 4 возрастные группы, соответствующие стадиям формирования прикуса (временного, сменного, раннего постоянного, постоянного):

I группа - от 3 до 5 лет – 59 человек (18,4%);

II группа - от 6 до 12 лет -140 человек (43,6%);

III группа - от 13 до 17 лет - 57 человек (17,8%);

IV группа - от 18 и старше - 65 человек (20,2%).

В контрольную группу вошли 382 стоматологических пациента без установленной соматической патологии. Они были распределены в аналогичные возрастные группы.

В I контрольную группу вошли 33 ребенка (8,6%); во II – 179 детей (46,9%); в III контрольную группу – 85 подростков (22,3%); в IV группу вошли 85 человек (22,3%).

Методы биохимических лабораторных исследований были выполнены в клинико-биохимической лаборатории Азербайджанского медицинского университета. Принимая во внимание возрастную универсальность диапазонов нормы для изученных параметров, а также небольшую разницу в полученных значениях лабораторных показателей, в контрольной группе деление на возрастные подгруппы не производилось. Все пациенты с ББТ, включенные в исследование, получали адекватную заместительную гемотрансфузионную и хелатную терапию (десфералом).

Клиническое обследование и оценка стоматологического статуса.

Клинические обследования пациентов осуществлялись в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 1997.

Оценка гигиенического состояния полости рта проводилась по индексу Ю.А. Федорова и В.В. Володкиной (ИГФВ), индексу Грин - Вермильона (ОНИ-S), индексу зубного налета Silness-Loe, индексу эффективности гигиены полости рта (Podshadley, Haley, 1968).

Для объективной оценки состояния тканей пародонта в процессе наблюдения и лечения больных, у которых наблюдались воспалительные заболевания пародонта (ВЗП), использовались следующие клинические тесты: папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА, Parma С., 1960); степень кровоточивости десны (Muhlemann Н.Р., Cowell I., 1975); индекс СРITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs,

1980); индекс гингивита Gingival Index (GI) – (Loe & Silness, 1963г). Интенсивность кариеса зубов определялась индексом КПУ (ВОЗ, 1962).

Ортопантомографию (ОПТГ), прямую и боковую телерентгенограммы (ТРГ) головы проводили с помощью рентгенологического аппарата «Morita Veraview» (Япония), используя стандартную методику.

Изучение боковых ТРГ для выявления характерных изменений, присущих пациентам с талассемией, проводилось с помощью компьютерного программного обеспечения “Dolphin – Imaging 11,9” с использованием “Ricketts, McNamara, Steiner (Tweed), Jarabak, McLaughlin, Bjork, Quas/Airway analysis.

В этой программе также оценивались фотографии пациентов. Биометрические измерения проводились на диагностических моделях челюстей вручную, а также путем сканирования зубов пациентов и получения цифровых моделей в формате stl, которые обрабатывались компьютерной программой «Romexis» финской компании «Planmeca».

С целью оптимизации стоматологического обследования и описания состояния зубочелюстной системы исследуемого контингента была разработана собственная диагностическая стоматологическая карта.

Анкетные данные пациентов, результаты проведенных исследований и лечебно-профилактических мероприятий были включены в компьютерную базу данных (Microsoft Excel листы, электронные каталогизаторы в формате Adobe Lightroom).

Методы лабораторных исследований

Состояние микробиоценоза полости рта оценивалось по данным, которые были получены из одного из основных биотопов полости рта – смешанной ротовой жидкости. Суточные культуры выделенных из смешанной ротовой жидкости микроорганизмов в разведении 1:1000 высевали на чашки Петри с селективными питательными средами - кровяной агар, желточно-солевой агар, среда Сабуро.

Для определения ультраструктурных особенностей строения тканевых элементов десны был использован метод электронно-микроскопического исследования.

Обработка материала – фиксация, постфиксация, обезвоживание и заливка в Аралдит-Эпоновые блоки проводилась по общепринятой методике.

Из данных блоков при помощи ультратома Leica EM UC7 были приготовлены последовательно срезы окрашенные с помощью трихромного окрашивания по F. D'Amico (2005) и неокрашенные ультратонкие срезы толщиной 35-70 нм для исследования на трансмиссионном электронном микроскопе JEM 1400 (JEOL-Japan). Фотографирование и получение морфометрических показателей структурных элементов десны осуществлялись с помощью боковой цифровой камеры Veleta и программного обеспечения iTEM.

Обмен железа определялся по показателям сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), латентной железосвязывающей способности сыворотки крови (ЛЖСС), процента насыщения трансферрина железом (%НТЖ), сывороточного ферритина, сывороточного гепсидина колориметрическим методом с использованием в качестве хромогена NitroPAPS.

Определение ферритина проводилось с помощью наборов фирмы “Pishtaz Teb diagnostik” (Иран), определение гепсидина с помощью тестов фирмы “Cloud-Clone Corp” (США).

При определении уровня кальция, фосфора, а также активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови использовались фотометрические методы на биохимическом анализаторе “STAT FAX 1304 plus” (США) с применением коммерческих наборов реактивов фирмы “Human” (Германия).

Для определения уровня концентрации ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , TNF- α в крови использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с применением набора реактивов “Vector BEST” (Российская Федерация). Результаты представлялись на стриповом иммуноферментном анализаторе

StatFax 303+ при длине волны 450 мм (дифференциальный фильтр 650 мм).

Методы статистической обработки цифровых данных. Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами вариационного (W-Wilkokson, KU- Kruskal-Wallis), корреляционного (ρ -Spearman) и дискриминантного (Chi-Square) анализов на электронной таблице EXCEL-2010 и SPSS-20.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования стоматологической патологии у больных большой β -талассемией.

Отличительной клинической особенностью больных ББТ явилась высокая общесоматическая заболеваемость с ранним формированием полиморбидного статуса.

У пациентов с раннего возраста наблюдалась выраженная тенденция к нарастающему отягощению общесоматического фона хроническими воспалительными очагами и заболеваниями (хронический бронхит, хронический пиелонефрит, хронические очаги инфекции разной локализации, генерализованные пародонтит и гингивит, миокардиодистрофия). Обращала на себя внимание 100%-ная инфицированность гомозиготных больных старшего возраста вирусами герпетических групп (цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барра, герпесом). Кроме того, безусловным отягощающим фактором, способствующим полиморбидности гомозиготных больных, является неизбежный гемосидероз внутренних органов. Этот факт наблюдался у 42,8% пациентов младшей возрастной группы, у 43,5% детей в возрасте 6-12 лет и у всех пациентов старше 13 лет.

Клиническое обследование пациентов с ББТ выявило бледность кожных покровов с желтоватым или землистым оттенком. Отмечалась иктеричность (окрас в желтые оттенки) внешних белковых оболочек глаз. Желтушный цвет кожи явился результатом отложения в коже избыточного желчного пигмента,

который образуется в результате гемолиза аномальных эритроцитов. Было заметно увеличение очертаний границ брюшной полости за счет увеличения печени и селезенки. Больные отличались отставанием в физическом и половом развитии, общей слабостью, повышенной утомляемостью, снижением иммунитета.

Характерными признаками клинического состояния органов и тканей полости рта у пациентов с ББТ являются бледные (бескровные) и атрофичные структуры слизистой оболочки полости рта. При осмотре слизистой щек наблюдалось их истончение и потеря эластичности. Пациенты жаловались на повреждения эпителиальных покровов щек и уголков рта, что требовало длительного специфического лечения. На тканях языка обнаруживались атрофия эпителиального покрова, отеки, мелкие трещины. Атрофичная слизистая полости рта, сопровождающаяся ксеростомией, приводила к тому, что больные страдали неприятными вкусовыми ощущениями во время приема пищи и неприятным запахом изо рта.

Наиболее часто встречающимся заболеванием слизистых оболочек были хейлиты. В большинстве случаев преобладала экссудативная форма эксфолиативного хейлита. На фоне отека и цианотичной красной каймы губ нередко в уголках губ образовывались чешуйки или корки грязно-желтоватого или коричневого цвета со случаями присоединения микробной инфекции. Также следует указать на часто возникающие экзематозный хейлит и хронические трещины губ с небольшим отделяемым, болезненностью и долгой эпителизацией.

В тканях пародонта были обнаружены изменения всех структур десневого комплекса. Цвет десны зависел от степени анемии. Наблюдалось разнообразие оттенков цвета десневой ткани – от выраженной умеренной гиперемии и синюшности до бледности слизистых покровов, незначительным отслоением десневых сосочков, обнажением корней зубов с отложением желто-бурого неминерализованного или минерализованного налета (подобного ржавчине), трудно снимаемого при соскабливании. При резком снижении уровня гемоглобина десна

становилась бледной, с потерей сосудистого рисунка и приобретала темный цвет при повышении ферритина в крови, что обуславливалось фактом гемосидероза, связанного с лечебной гемотрансфузионной терапией.

В ходе исследования была сопоставлена структура стоматологической заболеваемости в разных возрастных группах у больных ББТ (основная группа наблюдения) и у стоматологических пациентов без соматической патологии соответствующего возраста (контрольная группа наблюдения). Было установлено, что начиная с младшего возраста у гематологических больных частота стоматологических заболеваний значительно превышала их уровень в контрольной группе.

При анализе гигиенического состояния полости рта по Федорову-Володкиной в младшей возрастной группе (3-5 лет) статистически достоверных различий не отмечено. В контрольной группе индекс составлял $2,19 \pm 0,09$ против $2,25 \pm 0,05$ в основной группе, что свидетельствует о неудовлетворительной гигиене полости рта в обеих группах обследованных.

При оценке уровня гигиены полости рта в возрастной группе 6-12 лет установлено достоверное увеличение индекса в группе обследуемых больных ББТ ($p < 0,001$). В основной группе он составлял $2,98 \pm 0,07$, а в контрольной $2,56 \pm 0,07$ балла ($\chi^2 = 15,23$; $p < 0,01$). При этом удовлетворительный индекс гигиены наблюдался у $12,8 \pm 2,5\%$, неудовлетворительный индекс у $41,3 \pm 3,7\%$, а признак плохой гигиены у $45,3 \pm 3,7\%$ обследуемых в контрольной группе. В основной группе эти показатели составляли $4,3 \pm 1,7\%$, $30,7 \pm 3,9\%$, $65,0 \pm 4,0\%$ соответственно.

Сравнивая средние показатели гигиены полости рта у талассемических больных с соматически здоровыми лицами в третьей возрастной группе (13-18 лет), было выявлено достоверное увеличение индекса ОНІ-S в 1,9 раз ($p < 0,001$). В основной группе значение индекса составляло $3,11 \pm 0,15$ балла, а в контрольной $1,62 \pm 0,09$ балла ($\chi^2 = 65,16$; $p < 0,001$). При этом удовлетворительная гигиена в контрольной группе наблюдалась у $54,1 \pm 5,4\%$, а в основной группе лишь у $10,5 \pm 4,1\%$ обследуемых. Неудовлетворительная гигиена полости рта в контрольной

группе была у $35,3 \pm 5,2\%$ против $24,6 \pm 2,4\%$ в основной группе ($\chi^2=65,16$; $p<0,001$). Индекс с критерием «плохая гигиена» наблюдался у $64,9 \pm 6,3\%$ в первой группе, а во второй группе – всего в $4,7 \pm 2,3\%$ случаях.

Индекс гигиены ОНН-S в основной четвертой возрастной группе (≥ 18 лет) составлял $3,60 \pm 0,11$, а в контрольной $2,13 \pm 0,10$ балла ($\chi^2=53,72$; $p<0,001$). При интерпретации показателей индекса установлено, что всего 2 пациента из 65 основной группы ($3,1 \pm 2,1\%$) имели удовлетворительные и 5 человек ($7,7 \pm 3,3\%$) неудовлетворительные показатели, а у остальных 58 пациентов ($89,2 \pm 3,8\%$) отмечалось плохое гигиеническое состояние полости рта. В контрольной группе удовлетворительный индекс гигиены был в $32,9 \pm 5,1\%$ случаев, неудовлетворительная гигиена в $36,5 \pm 5,2\%$, а критерий «плохая гигиена» в $29,4 \pm 4,9\%$ случаев. Полученные данные свидетельствовали об ухудшении гигиены полости рта во всех основных группах.

Изучение возрастной динамики гигиены полости рта показало, что более благоприятная ситуация выявлена у соматически здоровых лиц. В группе больных ББТ с возрастом наблюдается снижение уровня индивидуальной гигиены полости рта.

В работе были изучены показатели распространенности и интенсивности ВЗП у пациентов с ББТ в сравнении со стоматологическими пациентами без соматической патологии.

Так, индекс РМА и кровоточивости у талассемических пациентов превосходили уровни этих показателей среди соматически здоровых лиц, начиная с первой возрастной группы и нарастая до максимума в четвертой возрастной группе наблюдения ($p < 0,001$). Среднее значение индекса РМА во второй возрастной основной группе составило $35,67 \pm 0,5\%$ против $22,61 \pm 0,70\%$ контрольной группы, что указывало на более выраженный воспалительный процесс в тканях пародонта при ББТ.

Основные жалобы детей были на кровоточивость и болезненность слизистых тканей десны при чистке зубов. Неоправданный отказ от чистки зубов способствовал

накоплению зубного налета и ухудшению гигиенического состояния полости рта, что приводило к воспалению, гиперемии и отечности межзубных сосочков и маргинальной части десны. Высокие показатели индекса в этой возрастной группе также связаны с периодом смены зубов.

В третьей и четвертой основных возрастных группах наблюдалось увеличение цифровых значений индекса РМА и достоверное отличие от контрольной группы: у пациентов в возрасте 13-17 лет до $37,35 \pm 1,09$, что было в два раза выше значений контрольной группы ($p < 0,001$). У пациентов возрастной группы старше 18 лет до $41,09 \pm 1,03\%$ против $26,59 \pm 1,12\%$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о постепенном нарастании хронического воспаления десны с возрастом.

Также у больных ББТ в третьей возрастной группе у $21,1\% \pm 5,4$ пациентов отмечалась легкая степень и у $78,9 \pm 5,4\%$ - средняя степень воспаления. В четвертой возрастной группе у $10,8 \pm 3,8\%$ больных ББТ наблюдалась легкая степень воспаления, у $86,2 \pm 4,3\%$ - средняя степень и у $3,1 \pm 2,1\%$ - тяжелая степень воспаления. Чем больше возраст больного и степень тяжести основного заболевания, тем выраженнее проявлялись признаки поражения пародонта.

При анализе результатов исследования индекса кровоточивости (ИК) по Мюллерману также обращал на себя внимание факт зависимости степени кровоточивости от возраста больного.

При сравнительном анализе результатов индекса кровоточивости у пациентов в возрасте 6-12 лет выявлено, что легкая степень воспаления наблюдалась у $14,4\% \pm 3,0$ основной и у $46,8\% \pm 4,0$ детей контрольной групп. Средняя степень воспаления присутствует у $52,5\% \pm 4,2$ детей основной группы и у $46,8 \pm 4,0$ контрольной. Тяжелая степень кровоточивости отмечается в основной и контрольной группах, соответственно, у $33,1\% \pm 4,0$ и $6,3\% \pm 1,9$ пациентов.

Лёгкая степень воспаления в основной группе в возрасте 13-17 лет выявлена у $1,8 \pm 1,8\%$ пациентов с ББТ и у $63,4 \pm 5,3\%$ стоматологических пациентов контрольной группы. Средняя

степень воспаления в $25,0 \pm 5,84\%$ случаев основной и в $35,4 \pm 5,3\%$ – контрольной, тяжелая степень в $73,2 \pm 5,9\%$ случаев в основной и $4,3 \pm 2,9\%$ – в контрольной.

В основной группе взрослого контингента пациентов с ББТ (≥ 18 лет) легкая степень воспаления отмечалась у $1,5 \pm 1,5\%$, средняя степень у $26,2 \pm 5,5\%$, а тяжелая у $72,3 \pm 5,6\%$.

Легкая степень воспаления в контрольной группе данного возрастного контингента была у $32,9 \pm 5,1\%$, средняя степень воспаления отмечалась у $43,5 \pm 5,4\%$, а показатель тяжелой степени воспаления отмечался у $23,5 \pm 4,6\%$ пациентов. Разница показателей в двух группах наблюдения была статистически достоверной.

При оценке критериев индекса CRITN установлено, что $82,2 \pm 3,3\%$ пациентов основной группы в возрасте 6-12 лет нуждаются в улучшении гигиены полости рта, что соответствует коду 1. $17,8 \pm 3,3\%$ пациентов нуждаются в улучшении индивидуальной и проведении профессиональной гигиены полости рта, что соответствует коду 2. В группе 13-17 лет код 1 встречался у $36,4 \pm 6,5\%$, код 2 - у $50,9 \pm 6,7\%$, а у $12,7 \pm 4,5\%$ пациентов была необходимость проведения профессиональной гигиены полости рта и кюретажа, что соответствует коду 3. Во взрослой группе ≥ 18 лет код 1 наблюдался у $3,1 \pm 2,1\%$ обследованных, код 2 - у $33,8 \pm 5,9\%$ обследованных, а признак поражения пародонта - значение индекса код 3 встречался у $61,5 \pm 6,0\%$ пациентов. У одного пациента ($1,5 \pm 1,5\%$) выявили карман до 6 мм, что соответствует самому высокому значению индекса CRITN и требует комплексного лечения заболеваний пародонта.

Изучение показателей интенсивности признаков поражения пародонта показало, что степень воспалительных заболеваний пародонта в основных группах увеличивается с возрастом.

Среднее количество здоровых секстантов пародонта у больных с ББТ в возрасте 6-12 лет составило $2,70 \pm 0,14$, в возрастной группе 13-17 лет - $1,45 \pm 0,22$, а в группе старше 18 лет - $1,00 \pm 0,15$. В соматически здоровой группе количество интактных секстантов составило соответственно возрастным группам $3,10 \pm 0,12$, $3,23 \pm 0,23$, $2,73 \pm 0,18$ (график 1).

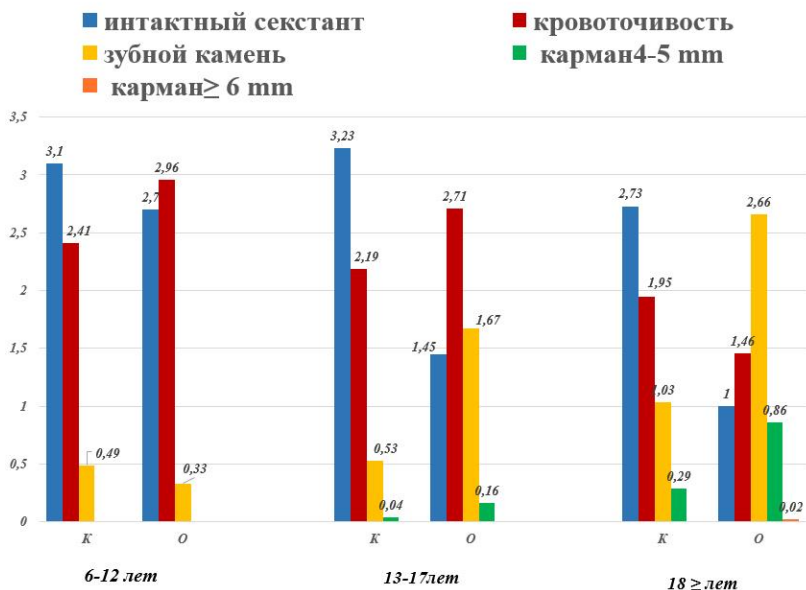


График 1. Показатели интенсивности признаков патологии пародонта у пациентов контрольной и основной групп

Результаты оценки интенсивности поражения зубов кариесом свидетельствуют о значительном распространении этого заболевания среди больных БТ.

Наибольший показатель распространенности кариеса у соматически здоровых пациентов отмечался в период временного прикуса и составлял $93,9 \pm 4,2\%$, а с возрастом наблюдалась тенденция к снижению распространенности кариеса как временных, так и постоянных зубов. Однако у пациентов с БТ данный показатель составил 100% во всех возрастных группах.

Также средние значения интенсивности кариозного поражения зубов менялись в зависимости от возраста обследуемых. Так, у пациентов с БТ в первой возрастной группе индекс кп составил $9,41 \pm 0,62$, а у здоровых детей $6,82 \pm 0,75$ ($p < 0,01$). Таким образом, среднее значение индекса в основной

группе было в 1,4 раза выше среднего значения в контрольной группе ($p < 0,05$).

При анализе индекса КПУ + кп в возрастной группе 6-12 лет индекс составлял уже $9,75 \pm 0,35$ в основной группе и $4,84 \pm 0,25$ в контрольной. Было установлено повышение индекса у пациентов с ББТ в 2 раза ($p < 0,001$).

Анализ индекса интенсивности кариеса постоянных зубов в этой группе выявил, что средний показатель индекса КПУ постоянных зубов в основной группе составил $2,20 \pm 0,15$ против среднего значения этого показателя $1,6 \pm 0,08$ в контрольной группе ($p < 0,001$).

В третьей возрастной группе среднее значение индекса КПУ у больных ББТ также достоверно отличалось от контрольной группы и было в 1,8 выше, чем у пациентов без соматической патологии ($p < 0,001$). Значения индекса КПУ составляло $6,84 \pm 0,25$ и $3,91 \pm 0,30$ соответственно.

При интерпретации показателей индекса КПУ в четвертой возрастной группе (≥ 18 лет) установлено, что его среднее значение в основной группе ($9,18 \pm 0,26$) в 1,5 раз выше такового в контрольной группе ($6,31 \pm 0,31$) ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной степени кариозного поражения зубов во всех основных группах.

При изучении степени активности кариеса молочных зубов в первой возрастной группе у лиц с ББТ степень пораженности кариесом (компонент «к») составила $9,41 \pm 0,62$.

В этой группе также отмечался наибольший процент нелеченых кариозных зубов, что указывает на низкий уровень обращений к врачу-стоматологу в этом возрасте. В контрольной группе этого же возраста показатель пломбированных зубов составил $0,45 \pm 0,70$.

В структуре индекса КПУ + кп в сменном прикусе (6-12 лет) компонент «К» у пациентов с ББТ составлял $9,09 \pm 0,40$ и был в 2 раза выше этого показателя контрольной группы ($4,15 \pm 0,26$, $p < 0,001$). Доля пломбированных зубов составляла $0,24 \pm 0,05$ в группе с ББТ и $0,73 \pm 0,09$ в контрольной группе.

У детей основной группы с постоянным прикусом (13-17 лет) количество зубов, пораженных кариесом, в среднем составляло $5,93 \pm 0,24$ против среднего значения кариозных зубов в здоровой группе $2,54 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). Доля леченых (пломбированных) зубов в группе с ББТ составила $0,70 \pm 0,11$, а в контрольной $1,18 \pm 0,14$.

Что касается преждевременного удаления постоянных зубов в этих группах, то их показатели очень низкие и не имеют статистически значимой разницы. В среднем этот показатель был равен $0,21 \pm 0,06$ как в основной, так и в контрольной группе.

Изучение структуры КПУ во взрослой группе ≥ 18 лет показало, что у пациентов с ББТ достоверно преобладали кариозные зубы - $6,28 \pm 0,23$ против $3,41 \pm 0,27$ в контрольной группе. Среднее количество пломбированных зубов составило $2,02 \pm 0,19$ в основной и $2,55 \pm 0,25$ в контрольной группе. Количество удаленных зубов достоверно выше в группе пациентов с талассемией и составляло $0,89 \pm 0,11$ против $0,36 \pm 0,07$ в контрольной.

Таким образом, в возрастном аспекте отмечается достоверное увеличение удаленных зубов по сравнению с аналогичными данными у соматически здоровой группы.

Анализ компонентов индекса КПУ показал преобладание процента кариозных зубов над пломбированными в первой и во второй возрастных группах здоровых пациентов и значительное преобладание нелеченых зубов во всех четырех группах среди больных ББТ.

Из 256 детей младшего и взрослого детского возраста у 30 имелись удаленные постоянные зубы, что соответствует 10%. Мы установили, что у детей с ББТ распространенность и интенсивность кариеса временных зубов в 2 раза выше, чем у практически здоровых детей.

Результаты оценивания компонентов индекса КПУ, КПУ+кп, кп представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Структура индекса КПУ в обследуемых группах

Возрастные группы	Среднее число зубов, М±м					
	Кариозные		Пломбированные		Удаленные	
	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль
3-5 лет	9,41±0,62 ***	6,24±0,70		0,45±0,70		-
6-12 лет	9,09±0,40 ***	4,15±0,26	0,24±0,05 ***	0,73±0,09	0,09±0,03	0,08±0,02
13-17 лет	5,93±0,24 ***	2,54±0,21	0,70±0,11 ***	1,18±0,14	0,21±0,06	0,21±0,06
≥18 лет	6,28±0,23 ***	3,41±0,27	2,02±0,19	2,55±0,25	0,89±0,11 ***	0,36±0,07

Примечание: статистическая значимость разницы с показателями контрольной группы определена по критерию Kruskal–Wallis:
*-p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001.

Таким образом, у больных БТ отмечаются высокие показатели распространенности и интенсивности кариеса со значительным преобладанием нелеченых зубов, что свидетельствует о недостатках в организации стоматологической помощи таким пациентам.

Изучение биоциноза полости рта с оценкой активности микрофлоры ротовой жидкости у больных БТ показало достоверное увеличение количественных показателей анаэробных бактерий (*Porphyromonas gingivalis*), дрожжеподобных грибов (*Candida*) и микробных ассоциаций.

У практически здоровых лиц контрольной группы в отличие от гематологических больных структура микробиоциноза смешанной ротовой жидкости отличалась стабильностью и была в основном представлена *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и *Enterobacteriaceae*. Показатели анаэробной микрофлоры также не превышали допустимые пределы нормы. Проведенное микробиологическое исследование, выявившее достоверное увеличение количественных и качественных показателей пародонтопатогенов в основной группе, указывало на снижение местной противoinфекционной резистентности в полости рта при БТ как признак иммунологических нарушений местного и системного характера и дисбактериоза.

Установленные факторы играют важнейшую этиологическую роль в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта у пациентов при ББТ.

Результаты исследования особенностей ортодонтического статуса больных большой β -талассемией.

При ББТ дисфункция (гиперфункция или гипофункция) всех желёз внутренней секреции приводит к нарушению минерального обмена в костных структурах. Этот факт не может не отразиться разнообразными нарушениями формы и величины челюстей и тяжелыми челюстно-лицевыми деформациями. При определении костного возраста (анализ по состоянию остистых отростков шейных позвонков на боковых ТРГ черепа) во всех случаях обнаруживалось расхождение между паспортным возрастом и степенью формирования и обызвествления костей.

В большинстве случаев у пациентов с ББТ отмечалась характерная «монголоидная» внешность ввиду увеличения расстояния между орбитами и узкого разреза глаз, деформация черепа вследствие утолщения и выстояния теменных и затылочных костей, расширение тела верхней челюсти и скуловых костей, изменение конфигурации средней зоны лица за счет уплощения переносицы. У большинства больных были выявлены аномалии положения отдельных зубов и нарушение соотношения челюстей во всех трех плоскостях.

При оценке ортодонтического статуса было выявлено преобладание зубочелюстных аномалий в основной группе. Результаты данных обследования пациентов с ББТ при оценке челюстных соотношений следующие: в сагиттальном направлении класс I по Энгля выявлен у 88 пациентов (27,4%), класс II с протрузией резцов – у 210 (65,4%), класс II с ретрузией резцов - у 22 (6,9%), класс III - у 1 пациента (0,3%); в вертикальном направлении чаще встречалась вертикальная резцовая дизокклюзия – у 242 пациентов (75,4%), глубокая резцовая окклюзия – у 62 пациентов (19,3%), прямое перекрытие у 17 пациентов (5,3%); в трансверзальном направлении у 8 пациентов (2,5%) встречался перекрестный прикус.

Разновидности аномалий положения отдельных зубов у пациентов с ББТ определены следующие: скученность - у 63 пациентов (19,6%), дистопия зубов у 51 пациента (15,9%), адентия у 10 пациентов (3,1%), ретенция у 9 пациентов (2,8%), сверхкомплектные зубы у 2 пациентов (0,6%).

У 283 пациентов (88,2%) выявлена дисколория (изменение цвета зубов), у 38 пациентов (11,8%) выявлен клиновидный дефект.

При анализе сроков прорезывания постоянных зубов у детей с ББТ на ОПТГ отмечена задержка в среднем от 6 до 24 месяцев. Также наблюдалось нарушение последовательности прорезывания постоянных зубов у 3,2 % от всех обследованных.

Наиболее распространённой аномалией окклюзии зубных рядов оказалось нарушение смыкания моляров по II классу Энгля, при этом не было выявлено статистически достоверных различий нарушений у лиц мужского и женского пола.

Распространенность нарушения смыкания первых постоянных моляров в возрастном аспекте следующая:

- в первой возрастной группе (3-5 лет) у 46 детей основной группы в (78%), а в контрольной группе у 27 детей (81,8%) наблюдалось смыкание моляров по I классу Энгля. У 12 детей (20,3%) основной группы и 5 (15,2%) контрольной отмечалось дистальное положение нижней челюсти. В контрольной группе зарегистрирован один случай (3%) мезиальной окклюзии;
- во второй возрастной группе (6-12 лет) у 36 детей основной (25,7%) и у 80 детей (44,7%) контрольной групп встречался нейтральный прикус (I класс Энгля). Соотношение первых моляров по II классу с протрузией резцов наблюдалось у 101 человека (72,1%) основной группы и 72 пациентов (40,2%) контрольной группы. Соотношение челюстей по II классу с ретрузией резцов наблюдалось у 3 детей (2,1%) основной и у 18 детей (10,1%) контрольной групп. Соотношение по III классу наблюдалось у 9 (5,0%) здоровых пациентов и не встречалось среди талассемических пациентов;

- в третьей возрастной группе (13-17 лет) у 2 пациентов основной (3,5%) и у 35 пациентов (41,2%) контрольной групп встречался нейтральный прикус (класс I Энгля). Соотношение первых моляров по II классу с протрузией резцов наблюдалось у 45 человек (78,9%) основной группы и 41 пациента (48,2%) контрольной группы. Соотношение челюстей по II классу с ретрузией резцов наблюдалось у 9 больных (15,8%) основной и у 6 человек (7,1%) контрольной групп. Соотношение по III классу наблюдалось у одного пациента (1,8%) основной и 3 (3,5%) контрольной групп;
- в четвертой возрастной группе соотношение моляров по I классу составило у 4 взрослых пациентов с ББТ (6,2%) и 36 пациентов (42,4%) контрольной группы. Соотношение челюстей по II классу Энгля с протрузией резцов значительно превалировала в группе больных талассемией у 52 пациентов (80%). В контрольной группе это соотношение встречалось у 34 человек (40,0%). Соотношение челюстей по II классу Энгля с ретрузией резцов наблюдалось у 9 больных ББТ (13,8%) и у 9 здоровых людей (10,6%). Соотношение первых моляров по III классу Энгля наблюдалось только в контрольной группе у 6 (7,1%) взрослых пациентов.

Анализ данных аномалий формы и величины зубных дуг пациентов позволяет составить мнение, что они связаны с увеличением размеров и расширением верхней челюсти, что приводит к наклону резцов и образованию сагиттальной щели.

При цефалометрическом анализе угловых и линейных параметров, характеризующих растущих пациентов с ББТ, выявлено наличие скелетной патологии по II классу Энгля: ($\angle SNA=78,1^{\circ}\pm 0,9$, $\angle SNB=71,5^{\circ}\pm 0,6$, $\angle ANB=6,6^{\circ}\pm 0,6$).

Зубочелюстные аномалии у пациентов с ББТ характеризовались микрогнатией - уменьшением тела нижней челюсти ($GoGn=62,9^{\circ}\pm 0,8$ mm). Значение угла наклона основания черепа (NSBa) у пациентов с ББТ отличалось от значения этого угла у пациентов контрольной группы, что указывает на незначительное

уменьшение размеров черепа этого контингента больных. Увеличенные вертикальные угловые параметры в группе пациентов с ББТ (суммарный угол Bjork, \angle NSL-ML, \angle ML-NL, \angle NGoMe) характеризовали вертикальный тип роста лицевого скелета.

У взрослых пациентов угол основания черепа (NSBa) был увеличен и наблюдалась тенденция к скелетному II классу вследствие выступания вперед назомаксиллярного комплекса и вращения нижней челюсти по часовой стрелке (вниз и кзади - ротация назад).

Статистически значимое увеличение углового параметра ANB, полученное у пациентов с ББТ, указывало на отклонение от нормы положения челюстей по отношению к основанию черепа и соответствовало II классу по Энглю. Также у пациентов наблюдалась задержка развития переднего основания черепа (SN; $p < 0,01$). Достоверные различия при сравнении результатов измерения \angle SArGo указывают на дистальное положение суставной головки нижней челюсти у пациентов с ББТ. Также в этой группе положение верхней челюсти в сагиттальной плоскости оставалось в пределах нормы (\angle SNA=79,0°±0,9), в то время как отмечалось уменьшение углов (SNB, SNPg), обусловленных дистальным положением нижней челюсти относительно основания черепа.

При сравнении поперечных размеров челюстей выявлено уменьшение размеров тела и ветви нижней челюсти. Расстояние переднего отрезка основания черепа (SN) и задней длины основания черепа (SAr) в основной группе по сравнению с контрольной группой также были уменьшены.

Что касается зубоальвеолярных отношений, то в группе талассемических больных выявлено небольшое уменьшение межрезцового угла и наклон нижних резцов к базису нижней челюсти. Статистической разницы в остальных параметрах (overjet, overbite) не наблюдалось.

Анализ данных мягких тканей продемонстрировал выпуклый профиль лица у пациентов с ББТ, так, оба линейных измерения положения верхней и нижней губы по отношению к

эстетической плоскости были увеличены (UL-EI, LL-EI). Вместе с тем носогубный угол (CISnUI), который является важным критерием в эстетике лица, был меньше нормы ($p < 0,001$).

Результаты цефалометрического анализа показали, что пациенты с ББТ младшей и старшей возрастных групп отличались от результатов здоровых обследуемых одного и того же возраста, пола и этнической принадлежности.

Наблюдались укорочение ветви нижней челюсти, недоразвитие альвеолярных отростков, гипертрофия костной ткани в боковых участках верхней челюсти.

Выявлена выраженная дисгармония лицевого скелета в зависимости от возраста пациентов. Так, у детей наблюдались чрезмерно развитая верхнечелюстная кость в области моляров и промежутки между фронтальными зубами. А у взрослых пациентов отмечались укороченные ветви нижней челюсти при нормальном размере тела челюсти. Чрезмерное несоответствие между размерами верхней и нижней челюсти с возрастом уменьшалось. Следовательно, своевременно полученная адекватная трансфузионная терапия при ББТ предотвращает тяжелые клинические проявления в челюстно-лицевой области.

Цефалометрические данные, наблюдаемые у пациентов с ББТ, проживающих в Азербайджане, демонстрируют тенденцию к уменьшению размеров нижней челюсти и ее вертикальному росту. В целом этот факт позволяет делать вывод об уменьшении осложнений в зубочелюстной системе в течение последних десятилетий, что связано с ранней диагностикой, лечением и регулярным наблюдением этой категории больных.

Таким образом, своевременное выявление характерных патологических нарушений в челюстно-лицевой области у пациентов с ББТ может способствовать ранней диагностике и рациональному своевременному комплексному лечению.

Для дальнейшего развития морфометрической дифференциальной диагностики пациентов с ББТ мы изучили параметры верхних дыхательных путей, полученных на боковых цефалограммах черепа.

С учетом положения верхней и нижней челюсти к основанию черепа, межчелюстных взаимоотношений, типа роста челюстей в контрольную группу были включены пациенты с нейтральным прикусом по классу I Энгля с межчелюстным углом ANB в пределах от 0 до 2°.

При анализе данных ТРГ пациентов с ББТ и пациентов с нейтральным прикусом было обнаружено следующее:

- в основной группе нижняя челюсть находилась в наиболее заднем положении по отношению к основанию черепа, вследствие чего наблюдалось значительное увеличение межчелюстного угла ANB ($p < 0,001$);
- в основной группе отмечалось уменьшение следующих вертикальных размеров лицевого отдела черепа по сравнению с контрольной группой: верхней передней высоты лица N-ANS ($p < 0,05$) и задней высоты лица Go-CF ($p < 0,05$);
- средние значения рентгенологической длины языка составляли $65,9 \pm 1,8$ мм у пациентов с ББТ и $70,8 \pm 2,6$ мм у субъектов в контрольной группе. Разница была статистически достоверной ($p < 0,05$);
- показатель длины мягкого неба (PNS –V) был достоверно меньше у пациентов с ББТ ($56,1 \pm 2,1$ мм, $p < 0,05$), чем у лиц с нейтральным прикусом ($61,4 \pm 1,8$ мм);
- вертикальная величина дыхательных путей составляла $28,6 \pm 0,9$ мм в группе с ББТ, что было значительно меньше значения этого показателя в контрольной группе ($31,8 \pm 3,9$ мм, $p < 0,001$);
- у пациентов с ББТ наблюдалось достоверное уменьшение верхней ($p < 0,05$), средней ($p < 0,05$) и нижней ширины ($p < 0,01$) верхних дыхательных путей по сравнению с пациентами с нейтральной окклюзией;
- расстояние от подъязычной кости до плоскости нижней челюсти (H-MP) и вертикальное расстояние между подъязычной костью и симфизом нижней челюсти (H-RGN) были меньше у пациентов с ББТ, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

В данном исследовании подтверждена гипотеза о патологическом влиянии положения нижней челюсти на диаметр верхних дыхательных путей. Так, у обследуемого контингента наблюдалась положительная корреляция между углом SNB, отражающем отношение нижней челюсти к переднему основанию черепа, и шириной дыхательных путей. Дистальное положение нижней челюсти коррелировало с сужением верхних дыхательных путей.

Такие результаты могут быть объяснены тем фактом, что пациенты с ББТ имеют значительную задержку роста, вызванную различными факторами метаболических нарушений, включая тяжелую хроническую анемию, эндокринную дисфункцию и дефицит соматомедина, который отмечается с приближением к половой зрелости. Аденоидный тип лица (вялое, апатичное лицо), особенно выраженный у пациентов с ББТ, возникает вследствие неэффективного эритропоэза и эритроидной гиперплазии костного мозга, в результате чего меняется структура скелета головы и лица.

Установленные факты имеют большое значение в прогнозировании развития и течения патологии ЛОР-органов и всего респираторного тракта у талассемических больных, ухудшающей качество их жизни. Это требует организации междисциплинарного взаимодействия стоматологов, ЛОР-специалистов и врачей-интернистов в комплексной курации и диспансерном наблюдении больных β -талассемией.

В исследовании также проводился антропометрический анализ особенностей мягких тканей головы и лица пациентов с ББТ. Значения индексов пропорций сравнивали с контрольной группой, в которую включили данные норм здоровой группы лиц, идентичных по полу, возрасту и этническому происхождению. При этом за основу был взят банк данных кавказоидов, с использованием антропометрических параметров азербайджанцев.

Полученные средние значения антропометрических линейных параметров мягких тканей черепно-лицевого комплекса пациентов с ББТ продемонстрировали отклонения от

данных контрольной группы по 26 параметрам у женщин и 28 параметрам у мужчин.

Количественный анализ мягких тканей головы и лица позволил сделать вывод о том, что для пациентов с БТ характерно: увеличение головы в поперечных размерах, сужение нижней челюсти, укорочение ветвей нижней челюсти, уплощение переносицы, сужение корня носа, орбитальный гипертелоризм, протрузия орбит, протрузия вертикального контура верхней губы. Вследствие недоразвития основания черепа в переднезаднем направлении и недоразвития области носового отростка наблюдается седловидная форма носа, в результате чего средняя зона лица кажется вдавленной.

Несмотря на общее отставание роста черепной коробки по сравнению с остальным телом, у пациентов с БТ голова выглядит пропорционально большей.

В ходе антропометрических исследований у взрослых больных наблюдались более выраженные и многообразные изменения мягких тканей лица по сравнению с изменениями костных параметров.

В ходе антропометрических исследований у взрослых больных наблюдались более выраженные и многообразные изменения мягких тканей лица по сравнению с изменениями костных параметров. Это объясняется отеком мягких тканей лица и слизистых оболочек, что подтверждалось при гистологических исследованиях. Так, в соединительных тканях выявлено явление спонгиоза, возникшего за счет распространения отечной жидкости – транссудата, что придавало отечность, сглаженность черт и застывшее выражение лица пациентам с БТ.

Таким образом, изучение морфологических нарушений черепно-лицевого комплекса пациентов с большой β -талассемией можно считать важным для определения длительности и режима гемотрансфузий при их лечении.

Результаты исследования гомеостатических нарушений у больных большой β -талассемией.

При ББТ большое диагностическое значение имеет исследование гомеостатических нарушений, существенно влияющих на развитие стоматологической патологии. В данном исследовании были подтверждены тяжелые нарушения в обмене железа у гомозиготных больных β -талассемией. Результаты наших исследований обмена железа в сыворотке крови в обследуемых группах показали увеличение содержания СЖ и ферритина на фоне прогрессивно снижающейся ОЖСС крови у больных ББТ.

Так, уровень СЖ во всех возрастных группах пациентов с ББТ был в два раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Показатели сывороточного трансферрина были также чрезвычайно превышены.

В самой младшей возрастной группе пациентов с ББТ количество трансферрина составляло $734,9+69,2$ нг/мл, что в 19,3 раза выше показателей контрольной группы.

Во второй возрастной группе – $967,5+42,8$ нг/мл, что было в 16,6 раза выше показателей контрольной группы.

Количество трансферрина в основной группе 13-17 лет составляло $1077,7+62,6$ нг/мл – в 13,7 раз выше показателей трансферрина группы контроля.

В 4-й основной группе показатели составляли $1062,7+100,7$ нг/мл и были в 19,4 раза выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$).

Значения ОЖСС, ЛЖСС были увеличены, а значения НТЖ повышены во всех возрастных группах ($p < 0,001$).

Также у больных ББТ отмечалось одновременное нарастание в крови уровня гепсидина – многофункционального регулятора обмена железа, участвующего в подавлении микробного фактора и в активации цитокиновых каскадов воспаления (график 2).

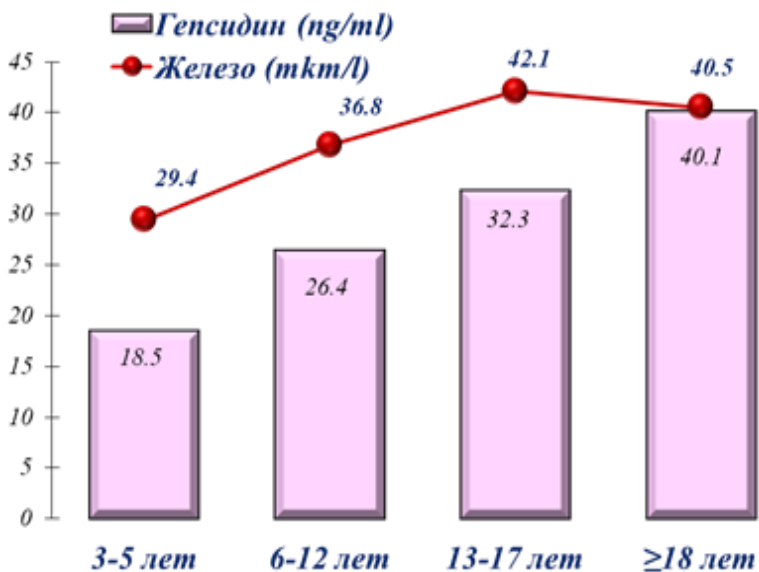


График 2. Динамика показателей обмена железа в зависимости от возраста больных БТ

Так, средний уровень показателя гепсидина среди обследованных первой возрастной группы составил $18,5 \pm 1,3$ нг/мл, что являлось в 1,6 раза ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе. Во второй возрастной группе показатель гепсидина $26,4 \pm 1,4$ нг/мл был выше в 2,4 раза ($p < 0,001$) показателей контрольной группы. В третьей возрастной группе показатель гепсидина был $32,3 \pm 2,0$ нг/мл и оказался в 2,4 ($p < 0,001$) раза выше показателей здоровых респондентов и, соответственно, в четвертой группе - $40,1 \pm 2,1$ нг/мл – выше в 3,5 раза ($p < 0,001$). Таким образом, среди всего обследуемого контингента у 56 больных ($96,6 \pm 2,4\%$) показатели были выше нормы.

Результаты исследования показали, что применение хелатирующей терапии десфералом, уменьшая риск гемосидероза, тем не менее не решает полностью эту проблему. Чрезмерное накопление с возрастом свободного

железа у гомозиготных пациентов сопровождается нарастанием уровня гепсидина в крови. В результате данного исследования были выявлены также статистически значимые различия между показателями гормонов и медиаторов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен в основной и контрольной группах.

Так, было установлено, что во всех возрастных группах больных ББТ уровни кальция и паратгормона в крови были достоверно снижены ($p < 0,01$).

В то же время показатели фосфора, остеопонтин, остеокальцин, кальцитонин, щелочной фосфатазы были выше, чем у здоровых респондентов.

Динамичному снижению уровня кальция в крови на фоне достоверно высокого ($p < 0,001$) содержания фосфора соответствует низкий уровень паратгормона в крови ($p < 0,001$), что позволяет связать выявленные нарушения минерального обмена с функциональной недостаточностью паращитовидных желез. Проведенный нами корреляционный анализ позволил установить высокую степень прямой зависимости (r -от +0,5 до +0,7) нарастающих с возрастом нарушений обмена железа, кальция, фосфора с уменьшением содержания паратгормона в крови, что доказывает взаимосвязь нарушения обмена кальция и фосфора с гемосидерозом паращитовидных желез. Особенностью явилось одновременное увеличение уровня кальцитонина – функционального антагониста паратгормона.

Остеосклероз, указывающий на гиперпродукцию кальцитонина, в сочетании с остеопорозом является характерны для костных аномалий при ББТ. Увеличение у всех больных ББТ содержания в крови остеопонтин и остеокальцин указывает на то, что нарастающее с возрастом содержание в крови остеобразующих факторов имеет очевидно компенсаторный характер.

Преимущественно воспалительный характер заболеваний, пополняющих с течением жизни состав полиморбидной патологии у больных ББТ, требовал оценку цитокинового профиля у наблюдавшихся пациентов. Гомозиготные больные

отличались динамичным нарастанием в крови про- и противовоспалительных цитокинов (таблица 2).

Таблица 2

Возрастные показатели уровня и динамика соотношения про- и противовоспалительных цитокинов у больных ББТ

Показатели	Группы наблюдения				Контроль
	3-5 лет	6-12 лет	13-17 лет	≥18 лет	
ИЛ-2	1,2 ±0,27 ***	1,71 ±0,17 ***	2,28 ±0,27 ***	2,21 ±0,21 ***	0,34 ±0,08
ИЛ-6	6,8 ±2,0 *	10,3 ±0,9 ***	9,5 ±1,2 ***	9,1 ±1,1 ***	2,3 ±0,8
ИЛ-10	12,49±4,58	13,44±1,49 **	19,56±3,32 ***	14,28±1,82 **	6,09 ±1,46
ФНО-α	1,44 ±0,36 *	1,79 ±0,15 ***	2,36 ±0,22 ***	2,49 ±0,23 ***	0,59 ±0,14

Примечание: Статистическую разницу с показателями контрольной группы определяли по критерию Kruskal–Wallis:

* -p <0,05; ** - p <0,01; *** - p <0,001.

Очевидно, что преобладание противовоспалительного компонента в активированных цитокиновых каскадах способствует демаркации локальных воспалительных процессов, в том числе в полости рта и, вероятно, является важнейшим фактором выживаемости в целом гомозиготных больных β-талассемией в условиях многофакторных обменных нарушений.

Помимо функции регулирования гомеостаза железа в организме, гепсидин является медиатором врождённого иммунитета, играя роль важнейшего антимикробного фактора, подавляя микробное воспаление за счёт уменьшения поступления железа в очаг поражения²⁵.

Доказательством функционального включения гепсидина в цитокиновые каскады воспаления у больных ББТ являются

²⁵ Kell D., Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells // Metallomics, –2014. № 6 (4)– p.748–773.

установленные выраженные корреляционные связи с ИЛ-2, ФНО- α , ИЛ-6 в разных группах (Таблица 3).

Таблица 3.

Корреляционные взаимосвязи показателей цитокинового профиля и параметров обмена железа

Показатели	СЖ	ОЖСС	ЛЖСС	Ферритин	Гепсидин
ИЛ-2	,307 *	,072	-,139	,333 *	,553 **
ИЛ-6	,316 *	,409 **	,021	,394 **	,432 **
ФНО α	,573 **	,261 *	-,300	,592 **	,719 **

Примечание:** Корреляция является значимой на уровне 0,01

* Корреляция является значимой на уровне 0,05

В исследовании были установлены существенные корреляционные зависимости цитокинов, определяющих ход воспалительного процесса, от показателей обмена кальция, серьезно нарушенного в организме больных талассемией за счёт гемосидероза парацитовидной железы.

Была показана отрицательная корреляция низкого уровня паратгормона с высокими показателями цитокинов воспаления.

Так, обратная корреляция наблюдалась между уровнем паратгормона и уровнем цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α (соответственно $\rho = - 0,372$ $p < 0,01$; $- 0,260$ $p < 0,05$; $\rho = - 0,572$ $p < 0,01$). Закономерной явилась и отрицательная корреляция уровня паратгормона с показателями гепсидина (ρ колебался от $- 0,36$ до $-0,53$ в разных возрастных группах).

Изучение метаболических особенностей больных ББТ доказало, что сложные сочетанные нарушения минерального обмена (железа, кальция, фосфора) ассоциированы с инициацией системно действующих механизмов воспаления. Баланс цитокинов в цитокиновых каскадах направляет ход воспалительного процесса и определяет его исход.

Так, превалирование активации цитокина ИЛ-2 в сочетании с высоким уровнем гепсидина в крови является прогностически благоприятным ориентиром выживания в условиях врожденной гемолитической анемии и ятрогенного гемосидероза при талассемии.

Установленные метаболические нарушения, способствующие системному воспалению в организме, можно рассматривать как потенциальные мишени для целевой патогенетической мультимодальной терапии у полиморбидных больных. Нарушения минерального обмена ассоциированы с активацией цитокиновых каскадов воспаления и в высокой степени коррелируют с ними.

Результаты светооптического и электронно-микроскопического изучения элементов собственной пластинки слизистой оболочки свободной части десны у больных ББТ

В биоптатах десны, взятых у 18 пациентов с ББТ, были обнаружены признаки различных форм хронического гингивита (катарально-склерозирующего, склерозирующего и язвенно-некротического). Преобладающей формой (14 из 18) явился хронический катарально-склерозирующий гингивит (ХКСГ) (5 – в стадии ремиссии, а 9 - в стадии обострения), который был исследован как на светооптическом, так и на электронно-микроскопическом уровне.

Для сравнительной оценки окрашенных и неокрашенных ультратонких срезов были выбраны эндотелиоциты сосудов (единственно возможный путь доставки ферритина в десну) и кератиноциты базального слоя, которые являются первыми клеточными элементами на пути распространения ферритина в толщу эпителиального покрытия десны, взятые из серийных срезов, полученных из одного и того же аралдит-эпонового блока.

Полученный фактический материал показывает наличие тесной взаимосвязи между тяжестью воспалительного процесса и степенью кератинизации эпителиального покрова, а также

загруженностью ферритином макрофагов собственной пластинки десны у больных ББТ.

Отмечено, что сами молекулы ферритина и в особенности апоферритин, являющийся его белковой частью, можно обнаружить на неокрашенных ультратонких срезах лишь при помощи 100000-кратного и более увеличений электронного микроскопа. Как молекулы ферритина в отдельности, так и структуры, относящиеся к сидеросомам и гемосидерину, обнаруживаются в цитоплазме всех клеточных элементов, участвующих в образовании десны, ее питания и иннервации.

Ультраструктурно железосодержащая сердцевина ферритина выявляется как черная точка, а апоферритиновое покрытие – как светлое (осмиофобное) кольцо (рис. 1А).

Уровень интенсивности серого (grey value) на участке расположения апоферритина в молекуле ферритина колеблется между 6250 и 6600, а на вершине минерала железа этот показатель опускается от 4800 до 5400 (рис. 1Б).

Это, с одной стороны, значительно облегчает уточнение, относятся ли осмиофильные образования, соответственно размерам, к молекуле ферритина, а с другой стороны - дает возможность более точно определить степень аккумуляции элементов железа в организме больных ББТ.

Кроме цитозоля клеточных структур, участвующих в образовании свободной части десны, молекулы ферритина обнаруживаются также и в их митохондриях, лизосомах, нуклеоплазме, а также на ядерной оболочке.

Наличие при ББТ сидерофагов, имеющих в составе скопления гемосидерина с различной степенью прозрачности, свидетельствует о наличии в клетках как собственной пластинки (рис. 1В), так и эпителиального покрова (рис. 1Г) свободной части десны естественных и денатурированных форм ферритина, как это происходит и в других органах.

Таким образом, выяснение молекулярных механизмов ультраструктурных перестроек в формировании вне- и внутриклеточной транспортировки, способов хранения, а также путей, обеспечивающих биодоступность ферритина, позволяет

значительно увеличить возможности диагностики, профилактики и лечения гемохроматозных состояний, в том числе и при ББТ. Установленные особенности ультраструктурных изменений в пародонте у больных ББТ являются морфологическими субстратами дистрофического компонента, образующегося при дегенеративно-дистрофических процессах в тканях пародонта.

Следует подчеркнуть, что все типы мононуклеарных клеток проявляют различную степень фагоцитарной активности, в особенности макрофаги (рис.1В и 1Г) и клетки Лангерганса (рис.1Д), в цитоплазме которых обнаруживаются гетерофагосомы и фаголизосомы.

Из полиморфнонуклеарных клеток нейтрофилы являются основным клеточным элементом врожденного иммунитета и играют незаменимую роль в обеспечении гемостаза органов ротовой полости²⁶, поскольку, мигрируя в толщу эпителиального покрова десны, выполняют барьерную функцию против дисбиотических бактерий ротовой полости²⁷.

Важно отметить, что в стадии обострения ХКСГ каких-либо ультраструктурных показателей, характеризующих их функциональную активность (наличие многочисленных микровыростов, дегрануляция, формирование экстрацеллюлярной нейтрофильной ловушки (капкана), обозначаемой NETs (Neutrophil Extracellular Trap), признаков фагоцитоза и апоптоза) нами не отмечено (рис. 1Е).

²⁶ Cortés–Vieyra R., Rosales C., Uribe–Querol E. Neutrophil Functions in Periodontal Homeostasis // Journal of Immunology Research,– 2016, Article ID 1396106, 9 p.

²⁷ Nussbaum G., Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? // J Clin Periodontol, – 2011. № 38 (11)– p. 49–59.

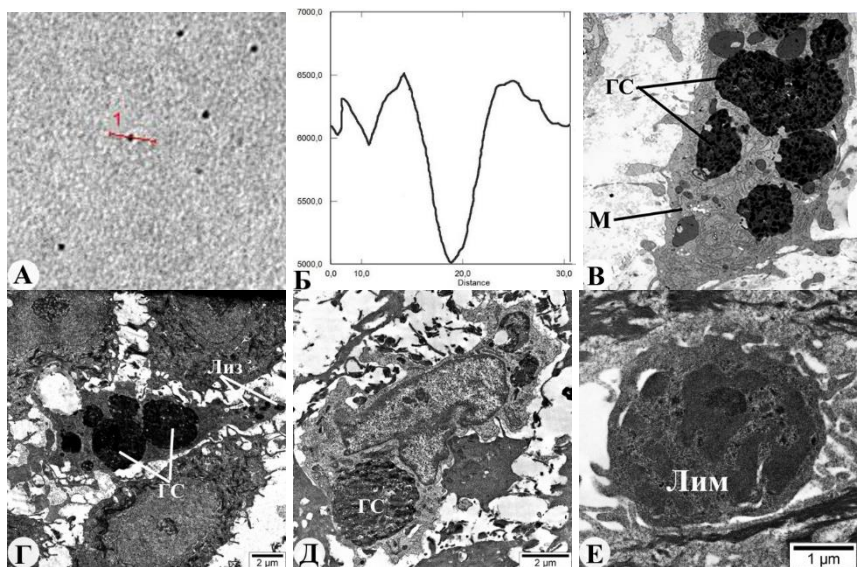


Рисунок 1. Ультраструктура (А) и гистограмма (Б) отдельных молекул ферритина и скопление денатурированных форм ферритина в клеточных элементах десны у больных ББТ (В-Е). А и В-Е электронограммы ультратонких срезов (окрашивание 2%-ным уранилацетатом и 0,6%-ным чистым цитратом свинца).

В составе цитозоля тучных клеток выявляются множественные скопления ферритина, которые встречаются отдельными молекулами в эпителиоцитах гингивы.

В то же время даже при тщательном рассматривании неокрашенных ультратонких срезов мы не наблюдали наличие в их составе нейтрофилов.

Следует подчеркнуть, что наряду с самими молекулами ферритина, сидеросом и гемосидерина нами обнаружены ферритиновые сердцевинки, утратившие свое апоферритиновое покрытие как в цитоплазме, так и в нуклеоплазме иммунокомпетентных клеток, среди которых преобладающими являются макрофаги, моноциты и лимфоциты (рис. 2А).

Необходимо отметить наличие деструктивных изменений моноцитов, что, по современным данным, является источником формирования иммунокомпетентных антиген представляющих клеток – макрофагов, дендритных клеток (клетки Латгерганса) и даже фиброцитов²⁸, количество которых, резко увеличивается в экссудативной фазе обострения ХКСГ.

В стадии обострения ХКСГ в толще эпителиального покрытия десны происходят изменения, приводящие к появлению елевидных межклеточных пространств, которые описываются как признаки акантолиза эпителиального покрытия десны²⁹.

Анализируя полученные данные, следует подчеркнуть, что при акантолизе, хотя единого мнения о молекулярных механизмах нет, целостность самих эпителиальных клеток не нарушается.

По данным Grando S. акантолиз появляется за счет разрушения молекулярных связей межклеточных десмосомальных уплотнений, вызванных фосфорилированием молекул адгезии, в результате чего происходит разделение частей клеточных мембран, участвующих в формировании десмосом³⁰.

Подытоживая приведенные данные, можно заключить, что в экссудативной фазе ХКСГ у больных ББТ формирование в эпителиальном покрове десны расширенных щелевидных пространств различных форм и размеров нужно рассматривать как признак спонгиоза, возникающего из-за распространения отечной жидкости (трансудата) из сосочкового слоя собствен-

²⁸ Reilkoff R. A., Bucala R., Herzog E. L. Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation // Nature reviews Immunology, –2011. №11(6) –р. 427–435.

²⁹ Лушникова Е. Л., Бакулин И. И. Ультраструктурный анализ слизистой оболочки десны при хроническом воспалении. // Бюллетень Сибирского отделения РАМН, – 2008. № 6. – с. 125 – 131.

³⁰ Grando S. A., Bystryn J. C., Chernyavsky A. I. et al. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. // Exp Dermatol, – 2009 №18(9) –р. 764–770.

ной пластинки десны, где увеличение проницаемости тонкостенных микрососудов (особенно посткапиллярных венул) носит тотальный характер [21].

Сглаживание базальных поверхностей кератиноцитов и значительное увеличение объема межклеточных пространств (спонгиоз) в результате воздействия отечной жидкости приводит к уменьшению обменных процессов между собственной пластинкой и эпителиальным покрытием десны, а также приводит к выраженной гипоксии последнего в эксудативной фазе ХКСГ.

Ввиду нарушения тонофиламенто-десмосомальных комплексов в полудесмосомах (на рис. 2 В обозначено ПД) базальной поверхности и десмосомах остальных поверхностей эпителиальных клеток базального слоя десны, именуемого коллапсом, а также ретракции тонофиламентов³¹, наблюдается уменьшение общего объема цитоплазмы эпителиоцитов (рис. 2Г), различная степень деформации ядер и отсутствие в непосредственной близости клеточной мембраны эпителиоцитов как нежных, так и утолщенных пучков тонофиламентов (на рис. 2 В -отмечены стрелками).

Начиная с супрабазального слоя эпителиального покрытия десны в цитоплазме эпителиоцитов наблюдаются скопления гранул гликогена, которые четко выявляются с помощью трихромного окрашивания.

В шиповатом и зернистых слоях эпителиального покрытия больше половины части цитоплазмы заняты скоплениями гранул гликогена (на рис. 2 Д обозначено Гл).

Необходимо подчеркнуть, что в зернистом слое утолщенные пучки тонофиламентов (на рис. 2 Е указаны стрелками) в местах кератогиалиновых гранул соприкасаются со скоплениями гликогена (на рис. 2 Е отмечены снежинками). Очаги секвестрации и лизиса скоплений гликогена приводят к

³¹ Seshadri D., Kumaran M. S., Kanwar A. J. A cantholysis revisited: back to basics. // Indian J Dermatol Venereol Leprol, -2013. №79(1) –p. 120–6.

вакуолизации окооядерной и периферических частей цитоплазмы эпителиоцитов шиповатого и зернистых слоев (на рис. 2 Б обозначено Вак), которые видны и на светооптическом уровне (рис. 2 Д).

Если в стадии ремиссии ХКСГ роговой слой формируется с участием минимум 4 слоев корнеоцитов, то в стадии обострения в роговом слое наряду со сформировавшимися корнеоцитами (на рис. 2Д показаны одинарными стрелками) находятся и клетки без каких-либо признаков ороговевания (на рис. 2 Д показаны парными стрелками) - светлые клетки.

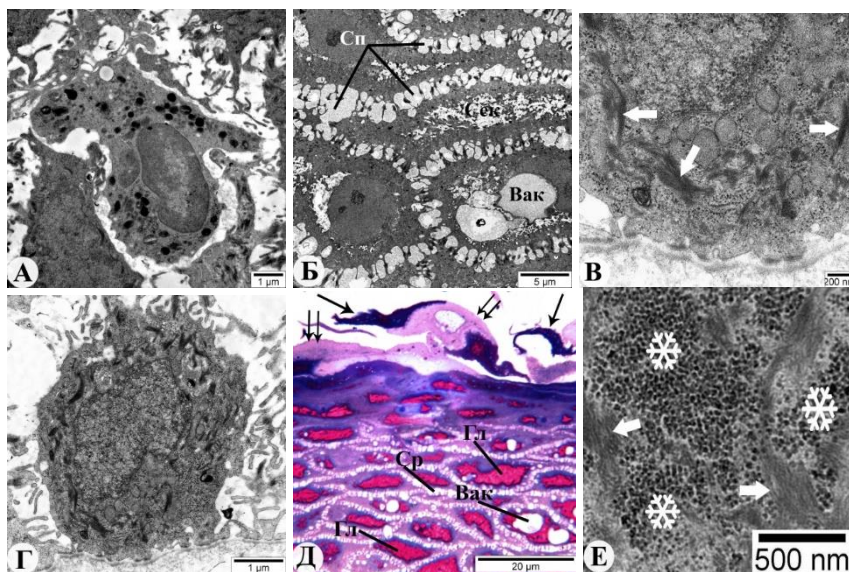


Рисунок 2. Ультраструктурные (А-Г и Е) и микроскопические (Д) особенности строения клеточных элементов десны у больных ББТ. А-Г и Е электронограммы ультратонких срезов (окрашивание 2%-ным уранилацетатом и 0,6%-ным чистым цитратом свинца), Д – микрофото полутонкого среза (трихромное окрашивание).

Накопление в цитоплазме кератиноцитов гранул гликогена нарушает образование рогового слоя эпителиального покрытия,

выполняющего роль биологического барьера, что приводит к образованию долго не заживающих ран в слизистой оболочке десен у больных талассемией.

Проведенное нами ультраструктурное исследование позволило установить признаки серьезных функциональных нарушений клеток соединительной ткани, в первую очередь фибробластов, синтезирующих коллаген. Следует учитывать, что воспалительно-дегенеративный процесс в тканях пародонта при ББТ протекает в условиях жесточайшего окислительного стресса, индуцированного хронической анемией и гемосидерозом. Окисление белков свободными радикалами приводит к ускоренной деградации белковой структуры коллагена, разрушает «сшивки» коллагеновых волокон, что влечет структурную дезорганизацию соединительной ткани с разрушением ее каркаса³². В результате формируется выраженная дезорганизация соединительной ткани с разрушением коллагенового каркаса и дефицитом наличия иммунокомпетентных клеток в его матриксе, что служит гистологической основой развития дистрофического компонента в воспалительном процессе при воспалительных заболеваниях пародонта у больных ББТ.

Анализируя полученные данные, на первый взгляд можно заключить, что обнаруженные трансформации структурных элементов десны в экссудативной фазе обострения ХКСГ являются первичным острым воспалительным процессом, который за счет выделения вазоактивных веществ, выделяемых тучными клетками и макрофагами, становится ответом на патогенные факторы и сопровождается резким увеличением проницаемости сосудов.

Однако накопление достаточного количества гемосидерина в цитоплазме макрофагов, независимо от места их расположения, выявление гетерофагосом, занимающих более половины цитоплазмы клеток Лангерганса, и резкое нарушение кератинизации (почти полное отсутствие дифференцированных

³² Pirte A., Vaida L., Venter A. et al. Ultrastructural modifications at the level of marginal periodontium in the case of incorrect dental reconstruction // Rom J Morphol Embryol, – 2009. № 50(4) – p. 683–687.

корнеоцитов) свидетельствует о наличии хронического процесса, но только в стадии обострения. Приведенный фактический материал свидетельствует о том, что не только в экссудативной стадии обострения хронического гингивита у больных ББТ очень редко обнаруживается наличие плазматических клеток, которые представляют собой одну из основных эффекторных популяций клеток приобретенного иммунитета. Эти факты могут быть оценены как нарушение механизмов приобретенного иммунитета у больных ББТ.

На самом деле в экссудативной фазе обострения ХКСГ в составе структурных элементов десны основными клеточными элементами являются нейтрофилы, макрофаги и активированные фибробласты. По современным данным, взаимодействие названных клеток имеет принципиальное значение в развитии острого воспаления, носит неспецифический и стереотипный характер и тем самым стимулирует процессы, характерные для врожденного (неадаптивного) иммунитета.

Таким образом, наряду с исследованием биопсийного материала с помощью современных методов, выявление молекулярных механизмов, лежащих в основе взаимоотношений между клеточными элементами, участвующими в ответах врожденного иммунитета, также может быть использовано в разработке новых методов в диагностике и лечении воспалительных процессов у больных ББТ.

Исходя из полученных данных, очевидно, что для повышения эффективности профилактики и лечения ВЗП при ББТ следует терапевтически создавать условия коррекции и оптимизации функций клеток соединительной ткани для обеспечения синтеза полноценного коллагена, а также стимулировать противoinфекционную резистентность пародонта. Это возможно путем восполнения дефицита необходимых макро- и микроэлементов, а также дополнения лечебных мероприятий назначением антиоксидантов и средств, мобилизующих местную противoinфекционную защиту.

Эффективность комплексных подходов к стоматологическому лечению больных ББТ.

Установленные в исследовании взаимосвязи метаболических нарушений и цитокинового дисбаланса мотивируют поиск новых средств мультимодальной терапии, способных рассекать порочный круг взаимного потенцирования факторов системного воспаления для профилактики прогрессирующей полиморбидности.

Проведенное в работе комплексное обследование больных ББТ позволило определить звенья патогенетического единства стоматологической воспалительной патологии и гематологического заболевания.

С помощью комплексных препаратов природного происхождения возможна оптимизация лечения стоматологической патологии. Нами был изучен опыт применения комплексного биологического препарата, изготовленного на кафедре фармацевтической технологии и организации фармации Азербайджанского медицинского университета для лечения воспалительных заболеваний пародонта (Евразийский патент № 036150 от 05.10.2020) [64].

Было обследовано 50 больных ББТ в возрасте от 13 до 35 лет (средний возраст $16,0 \pm 0,1$ лет) с ВЗП. Первую группу наблюдения составили 18 пациентов с ББТ, получавших традиционное лечение ВЗП в сочетании с профессиональной гигиеной полости рта и применением комплексного средства природного происхождения. Вторую группу составили 16 больных ББТ, которым наряду с профессиональной гигиеной для лечения ВЗП применяли раствор хлоргексидина биглюконата в разведении 0,05%. Контрольная группа состояла из 16 больных, которым проводили профессиональную гигиену полости рта без назначения антисептических средств.

Биологическое растительное препарат содержит экстракт лекарственных растений на основе корней солодки голой, листьев шалфея лекарственного, цветков календулы, корней цикория, травы спорыш, тимьяна ползучего, взятых в соотношении 2:2:1:1:1:2. В качестве экстрагента использовали

оливковое масло в соотношении сбора лекарственных растений к экстрагенту - 1:10, с последующим добавлением хитозана и аскорбиновой кислоты.

Пациентам всех групп исследования после клинического обследования и ОПТГ была проведена профессиональная гигиена полости рта, даны рекомендации по индивидуальной гигиене полости рта. В комплексном лечении ВЗП основной группы был назначен биологический лекарственный препарат в виде полосканий водным экстрактом в течение 5 минут и аппликации масляного экстракта на ткани десен ватными тампонами в течение 2 недель два раза в день по 15 минут.

Результаты сравнительного анализа показали достоверную клиническую эффективность комплексного биопрепарата по сравнению с группами сравнения и контроля. Это проявилось достоверным улучшением индексов гингивита, кровоточивости, индекса гигиены РНР.

Значение индекса гигиены (GI) в основной группе до лечения было равно $1,94 \pm 0,018$ балла, а через 1 месяц после завершения курса базовой терапии с аппликациями растительного препарата значение индекса снизилось почти в 2,5 раза и составило в среднем $0,66 \pm 0,025$ балла ($p < 0,001$).

Изучение индекса гингивита (GI) у пациентов с ББТ контрольной группы, получивших традиционное лечение без использования антисептических средств, позволило также установить некоторую положительную динамику в показателях, но в значительно меньшей степени, чем в двух других группах. В контрольной группе значения индекса гингивита (GI) в результате лечения в аналогичные сроки снизилась только до $1,09 \pm 0,037$ балла против $0,77 \pm 0,023$ балла в группе сравнения ($p < 0,001$).

Таким образом, как в основной, так и в сравнительной группах демонстрируются улучшение показателей индекса гигиены. Но в основной группе терапевтический эффект проводимого лечения был более выражен.

При сравнительном статистическом анализе показателей индекса кровоточивости у пациентов всех трех групп было

выявлено, что почти у половины обследуемых диагностировалась кровоточивость во время чистки зубов и при приеме пищи.

Сравнительный анализ результатов индекса кровоточивости через месяц после лечения выявил снижение показателя во всех группах обследования, но по сравнению с контрольной группой и группой сравнения в основной группе показатели были более выраженными.

После применения комбинированного биологического препарата в течение месяца кровоточивость возникала редко или вовсе отсутствовала, о чем свидетельствовало резкое снижение показателей индекса кровоточивости десневой борозды до отметки $9,3 \pm 1,15\%$. В контрольной группе и в группе сравнения обследуемых больных вырисовывалась иная картина. Так, несмотря на проведение необходимой профессиональной гигиены полости рта, полученные индексные данные все еще указывали на наличии в контрольной группе кровоточивости и клинических признаков умеренного гингивита. В контрольной группе индекс кровоточивости равнялся $21,1 \pm 0,99\%$, а в группе сравнения - $10,6 \pm 1,01\%$ ($p < 0,001$). Умеренная форма гингивита по индексу кровоточивости выявлялась в контрольной группе и на завершающем этапе исследований, то есть через 6 месяцев после лечения.

В результате проведенных комплексных лечебно-профилактических мероприятий отмечалось выраженное уменьшение значений индекса эффективности гигиены РНР почти в равной степени во всех группах больных ББТ.

Показатели индекса эффективности гигиены РНР во всех группах до лечения статистически не различались, а после завершения курса базовой и поддерживающей терапии в основной группе индексные показатели были ниже, чем в остальных группах наблюдений ($p < 0,01$).

В основной группе через месяц индексный показатель РНР был равен $1,31 \pm 0,023$ балла, а через 6 месяцев после завершения комплексной терапии он практически не изменился и равнялся $1,12 \pm 0,038$ балла. В группах контроля и сравнения после проведенного лечения этот показатель стал расти по сравнению с

данными предыдущего этапа клинических исследований. В 3-й группе через 3 месяца индексный показатель был равен $1,70 \pm 0,081$ балла, а через 6 месяцев $1,78 \pm 0,086$ балла. Во 2-й группе через 3 месяца и 6 месяцев индексный показатель был равен $1,07 \pm 0,048$ и $1,78 \pm 0,086$ балла соответственно.

Комплексное пародонтологическое лечение, которое осуществлялось в первой основной группе с включением биологического растительного препарата, привело к значительному снижению частоты высеваемости в смешанной ротовой жидкости различных видов кариесогенных и пародонтопатогенных микроорганизмов.

Важно отметить, что растительное средство, благодаря своей биологической нейтральности, оказывает избирательное ингибирующее действие в большей степени на патогенную микрофлору, чем на ее резидентные виды.

Так, в группе больных ББТ с заболеваниями пародонта частота обнаружения *Porphyromonas gingivalis* по окончании курса базовой терапии (через месяц после завершения лечения) достоверно снизилась – до $1,52 \pm 0,08$ lg КОЕ/мл против $3,72 \pm 0,24$ lg КОЕ/мл до начала лечения ($p < 0,05$). Резко при этом - до $1,27 \pm 0,09$ lg КОЕ/мл (через 3 месяца) снижается обсемененность ротовой жидкости дрожжеподобными грибами рода *Candida albicans* против $8,08 \pm 0,35$ lg КОЕ/мл до начала лечения ($p < 0,05$). Частота высеваемости грибковой инфекции была также достоверно ниже значений до лечения и на завершающем этапе бактериологических исследований. Так, через 6 месяцев в биологическом материале, взятом из ротовой полости, колония грибов рода *Candida* обнаруживалась в количестве $4,48 \pm 0,27$ lg КОЕ/мл.

В ходе лечения было отмечено избирательное антимикробное действие биопрепарата в отношении патогенов при увеличении количества непатогенной оральной микрофлоры, в частности *Lactobacillus* spp. Следовательно, одним из факторов лечебного действия препарата является восстановление нормального биоциноза ротовой полости. Лечебный эффект

природного биопрепарата отличался большей продолжительностью и наличествовал в течение последующих 6 месяцев, в отличие от кратковременности эффекта при применении хлоргексидина (в течение 2-3 недель).

Существенный вклад в оздоровление больных ББТ вносит ортодонтическая коррекция. При планировании ортодонтического лечения необходимо учитывать степень выраженности деформации, возраст больного, сагиттальные взаимоотношения челюстей, степень сужения челюстей и наличие протрузии резцов. В зависимости от возраста пациента мы использовали механическую, функциональную, съемную и несъемную ортодонтическую технику. Тип роста верхней и нижней челюстей играет важную роль в гармоничном формировании лица во время скелетного роста. Поэтому мы провели оценку эффективности лечения зубочелюстной аномалии по II-му классу Энгля с помощью ортодонтического функционального аппарата Твин-блок (Twin block).

Twin block применяется для модификации роста нижней челюсти и коррекции соотношения челюстей в сагиттальной плоскости.

Наблюдения были выполнены на данных пациентов, не имеющих каких-либо синдромных и системных заболеваний, и больных ББТ. В результате ортодонтического лечения в обеих группах произошло смещение нижней челюсти вперед.

Анализ цефалометрических данных пациентов двух групп выявил достоверное различие показателей, указывающих на переднезадние взаимоотношения челюстей. В результате воздействия ортодонтических сил произошло статистически значимое увеличение параметров \angle SNB, Co-Gn, N-ANS, ANS-Me и N-Me, с одновременным уменьшением значения overjet. Ортодонтическое лечение пациентов с ББТ с применением аппарата Твин-блок на стадии сменного прикуса эффективно улучшает межчелюстные взаимоотношения и функции челюстно-лицевой области.

Результатом ортодонтического лечения также является восстановление носового дыхания и оптимизация внешнего

дыхания, что приводит к улучшению респираторных функций, а также к профилактике острых и обострений хронических респираторных заболеваний. Улучшение функции надгортанника препятствует рефлюксным и аспирационным осложнениям, что можно объяснить достигаемыми позиционными изменениями органов полости рта и верхних дыхательных путей.

Оптимизация положения языка улучшает функцию глотания, что отражается на улучшении состояния органов желудочно-кишечного тракта. Заметный эстетический эффект способствуют социальной адаптации страдающих ББТ. Совокупность положительных эффектов позволяет ставить вопрос о необходимости внедрения ортодонтической помощи как обязательной части стоматологической курации.

Положительный эффект многофакторной метаболической коррекции доказывает значимость гомеостатических нарушений в патогенезе множественной патологии у больных ББТ.

Стоматологические заболевания, имеющие в основном инфекционно-воспалительный, дегенеративно-дистрофический характер, при ББТ характеризуются особыми механизмами патогенеза, отличающимися от обычных стоматологических заболеваний. Это позволяет рассматривать стоматологическую патологию у больных ББТ как один из кластеров полиорганного симптомокомплекса этого наследственного заболевания.

Следовательно, подходы к стоматологическому лечению больных талассемией требуют учета метаболических нарушений и должны носить комплексный характер.

ВЫВОДЫ

1. Структура стоматологической заболеваемости пациентов с большой β -талассемией с возрастом меняет свои приоритеты: до 12 лет у пациентов преобладает кариес, далее чаще регистрируются воспалительные заболевания пародонта. Так, в возрастной группе 3-5 лет индекс кп составлял $9,41 \pm 0,62$; в группе 6-12 лет индекс КПУ+кп составлял $9,75 \pm 0,35$; в группе 13-17 лет индекс КПУ

составлял $6,84 \pm 0,25$; в группе старше 18 лет - $9,41 \pm 0,62$ [18,19, 48, 52, 60].

2. Степень тяжести воспалительных заболеваний пародонта и количество зарегистрированных случаев заболеваний пародонта у пациентов с большой β -талассемией увеличивается с возрастом. Среднее количество здоровых секстантов пародонта в группе 6-12 лет составило $1,74 \pm 0,40$, в группе 13-17 лет - $0,87 \pm 0,34$, а в группе старше 18 лет - $2,75 \pm 1,03$ [35, 38, 39, 41, 44].
3. Черепно-лицевые изменения у пациентов с большой β -талассемией свидетельствуют о наличии скелетной патологии по II классу Энгля ($\angle SNA = 79,0^\circ \pm 0,9$, $\angle SNB = 72,4^\circ \pm 0,8$, $\angle ANB = 6,6^\circ \pm 0,7$) с уменьшением размеров тела нижней челюсти ($GoGn = 63,9 \pm 1,2$ mm). У пациентов с большой β -талассемией по сравнению с контрольной группой обнаружено достоверное уменьшение следующих параметров: длины мягкого неба PNS-V ($p < 0,05$), верхней ($p < 0,05$), средней ($p < 0,05$) и нижней ширины ($p < 0,01$) верхних дыхательных путей. Подъязычная кость у пациентов с большой β -талассемией смещена вверх и назад и расположена ближе к нижней границе нижней челюсти [4, 37, 40, 42, 43, 50, 54, 57, 65].
4. В ходе антропометрических исследований у взрослых пациентов с большой β -талассемией наблюдалось: увеличение головы в поперечных размерах, сужение нижней челюсти, укорочение роста ветвей нижней челюсти, уплощение переносицы, сужение корня носа, орбитальный гипертелоризм, протрузия вертикального контура верхней губы. Изменения мягких тканей лица более выражены по сравнению с изменениями костных параметров [45, 47, 51, 54, 59].
5. Гистологическая и ультраструктурная картины клеточно-молекулярных модификаций в тканях пародонта у пациентов с большой β -талассемией представлена явлениями гемосидероза с перегруженностью железом всех клеточных структур, включая иммунокомпетентные

клетки–лимфоциты, моноциты, макрофаги, демонстрирующие при этом незавершенность фагоцитоза, что свидетельствует об их функциональной недостаточности [20, 22, 23, 25, 39, 65].

6. Нарушение у больных большой β -талассемией связей тонофиламентов с десмосомальными пластинками наряду с гипоксией являются причиной накопления в цитоплазме кератиноцитов гликогенных гранул вместо кератинового матрикса, препятствуя тем самым образованию рогового слоя эпителиального покрытия, выполняющего барьерную функцию, что приводит к развитию дистрофического компонента в воспалительном процессе при заболеваниях пародонта [23, 30, 39].
7. У взрослых стоматологических больных большой β -талассемией установлен выраженный дисбаланс присутствия жизненно важных макро- и микроэлементов Са, Р, Fe. В крови уровень железа достоверно ($p < 0,001$) превышал пределы нормы, являясь биохимическим субстратом гемосидероза органов и тканей обмена кальция и фосфора [29, 31, 32, 38, 41, 44, 46].
8. Установленные метаболические нарушения в организме больных большой β -талассемией поддерживают системно действующие механизмы воспаления, что подтверждается наличием цитокинового дисбаланса с высоким уровнем в крови: ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α ($p < 0,001$) [29, 31, 34, 39, 44].
9. Для повышения эффективности стоматологического лечения больных большой β -талассемией целесообразно формирование возрастных групп диспансерного учета с внедрением в лечебно-профилактические мероприятия средств комплексной метаболической коррекции, направленных на восстановление баланса в минеральном обмене, а также проведение своевременного ортодонтического лечения [36, 38, 44, 46, 64].
10. Установлена эффективность применения комплексного средства природного происхождения у стоматологических

больных в профилактике и лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, что подтверждается снижением показателей индекса кровоточивости десневой борозды до $9,3 \pm 1,15\%$, индексного показателя РНР до $1,31 \pm 0,023$ балла и ростом непатогенной оральной микрофлоры [49, 53, 64].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с большой β -талассемией в процессе диспансерного наблюдения рекомендуется проводить ежегодное дополнительное целевое обследование для динамической оценки состояния баланса цитокинов (ФНО- α , Ил-6, Ил-10, Ил-2), обмена железа, кальция, фосфора.
2. В программу проводимых лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с большой β -талассемией целесообразно включать средства метаболической коррекции с мультимодальной активностью.
3. В стоматологический сектор многопрофильных центров по оказанию помощи пациентам с большой β -талассемией рекомендуется включать ортодонтическую службу.
4. Для повышения эффективности оказания стоматологической помощи пациентам с большой β -талассемией требуются разработка и внедрение в практику здравоохранения новых организационных форм междисциплинарного взаимодействия врачей-стоматологов с врачами других специальностей - не только с гематологами, педиатрами и терапевтами, но и с эндокринологами, клиническими иммунологами и другими специалистами.
5. Для определения степени аккумуляции элементов железа в организме больных большой β -талассемией одним из самых безопасных и экономически выгодных методов можно считать электронно-микроскопическое исследование биопсийного материала десны при помощи современных компьютерных программ.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ,

ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шадлинская Р.В. Сравнительная характеристика методов лечения пациентов с мезиальным смещением первых моляров верхней челюсти // *Azərbaycanda Tibb Elmi və praktik səhiyyənin müasir nailiyyətləri*, – Bakı: – 2010, №2, – с.90-91
2. Гасымова, З.В., Шадлинская, Р.В., Ниязова, Л.А. Частота сверхкомплектных зубов на ортодонтическом приеме // *Əməkdar elm xadimi, tibb elmləri doktoru, professor Z.T.Guliyevanın 90-illik yubileyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları*. – Bakı: – 2013. – s. 164-165.
3. Шадлинская Р.В., Т.Г.Гусейнова. Изменения в челюстно-лицевой области при β -талассемии // *Вестник проблем биологии и медицины*, – Полтава: –2014.№2 –с.225-227.
4. Шадлинская Р.В. Проявления бета-талассемии в черепно-лицевой области // *Инновации в стоматологии*, Одесса: – 2014. №3 –с. 134-136.
5. Шадлинская Р.В. Особенности поражения челюстно-лицевой области при бета-талассемическом синдроме // *Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции*, –Тамбов: –2014, – с.159-160.
6. Гусейнова, Т.Г., Гасымова, З.В., Шадлинская, Р.В. Этиопатогенез вестибулярно-расположенных клыков, метод диагностики и прогнозирования лечения // “*Təbabətin aktual problemləri*” mövzusunda elmi konfransın materialları, –Bakı: – 2014. – s. 150-151.
7. Гусейнова, Т.Г., Гасымова, З.В., Шадлинская, Р.В. Вестибулярное положение клыков – современные методы диагностики и комплексного лечения // *Əməkdar elm xadimi, tibb elmləri doktoru, professor T.Ə.Tağızadənin 90-illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi-praktik konfransın materialları*. –Bakı: – 2014. – s. 91-93.
8. Гусейнова, Т.Г, Шадлинская Р.В. Ревматоидные признаки в челюстно-лицевой области у больных талассемией // П

- Евразийский конгресс ревматологов, – Москва: – 2014, – с.37-38.
9. Шадлинская Р.В. О состоянии слизистой полости рта у больных бета талассемией // The fourth European conference on biology and medical sciences, –Vienne: –2015, –p.128-129.
 10. Шадлинская Р.В. О дисплазиях в стоматологическом аспекте // Azərbaycan Tıbb Universitetinin İnsan anatomiyası kafedrasının yaradılmasının 95 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfrans materiallarının toplusu, –Bakı:–2014, –с.316-319
 11. Т.Г.Гусейнова, Шадлинская, Беглярова Р.Ф. Сочетанные стоматогенетические синдромы // Azərbaycan Tıbb Universitetinin İnsan anatomiyası kafedrasının yaradılmasının 95 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfrans materiallarının toplusu, – Bakı:– 2014, – с.198-201.
 12. Шадлинская Р.В. О стоматогенетических дисплазиях. // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, –Bakı:–2015. №3,–s.54-56.
 13. Шадлинская Р.В., Зейналова Ж.Г. Современные взгляды на медико-генетические проблемы в стоматологическом аспекте // European Journal of Biomedical and Life Sciences, Vienne: –2015. №1, –p.11-14.
 14. Шадлинская Р.В., Зейналов Г.И. Сочетанное поражение десен у больных при бета талассемии // 1-st international scientific conference European Applied Sciences «Shallenges and solutions» mövzusunda keçirilən konfransın materialları, – Stuttgart:–2015, –s.83-84.
 15. Гусейнова, Т.Г, Шадлинская Р.В. Особенности стоматологического синдромокомплекса при бета талассемии // Ə.Əliyev adına Az.HTİ-nun 80 illiyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın məcmuəsi, –Bakı: –2015, – s.97-100.
 16. Шадлинская Р.В. Состояние черепно-лицевой области при бета талассемии // V Международная конференция «Стратегии устойчивого развития мировой науки», Москва: –2015, –с.54-55

17. Шадлинская Р.В. Гусейнова Т.Г., Орехова Л.Ю. Исследование характеристики патологических проявлений β -талассемии в челюстно-лицевой области Материалы конференции «Стоматология славянских государств», // Сборник трудов по материалам VIII Международной научно-практической конференции, –Белгород: –2015, – стр.332-335
18. Шадлинская Р.В. Особенности заболеваемости больных с β -талассемией // Пародонтология, Санкт-Петербург: –2016. №1, –с.22-25.
19. Шадлинская Р.В. Стоматологический статус при гомеостатических нарушениях, формирующихся у больных β -талассемии на фоне лечения // Стоматология детского возраста и профилактика, –Санкт-Петербург: –2016. №1–с.39-42
20. Qasımov E.K. β -talassemiyalı xəstələrin diş ətində elektron mikroskopik olaraq ferritinin təbii və denaturasiya olmuş formalarının fiziki parametrlərinin «İntensiv profile» kompüter proqramı vasitəsi ilə təyini / E.K. Qasımov, R.V.Şadlinskaya, T.H. Hüseynova [və b.] // Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının müxbir üzvü, ə.e.x., iqtisad elmləri doktoru, prof. Aqil Əlirza oğlu Əliyevin anadan olmasının 90-illiyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, –Bakı: – 2016, – s.246-253.
21. Гасымов Э.К. Светооптическое и электронно-микроскопическое изучение элементов собственной пластинки слизистой оболочки свободной части десны в экссудативной фазе воспалений у больных с большой талассемией /Э.К. Гасымов, Р.В.Шадлинская, Т. Г. Гусейнова [и др.] // Qafqazın stomatoloji yenilikləri–Bakı: – 2017. №24. –с.11-20
22. Гасымов Э.К. Распределение отдельных молекул ферритина в различных компартаментах клеточных элементов свободной части десны у больных с β -талассемией / Э.К. Гасымов, Р.В.Шадлинская, Т. Г. Гусейнова [и др.]// Ж-л Биомедицина, – Баку: – 2017. №3, – с.40-45

23. Гасымов Э.К. Электронно-микроскопическое характеристика и физические параметры молекул ферритина и его денатурированных форм в свободной части десны у больных β -талассемией / Э.К. Гасымов, Р.В.Шадлинская, Т. Г. Гусейнова [и др.] // *Azərbaycan Tibb jurnalı*, –Bakı: –2017. №3, – s.62-67
24. Шадлинская Р.В., Велиева М.Н Коррекция заболеваний полости рта при β -талассемии комбинированным биологическим препаратом растительного происхождения // *Sağlamlıq*, –Bakı: – 2017. № 6, – с. 155-160.
25. Qasimov E.K. Электронно-микроскопическая характеристика ферритина в структурных элементах десны у больных с β -талассемией / E.K. Qasimov, R.V. Şadlinskaya, T.H. Hüseyiniva [və b.] // *Əziz Əliyevin anadan olmasının 120 illik yubileyi münasibətilə ATU-da keçirilən elmi-praktiki konfransın materialları, görkəmli dövlət və elm xadiminə həsr olunmuş xatirələr*, –Bakı: – 2017, –s. 514-515.
26. Шадлинская Р.В. Гусейнова, Т.Г. Оценка изменений тканей пародонта у пациентов с большой β -талассемией // *Материалы конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны, – Педиатр, –Санкт-Петербург: –2017. № 8, –с.352-353.*
27. Т.Г.Гусейнова, Шадлинская Р.В., Беглярова Р.Ф. Ортодонтический статус больных бета талассемией // *XXII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии», – Россия, Санкт-Питер, –2017, –с.38-39.*
28. Шадлинский В.Б., Абдуллаев А., Шадлинская Р.В. Клиническая анатомия околоносовых пазух // *Monografiya* –Баку, –2017, – s 120.
29. Шадлинская Р.В. Нарушение обмена железа и кальция на фоне стоматологической патологии у пациентов с β -талассемией/ Р.В.Шадлинская, Т.Г. Гусейнова, Г.Э. Гамидова [и др.] // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, –Bakı: –2018. №3, –s. 224-228.
30. Гасымов Э.К., Шадлинская Р.В., Исрафилова С.А.

Светооптическое и электронно-микроскопическое изучение эпителиального покрова свободной части десны в различных стадиях хронического гингивита у больных с большой β -талассемией // Казанский Медицинский журнал, –Казань: –2018. №4, – с.598-605.

31. Шадлинская Р.В., Гулиев М.Р., Гамидова Г.Э. Метаболические аспекты при сопутствующей патологии у больных большой β -талассемией // Сибирское медицинское обозрение. –Красноярск: 2018. № 6, с.–43-47
32. Shadlinskaya R.V., Aliyev A.N., Qamidova Q.E. The metabolic disturbance of iron and calcium - characteristic metabolic factor of the pathogenesis of dental and general somatic comorbid pathology in patients with β -thalassemia major // East European Scientific Journal, –Warsaw: –2018. № 5 (33), part 2, –р. 4-9
33. Шадлинская Р.В., Гасымов Э.К., Исрафилова С.А. Нарушение обмена железа и ультраструктурные особенности слизистой оболочки десны у больных большой β -талассемией // Российский стоматологический журнал, – Москва: –2018. №5, –с. –255-261.
34. Шадлинская Р.В., Гулиев М. Р., Пириев Р.В. Нарушение обмена железа в развитии стоматологической патологии у больных β -талассемией // Материалы V Всеукраинской научной конференции, –Харьков:–2018, –стр. 90-92.
35. Шадлинская Р.В., Зейналов Г.А. Оценка гигиенического состояния тканей пародонта у больных β –талассемией // Prof. R.Ə. Əsgərovun anadan olmasının 85-illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfransın materialları. –Bakı: –2018, –səh. 236-237.
36. Шадлинская Р.В., Зейналов Р.В., Пириев Р.В. Принципы стоматологического лечения при β -талассемии // Azərbaycan Xalq Cümhuriyyətinin 100-illiyinə həsr olunmuş Azərbaycan Tibb Universitetində keçirilən, Təbabətin aktual problemləri Beynəlxalq elmi-praktiki kongresin tezləri, –Bakı: –2018, –s.122
37. Шадлинская, Р.В., Гасымова, З.В., Гасымов, О.Ф. Цефалометрические особенности челюстно-лицевых параметров у

- пациентов большой β -талассемией // Azərbaycan Xalq Cümhuriyyətinin 100 illiyinə həsr olunmuş Azərbaycan Tibb Universitetində keçirilən, Otorinolaringologiya üzrə Beynəlxalq Elmi-Praktiki Konqresin tezisləri. – Bakı:– 2018, – s. 68.
38. Шадлинская Р.В., Пириев Р.В. Роль нарушения метаболизма железа и кальция в развитии стоматологической патологии у больных β -талассемией // Сборник научных трудов, посвященной 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета, –Нижний Новгород: –2018, –с.835-837.
39. Шадлинская Р.В., Гасымов Э.К., Рзаев Ф.Г. Особенности морфологических изменений тканей пародонта у больных большой β -талассемией // Пародонтология, – Санкт-Петербург: –2019. №1, –с.52-56.
40. Шадлинская, Р.В., Гасымова, З.В., Гасымов, О.Ф. Сравнительная характеристика челюстно-лицевых параметров пациентов с большой β -талассемией и дистальной окклюзией // Клиническая стоматология, –Москва: – 2019. № 1 (89), – с. 46-50.
41. Шадлинская Р.В.Метаболические механизмы, предрасполагающие к стоматологической патологии у больных β -талассемией / Р.В.Шадлинская, В.Т. Гусейнов, А.Н. Алиев [и др.] // Медицина и высокие технологии – Москва: –2019. № 2 –с.38-43
42. Шадлинская Р.В. Особенности параметров верхних дыхательных путей у пациентов с большой β -талассемией // Российская оториноларингология, – Санкт-Петербург: – 2019. № 3 (100), –с.53-58
43. Шадлинская Р.В., Гасымова, З.В., Гасымов, О.Ф. Анализ данных цефалометрических исследований пациентов с большой β -талассемией, проживающих в Азербайджане // Стоматология, – Москва: – 2019. № 4, – с. 65-70
44. Шадлинская Р.В. Роль гомеостатических нарушений в развитии генерализованных воспалительных заболеваний пародонта // Медицинский Совет– Москва: –2019. №20, – с.115-120.

45. Шадлинская Р.В., Султанова Н.Н. Анализ индексов пропорций мягких тканей головы и лица у взрослых пациентов с большой β -талассемией // Морфология, – Санкт-Петербург: –2019. № 4, –с. 91-98.
46. Шадлинская Р.В. Стоматологическая патология как кластер полиморбидности, обусловленной нарушением обмена железа у больных β -талассемией // Стоматолог, – Минск: – 2019. № 4, –с. 20-25.
47. Шадлинская Р.В., Султанова Н.Н. Антропометрический анализ параметров головы и лица у взрослых с большой β -талассемией // Морфологические ведомости, – Самара: – 2019. №4, –с 48-54.
48. Shadlinskaya R.V., Zeynalova G.K. The Evaluation of the Prevalence and Intensity of Dental Caries in β -thalassemia Major Patients // Dentistry, – Brussels: – 2019. Vol.9 № 5 No:1000545.
49. Шадлинская Р.В. Применение биологического растительного препарата при лечении воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) на фоне β -талассемии. Вестник науки и образования, –Москва:–2019. №9 (63), –с 80-85
50. Шадлинская Р.В. Характеристика зубо-челюстной системы пациентов с большой β -талассемией // Ортодонтия, – Москва: – 2019. № 4 (88), –стр. 24-29
51. N. Sultanova, Shadlinskaya R. Quantitative analysis of the soft tissue of head and face in adults with beta thalassemia major // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, – USA: – 2019, Volume 48, Supplement 1, –p.25–26.
52. Shadlinskaya R.V., Zeynalova G.K. Dental caries in patients with thalassemia major // Azerbaijan Society Of Oral And Maxillofacial Surgeons. I-St International Scientific Congress. Scientific program, –Baku: –2019, –p-162.
53. Shadlinskaya R.V., Kerimova G.E. Evaluation of the effectiveness of the use of medical ozone in combination with herbal medicinal product in the treatment of gingivitis in children with fixed orthodontic appliances // Azerbaijan Society

- Of Oral And Maxillofacial Surgeons. I-St International Scientific Congress, Scientific program, –Baku: –2019, –p-161.
54. Shadlinskaya R., Mammadbayov Z. Comparison of the cephalometric characteristics of patients with β -thalassemia major and healthy group // 1-ci Azərbaycan Beynəlxalq Hematologiya Mütəxəssisləri Konqresi, –Bakı: –2019, –s. 146.
55. Qasimov E.K., Shadlinskaya R.V., İsrafilova S.A. β -talassemiya xəstələrində orqanizmin dəmirlə yüklənmə dərəcəsinin müəyyən olunmasında elektron tədqiqatların rolu // 1-ci Azərbaycan Beynəlxalq Hematologiya Mütəxəssisləri Konqresi, –Bakı: –22-25 may, –2019, –səh. 114
56. N. Sultanova, Shadlinskaya R.V., Z. Mirzəyeva Böyük β – talassemiya xəstələrdə üz –çənə nahiyəsinin yumşaq toxumalarının parametrləri // 1-ci Azərbaycan Beynəlxalq Hematologiya Mütəxəssisləri Konqresi, –Bakı, –22-25 may. – 2019, –səh. 144.
57. Shadlinskaya, R., Gasimov, O., Gasimova, Z. Cephalometric measurements of patients with β -thalassemia major, living in Azerbaijan // 95th European orthodontic society congress. – Nice, France: – 17-22 June, – 2019. – SP 320.
58. Гусейнова Т.Г., Шадлинская Р.В., Беглярова Р.Ф. Состояние стоматологического статуса у больных β -талассемией // Tibb Fakültəsinin yaradılmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq elmi-praktiki konfrans – 18-19 aprel, –2019, –s. 143.
59. Шадлинская Р.В., Султанова Н.Н., Пириев Р.В. Оценка особенностей антропометрических параметров пациентов с большой β -талассемией // Azərbaycan Tibb Universitetinin İnsan anatomiyası kafedrasının yaradılmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfrans materiallarının toplusu, –Bakı, –2019, –c.150-151.
60. Shadlinskaya R.V. Evaluation of oral hygiene and dental caries status in patients with beta thalassemia // World of Medicine and Biology –Poltava: 2020. №1, – p.141-145
61. Шадлинская Р.В., М.Н.Велиева, Р.М. Гейдарова. Средство для лечения и профилактики заболевания пародонта и

слизистой ротовой полости // Евразийский патент № 036150 Бюллетень ЕАПВ "Изобретения (евразийские заявки и патенты)" –2020.10.05

62. Шадлинская Р.В., Гасымов Э.К., Рзаев Ф.Г. Некоторые итоги светооптического и электронно-микроскопического изучения элементов собственной пластинки слизистой оболочки свободной части десны у больных с большой β -талассемией // *Azərbaycan Tibb jurnalı, Rüblik elmi-praktik jurnal* 2021 xüsusi buraxılış, –s.114-121.
63. Шадлинская Р.В., Амиралиев Р.С., Аббасова Р.А. Микрофлора полости рта у больных β -талассемией // *Azərbaycan Tibb Universitetinin 90 illik Yubileyinə həsr olunmuş "Təbabətin aktual problemləri" Beynəlxalq Elmi-Praktiki Kongres*, –Bakı, –2020, –с.330-331.
64. Shadlinskaya R.V. Novruzov Z.G. The efficiency of orthodontic treatment of class II malocclusion in the children with V β -thalassemia major *Archiv Euro Medica» Hannover*, –Almaniya, –2021, –p.143-146.
65. Qasımov E.Q., Şadlinskaya R.V. İsrailova S.A. β –talasse-miyalı xəstələrdə ferritinin və onun denaturasiya olunmuş formalarının elektron mikroskopik quruluş xüsusiyyətləri və fiziki parametrləri // *6 Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongres materialları (UTSAK)*, –Ankara: –2021, –s.538

Патенты

Шадлинская Р.В., Гейдарова Р.М., Велиева М.Н. Средство для лечения и профилактики заболевания пародонта и слизистой ротовой полости. Евразийский патент № 036150

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ББТ	– большая β -талассемия
ТРГ	– телерентгенография головы
ОПТГ	– ортопантомография
ВЗП	– воспалительные заболевания пародонта
ХКСГ	– хронический катарально-склерозирующий гингивит
СЖ	– сывороточное железо
ОЖСС	– общее железосвязывающая способность сыворотки
ЛЖСС	– латентная железосвязывающая способность сыворотки крови
%НТЖ	– процент насыщения трансферрина железом

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2021 года в ____ на заседании диссертационного совета ED 2.05 действующего на базе Азербайджанского медицинского университета.

Адрес: AZ 1022, г.Баку, ул. А. Гасымзаде, 14 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета.

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте Азербайджанского медицинского университета (<https://www.amu.edu.az>).

Автореферат разослан по соответствующим адресам « ____ » _____ 2021 года.

Подписано в печать: 21.09.2021

Формат бумаги: 60 x 84 1/16

Объем: 77610

Тираж: 70