

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

СЛОБОДЯНИК МАР'ЯНА ВОЛОДИМИРІВНА



УДК 616.31-008.8-022+616.12/13-002

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ З НАБУТИМИ
ВАДАМИ СЕРЦЯ**

14.01.22 – Стоматологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Науковий керівник

доктор медичних наук професор **Мазур Ірина Петрівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедра стоматології, професор

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук професор **Борисенко Анатолій Васильович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

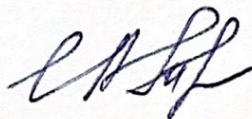
доктор медичних наук доцент **Копчак Оксана Вікторівна**, ПВНЗ «Київський медичний університет» МОН України, кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

Захист відбудеться « 20 » листопада 2020 р. о 11 - 00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.09 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 10-а.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий « 16 » листопада 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



І. О. Трубка

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серед захворювань пародонта генералізований пародонтит справляє системний вплив на загальний стан здоров'я людини (Борисенко А. І., 2008; Білоклицька Г. Ф., 2011; Мазур І. П., 2011; Копчак О. В., 2018). Дослідження останніх років показали, що стоматологічні маніпуляції в порожнині рота є чинником ризику виникнення транзиторної бактеріємії, оскільки пародонтальні кармани містять велику кількість мікрофлори і, як наслідок, можуть впливати на перебіг системних неінфекційних захворювань. Також результати досліджень свідчать про взаємозв'язок генералізованого пародонтиту з атеросклеротичним ураженням судин, цукровим діабетом, хронічним обструктивним захворюванням легень, ревматоїдним артритом, ускладненнями під час вагітності, остеопорозом, патологією шлунково-кишкового тракту (Мазур І. П., 2010; Борисенко А. В., 2013; Білоклицька Г. Ф., Копчак О. В., 2018; Янишевський К. А., 2018; Bahekar A., 2011; Silvestre F. et al., 2011).

Особливу увагу науковців привертає склад пародонтопатогенної мікрофлори (Sanz M. et al., 2004; Takahashi Y. et al., 2006; Akamatsu Y. et al., 2011; Yakob M. et al., 2011). Автори продемонстрували, що представники пародонтопатогенної мікрофлори утворюють складні просторові агрегати – мікробні біоплівки, або біофільм. Висока патогенність цих бактерій у мікробній біоплівці зумовлена здатністю ухилятися від імунного контролю, схильністю до інвазії (поширення в організмі) й адгезії (прилипання) до поверхні клітин та інших структур, впливом на ферментативні системи організму, спроможністю активувати систему комплементу і систему згортання крові та ін. (Zilm P. et al., 2007; Yoshimura F. et al., 2009; Nakajima T. et al., 2010; Yakob M. et al., 2011; Lockhart P. et al., 2012; Lee H. et al., 2014).

Стоматологічні маніпуляції та оперативні втручання в порожнині рота підвищують ризик виникнення транзиторної бактеріємії, яка розвивається внаслідок травмування слизової оболонки порожнини рота й зумовлює утворення вторинних вогнищ інфекції на значній відстані від первинної ланки інфекційного процесу. Згідно із сучасними даними, транзиторна бактеріємія може виникати під час жування, чищення зубів і стоматологічних маніпуляцій, особливо в момент проведення пародонтологічного лікування (Мазур І. П., Харченко Н. Л., 2010; Forner L. et al., 2006; Castillo D. et al., 2012; Tomas I. et al., 2012). Актуальність роботи зумовлена тим, що взаємозв'язок генералізованого пародонтиту з патологією серцево-судинної системи тільки починають досліджувати, отже, це питання потребує подальшого вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика – «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування сучасних медичних технологій в комплексному лікуванні та реабілітації основних стоматологічних захворювань» (номер державної реєстрації 0111U002806). Дисертант є одним із співвиконавців цієї НДР.

Мета дослідження – вивчити клініко – патогенетичні особливості перебігу генералізованого пародонтиту в пацієнтів з набутими вадами серця за допомогою сучасних молекулярно – генетичних методів, визначити видовий склад та взаємозв'язок мікробіоти порожнини рота і клапанів серця й обґрунтувати схеми профілактики і лікування захворювань пародонта.

Завдання дослідження:

1. Визначити стоматологічний статус пацієнтів з набутими вадами серця залежно від віку і статі.

2. Виявити особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з набутими вадами серця.

3. Оцінити характер культивованої мікрофлори біофільму на тлі генералізованого пародонтиту і визначити поширеність представників пародонтопатогенної мікрофлори в пародонтальних карманах і на клапанах серця пацієнтів з набутими вадами серця.

4. За допомогою клініко – мікробіологічних методів дослідження визначити зв'язок між мікробним обсіменінням тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит і бактеріальним ураженням видалених клапанів серця у пацієнтів з набутими вадами серця.

5. Оцінити ефективність лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням системної антибіотикотерапії в комбінації з місцевими протимікробними препаратами пролонгованої дії у пацієнтів з набутими вадами серця.

Об'єкт дослідження: клінічні показники тканин пародонта в пацієнтів з набутими вадами серця.

Предмет дослідження: клініко – мікробіологічний аналіз мікрофлори пародонтальних карманів і біологічного матеріалу (видаленого клапана серця) пацієнтів з набутими вадами серця.

Методи дослідження: клініко – стоматологічне та пародонтологічне обстеження з визначенням параклінічних індексів; рентгенологічне дослідження – ортопантомографія; лабораторно-мікробіологічні методи (класичний мікробіологічний метод, цитологічне дослідження за допомогою прямої мікроскопії препарату, пофарбованого за Грамом і Романовським-Гімзою, метод флуоресцентної цитохімії з використанням конфокального лазерного сканувального мікроскопа (КЛСМ), Leica TCS SPE на базі інвертованого мікроскопа DMi8 (Leica Microsystems), молекулярно-генетичне дослідження із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (рчПЛР); статистичні методи – статистична обробка отриманих показників за допомогою непараметричних методів та регресійного методу статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше у хворих з патологією клапанів серця дисертантом встановлено значне ураження тканин пародонта з переважанням генералізованих форм захворювання. Доведено наявність специфічної пародонтопатогенної (анаеробної) мікрофлори у пародонтальних карманах (ПК) і біологічному матеріалі (видалений клапан серця) у хворих з набутими вадами серця (НВС):

Tannerella forsythia (Tf) виділено у 100 % пацієнтів (87), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) – у 87,4 % (76), *Treponema denticola* (Td) – у 81,6 % (71), *Prevotella intermedia* (Pi) – у 41,4 % (36), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) – у 34,5 % пацієнтів (30).

На основі результатів клініко – мікробіологічних досліджень уперше встановлено високий рівень обсіменіння біологічного матеріалу хворих з НВС (на видалених мітральному й аортальному клапанах серця) пародонтопатогенами: Pg виявлено у 59,8 % хворих (52), Td – у 40,2 % (35), Tf – у 36,8 % (32); у 10,3 % пацієнтів (9) ідентифікували Pi. У 10,3 % пацієнтів (9) пародонтопатоген Aa був виявлений на клапані за відсутності його в ПК.

За допомогою клініко-мікробіологічних методів вперше доведено високий ступінь мікробного обсіменіння клапанів серця у пацієнтів з генералізованим пародонтитом: ступінь загального бактеріального обсіменіння (ЗБО) на видалених клапанах серця є статистично значущим ($U = 59,0$; $p = 0,04$) і залежить від перебігу захворювання, а ступінь обсіменіння пародонтопатогеном Pg вірогідно вищий у стадії загострення генералізованого пародонтиту ($U = 104,5$; $p = 0,03$) на тлі НВС.

У ході кореляційного аналізу визначено найвищий ступінь взаємодії пародонтопатогену Pg з представниками субгінгівальної (під'ясенної) мікробіоти всередині біоплівки, що свідчить про синергізм цього мікроорганізму з іншими представниками під час колонізації: Pg – Tf ($p = 0,72$; $p = 0,001$), Pg – Td ($p = 0,44$; $p = 0,01$), Pg – Pi ($p = 0,47$; $p = 0,006$).

Практичне значення отриманих результатів. Для визначення якісного й кількісного складу пародонтопатогенів у пародонтальних карманах і поширеності пародонтопатогенної анаеробної некультивованої мікрофлори доцільно проводити молекулярно – генетичне дослідження із застосуванням рЧПЛР.

За допомогою молекулярно-біологічних методів обґрунтовано необхідність санації порожнини рота в комплексному лікуванні НВС, що зменшує ризик гематогенного поширення основних пародонтопатогенних мікроорганізмів з подальшою їх колонізацією на поверхні клапанів серця. У 51,7 % (45) обстежуваних Pg виявлений як у пародонтальних карманах, так і на клапанах серця. Одночасне ураження пародонтопатогеном Tf зареєстровано у 35,6 % (31) пацієнта, а Td – у 26,4 % обстежених (26), що свідчить про високу ймовірність гематогенного шляху обсіменіння клапанів серця мікробіотою порожнини рота.

На основі результатів клініко-мікробіологічних досліджень з використанням статистичного аналізу вперше обґрунтовано необхідність стоматологічного лікування пацієнтів з НВС: представлене рівняння регресії ($Pg_h = 0,56 \times Pg$; $R^2 = 0,85$; 95 % CI_b: 0,50–0,62; $p \leq 0,001$) доводить, що ступінь обсіменіння клапанів серця значно залежить від мікробного навантаження *Porphyromonas gingivalis* у пародонтальних карманах. Виявлення представників пародонтопатогенної мікрофлори на клапанах серця пацієнтів з НВС підтверджує необхідність системного застосування антибактеріальної терапії під

час проведення первинного пародонтологічного лікування для зниження ризику гематогенного поширення пародонтопатогенів.

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і кафедри хірургії серця та магістральних судин Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, та в практичну роботу КНП «Київська стоматологічна поліклініка».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Здобувачем самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізовано джерела наукової літератури з доказової медицини, виконано всі клінічні й лабораторні дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів. Спільно з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, проведено аналіз й узагальнення результатів клініко-мікробіологічних досліджень, сформульовано висновки і розроблено практичні рекомендації. Обстеження основної групи хворих здобувач самостійно виконав на базі кафедри хірургії серця та магістральних судин Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри хірургії серця та магістральних судин Р. М. Вітовського*. Обстеження контрольної групи пацієнтів здобувач самостійно виконав на базі кафедри стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Мікробіологічні дослідження проведено в Інституті мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного за консультативною допомогою старшого наукового співробітника, кандидата біологічних наук О. В. Мошинец*.

Здобувач особисто виконав клінічний етап роботи, який включав відбір, обстеження і лікування хворих. На основі положень дисертаційної роботи сформульовано відповідні висновки та рекомендації, підготовлений рукопис дисертації. Внесок здобувача в отримання результатів дослідження є основним.

Апробація. Основні положення і результати дисертаційної роботи було представлено й обговорено на науково-практичних конференціях, конгресах, семінарах, симпозіумах: симпозіумі молодих науковців і лікарів-практиків на VI (XIII) з'їзді Асоціації стоматологів України (м. Одеса, 2014), симпозіумі молодих вчених і лікарів-практиків на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Комплексний підхід у реабілітації стоматологічних хворих» (м. Запоріжжя, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Регенеративна пародонтологія: сучасність і майбутнє» (м. Київ,

* Автор висловлює щире подяку професору Вітовському Р. М. кафедри хірургії серця і магістральних судин НМАПО імені П.Л.Шупика та співробітникам Національного інституту серцево – судинної хірургії імені М. М. Амосова за допомогу у проведенні досліджень.

* Автор висловлює щире подяку кандидату біологічних наук, мікробіологу Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України Мошинец О. В. за допомогу у проведенні лабораторних досліджень.

2015), семінарі з міжнародною участю «International workshop Vitamin D» (м. Лісабон, 2016), у рамках 74-го Міжнародного стоматологічного форуму Асоціації стоматологів України та виставки Медвін (м. Київ, 2016), симпозіумі «Стоматологічне здоров'я і вік» (м. Київ, 2016), на 40-й ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених» (м. Київ, 2017), симпозіумі молодих вчених і лікарів-стоматологів на 4-му Національному українському стоматологічному конгресі «Мультидисциплінарний підхід у діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань» (м. Київ, 2017), I міжнародному конгресі «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!» (м. Київ, 2018), науково-практичному симпозіумі молодих вчених і лікарів-стоматологів на 5-му Національному українському стоматологічному конгресі «Стоматологічне здоров'я – інтегральна складова здоров'я нації» (м. Київ, 2019), II міжнародному конгресі «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!» (м. Київ, 2019).

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на спільному засіданні кафедр загальної стоматології, ортопедичної стоматології, терапевтичної стоматології, стоматології дитячого віку, щелепно-лицевої стоматології, ортодонтичної стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (протокол № 2 від 11.02.2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 друкованих праць, з них 7 статей у наукових фахових виданнях України, 2 статті в зарубіжних виданнях, 4 – в тезах та збірниках науково – практичних конференцій. В опублікованих працях викладено всі основні положення дисертаційного дослідження.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 173 сторінках комп'ютерного друку. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 173 джерел, із них 55 вітчизняних та 117 іноземних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 28 рисунками та 30 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для реалізації поставленої мети й виконання визначених завдань було обстежено 147 хворих (66 чоловіків і 81 жінку) віком від 30 до 67 років, з них 87 пацієнтів мають НВС. Основний діагноз усім пацієнтам встановлювали на базі Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України. Усі пацієнти перед обстеженням проходили лікування згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги пацієнтам з НВС (Наказ МОЗ України № 362 від 19.07.2005).

Діагноз генералізованого пародонтиту (ГП) хворим встановлено відповідно до класифікації М. Ф. Данилевського (1998), стоматологічна

допомога надавалась відповідно до Наказу МОЗ України № 566 від 23.11.2004. Дослідження були виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2013 рр.), Наказом МОЗ України № 690 від 23.09.09 зі змінами і доповненнями, внесеними Наказом МОЗ України від 12.07.2012.

З метою визначення стоматологічного статусу пацієнтів з НВС залежно від віку і статі їх було розподілено на групи з урахуванням гендерної належності, а також згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я – на осіб молодого віку (25–44 роки), середнього віку (45–59 років) і похилого віку (60–74 роки).

Для визначення клініко-патогенетичних особливостей перебігу захворювань пародонта у хворих з НВС було сформовано дві групи дослідження. До I групи ввійшли пацієнти з ГП і супутнім захворюванням – НВС (87 пацієнтів), до II групи – пацієнти з ГП без серцево-судинної патології (60 пацієнтів).

Для обґрунтування необхідності лікування захворювань тканин пародонта в пацієнтів з НВС було включено 20 пацієнтів, яким призначали лікування згідно з Наказом МОЗ України № 566 від 23.11.2004. Під час проведення первинного пародонтологічного лікування застосовували системну антибактеріальну терапію в комбінації з місцевим протимікробним засобом пролонгованої дії (зокрема хлоргексидином).

Стан тканин пародонта і перебіг ГП оцінювали на підставі даних анамнезу, стоматологічного та пародонтологічного обстеження з визначенням параклінічних індексів. Стан зубів, кісткової тканини альвеолярного відростка і щелеп визначали за результатами ортопантомографії (ортопантомограф PointNix Toshiba D-054SB). Обстеження хворих проводили на базі Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова. Лікування генералізованого пародонтиту хворих здійснювали на кафедрі стоматології Інституту стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика.

З метою вивчення характеру культивованої мікрофлори біоплівки на тлі ГП застосовували лабораторно-мікробіологічні дослідження: класичний мікробіологічний аналіз, цитологічне дослідження за допомогою прямої мікроскопії препарату, пофарбованого за Грамом і Романовським-Гімзою, метод флуоресцентної цитохімії із застосуванням конфокального лазерного сканувального мікроскопа (КЛСМ), Leica TCS SPE на базі інвертованого мікроскопа DMi8 (Leica Microsystems).

Молекулярно-генетичне дослідження проводили для визначення некультивованої анаеробної мікрофлори в ПК і біологічному матеріалі (видалені клапани серця). Зокрема, визначали загальний уміст бактеріальної мікрофлори у зразку і наявність пародонтопатогенів, а саме *Tf*, *Pg*, *Aa*, *Pi* та *Td*, а також ознаки обсіменіння *Candida albicans* (*Ca*). Підготовка кожного зразка включала виділення загальної ДНК за допомогою спеціального набору

«ПРОБА-НК» (ТОВ «ДНК-технологія»; реєстраційне посвідчення в Україні № 14423/2014 від 05.12.2014). Підготовлений у такий спосіб зразок аналізували методом рЧПЛР. Для дослідження спектру пародонтопатогенів використовували тестову систему «ПародонтоСкрин» (ТОВ «ДНК-технологія»; реєстраційне посвідчення в Україні № 12407/2013 від 15.02.2013).

Кількісні значення, що мали нормальний розподіл (розподіл Гаусса), були представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє значення і стандартна похибка); для їх порівняння використовували t-критерій Стюдента. Кількісні значення, розподіл яких відрізнявся від нормального, були представлені у вигляді медіани (Me) й інтерквартильного розмаху IQR (L_q – нижній квартиль; U_q – верхній квартиль); для їх порівняння використовували критерій Манна–Уїтні. Кореляційну залежність визначали за допомогою критерію ρ Спірмена. Частотні характеристики представлені у вигляді $P \pm \Delta \%$, де Δ – 95 % довірчий інтервал. Для порівняння частот використовували z-критерій. Статистично значущим вважали розходження параметрів при рівні значущості $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведеного дослідження з метою визначення стоматологічного статусу пацієнтів з НВС (I група) продемонстрували високу поширеність захворювань пародонта (100 %). Переважна більшість обстежених мала II ступінь тяжкості ГП – 61 хворий (70,1 %); I ступінь тяжкості діагностовано у 21 пацієнта (24,1 %), III ступінь тяжкості – у 5 пацієнтів (5,8 %).

Пародонтологічне обстеження хворих з НВС виявило невідповідність гігієнічного стану й інтенсивності запальних процесів у тканинах пародонта: низькі показники індексу ПМА не корелювали з високими показниками ІГ ($r = 0,08$; $p < 0,05$) і були вірогідно нижчими порівняно з II групою, що може бути зумовлене використанням антибактеріальних препаратів широкого спектра дії з метою профілактики інфекційного ендокардиту. У групі пацієнтів з НВС виявлено достовірно вищі показники кровоточивості ясен при зондуванні ПК за індексом Мюллемана–Саксера: у переважної більшості хворих I групи зареєстровано IV ступінь (47 осіб; 54,0 %) та III ступінь кровоточивості (37 осіб; 42,5 %) порівняно з II групою (II ступінь – 81,7 % пацієнтів (49), I ступінь – 18,3 % пацієнтів (11; $p < 0,01$)). Посилена кровоточивість і профузна кровотеча з ясен у I групі зумовлена системним застосуванням препаратів для зменшення агрегації тромбоцитів (антиагрегантів).

Порівняльний аналіз стану здоров'я порожнини рота у хворих з НВС продемонстрував вірогідно гірші показники у жінок порівняно з чоловіками. Виявлено статистично значущі відмінності кількісних показників таких стоматологічних індексів: КПВ (у чоловіків – Me = 14,0; IQR: 7,0–21,0, у жінок – Me = 23,0; IQR: 17,0–24,0 ($p = 0,02$)), Кз (у чоловіків – Me = 26,0; IQR: 18,0–26,0, у жінок – Me = 17,0; IQR: 12,0–21,0; отримані результати свідчать про кращий стан твердих тканин зубів у чоловіків порівняно з жінками ($p = 0,01$)).

Виявлено клініко-рентгенологічні особливості перебігу ГП у хворих з НВС: у переважної більшості пацієнтів I групи зареєстровано хронічний перебіг ГП (75,9 %) порівняно з II групою (45,0 %). Хронічний перебіг ГП у хворих з НВС зумовлений регулярним використанням системних антибактеріальних препаратів з метою профілактики інфекційного ендокардиту (за даними анкет-опитувальників), що негативно впливає на мікробіоту порожнини рота та імунно-запальну ланку патогенезу ГП.

Для визначення архітекτονіки під'ясенного мікробного біофілму та його взаємодії з тканинами пародонта в пацієнтів з НВС використано класичний мікробіологічний метод, цитологічний метод із застосуванням світлопольової мікроскопії та молекулярно-генетичний метод. Матеріал, узятий з пародонтальних карманів у пацієнтів з ГП, було розділено на 4 рівні частини для подальшої підготовки зразків і дослідження відповідним методом.

Результати класичного мікробіологічного методу із застосуванням усіх рекомендованих поживних середовищ для визначення культивованої мікрофлори продемонстрували набір умовно-патогенних мікроорганізмів і не виявили бактерій, які є анаеробами і належать до «червоного комплексу» пародонтопатогенів. Зокрема, було виявлено *Streptococcus viridans* R – 5×10^6 КУО, *S. viridans* M – 5×10^4 КУО, *Enterococcus faecalis* – 5×10^3 КУО, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* – 5×10^2 КУО, *Staphylococcus epidermidis* – 10, *Neisseria sicca* – 5×10^6 КУО, *Neisseria* spp. – 5×10^6 КУО, *Lactobacillus* spp. – 5×10^2 КУО та *C. albicans* – 5×10^3 КУО, що під час транзитної бактеріємії може негативно вплинути на перебіг клапанної патології серця.

З метою вивчення патогенетичних особливостей перебігу ГП у хворих з НВС проведено мікроскопічне дослідження матеріалу ПК за допомогою конфокального лазерного сканувального мікроскопа (КЛСМ) у вогнищі інфекційного процесу – у зоні біоплівки. Використання специфічного барвника (етидію броміду) дало змогу виявити велику кількість полімеризованих волокон фібрину зі значним умістом ДНК, що є наслідком мікроциркуляторних розладів у разі порушення клінічного прикріплення ясен (рис. 1, праворуч).

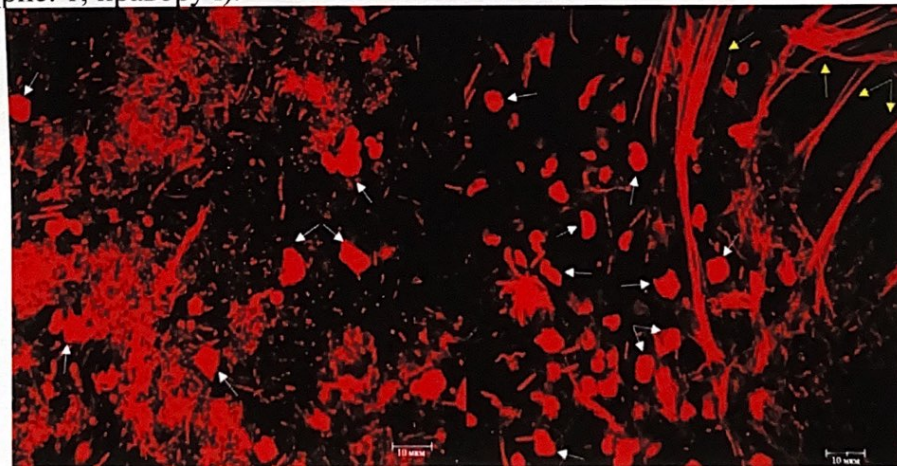


Рис. 1. Результати конфокальної лазерної сканувальної мікроскопії:

складна просторова архітектура мікробного біофільму пародонтальних карманів у пацієнта з генералізованим пародонтитом (фарбування етидію бромідом). У препараті виявлено ознаки запального процесу – велику кількість лейкоцитів (білі стрілки) і фібрин, багатий на ДНК (жовті стрілки)

Посилення неспецифічного клітинного імунітету в тканинах пародонта підтверджує активація нейтрофільних позаклітинних пасток, які було виявлено в матеріалі ПК із застосуванням КЛСМ. Зареєстровано велику кількість фібриногену в ПК, що значно переважає над кількістю нейтрофільних позаклітинних пасток і свідчить про складні патогенетичні механізми реактивної відповіді нейтрофілів: посилення функції вродженого імунітету завдяки залученню нейтрофільних позаклітинних пасток на тлі активного перебігу інфекційно-запального процесу в тканинах пародонта.

Молекулярно-генетичний метод виявив пародонтопатогенну мікрофлору в досліджуваному матеріалі. Згідно з результатами дослідження, у зразках було ідентифіковано три найважливіші пародонтопатогени, які належать до «червоного комплексу», а саме *Pi*, *Td*, *Tf*. Аналіз отриманих даних підтвердив, що для визначення якісного і кількісного складу пародонтопатогенів у ПК та поширеності пародонтопатогенної анаеробної некультивованої мікрофлори саме молекулярно-генетичний метод із застосуванням рчПЛР є найбільш оптимальним.

Результати мікробіологічного дослідження вмісту ПК в обстежуваних пацієнтів свідчать про високий ступінь обсіменіння мікроорганізмами, у тому числі пародонтопатогенними. Ступінь ЗБО у пацієнтів I групи (5,55 lg) нижчий порівняно з II групою (7,64 lg) ($p < 0,05$), що може бути зумовлене вживанням антибактеріальних препаратів широкого спектра дії з метою профілактики інфекційного ендокардиту. Пародонтопатоген *Tf* був виявлений у ПК усіх 87 пацієнтів I групи (100 %), а в II групі – у 58 пацієнтів (96,7 %). Поширеність *Pg* у I групі становила 87,4 % (76 пацієнтів), а *Td* – 81,6 % (71 пацієнт); у II групі – 80,0 % (48 пацієнтів) і 66,7 % (40 пацієнтів) відповідно. Пародонтопатоген *Pi* у I групі був ідентифікований у 36 пацієнтів (41,4 %) а в II групі – у 40 пацієнтів (66,7 %). Бактерію *Aa* виділили у 30 пацієнтів (34,5 %) I групи і 22 пацієнтів (36,7 %) II групи. Грибкова мікрофлора (*Ca*) була зареєстрована у 18 пацієнтів (20,7 %) I групи і 4 пацієнтів II групи (6,7 %) ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей ступеня обсіменіння пародонтопатогенною мікрофлорою ПК у пацієнтів обох груп не виявлено ($p > 0,05$).

За допомогою клініко-мікробіологічних методів встановлено зв'язок між мікробіотою порожнини рота і видалених клапанів серця у хворих з НВС: у 45 обстежених (51,7 %) виявлено *Pg* як у ПК, так і в біологічному матеріалі клапанів серця; мікробне ураження тканин пародонта і клапанів серця пародонтопатогеном *Tf* зареєстровано у 31 хворого (35,6 %), а *Td* –

у 23 пацієнтів (26,4 %), що свідчить про високу вірогідність гематогенного шляху обсіменіння клапанів серця мікробіотою порожнини рота. Пародонтопатоген *Aa* був виявлений у 34,5 % хворих у ПК, але на клапанах серця пацієнтів I групи він не визначався. Частота ідентифікації пародонтопатогену *Pi* у ПК і на клапанах серця становила 4,6 % (4 випадки). Грибкова мікрофлора (*Ca*) була зареєстрована у 3 пацієнтів (3,4 %) як у ПК, так і на видалених клапанах серця (рис. 2). Результати мікробіологічного дослідження свідчать, що *Pg* є найпоширенішим мікроорганізмом у ПК (87,4 %) і на клапанах серця (51,7 %) ($p < 0,01$). Отримані результати клініко-мікробіологічних досліджень підтверджують гематогенне поширення основних пародонтопатогенів з подальшою колонізацією їх на поверхні клапанів серця, що посилює ступінь тяжкості серцево-судинної патології.

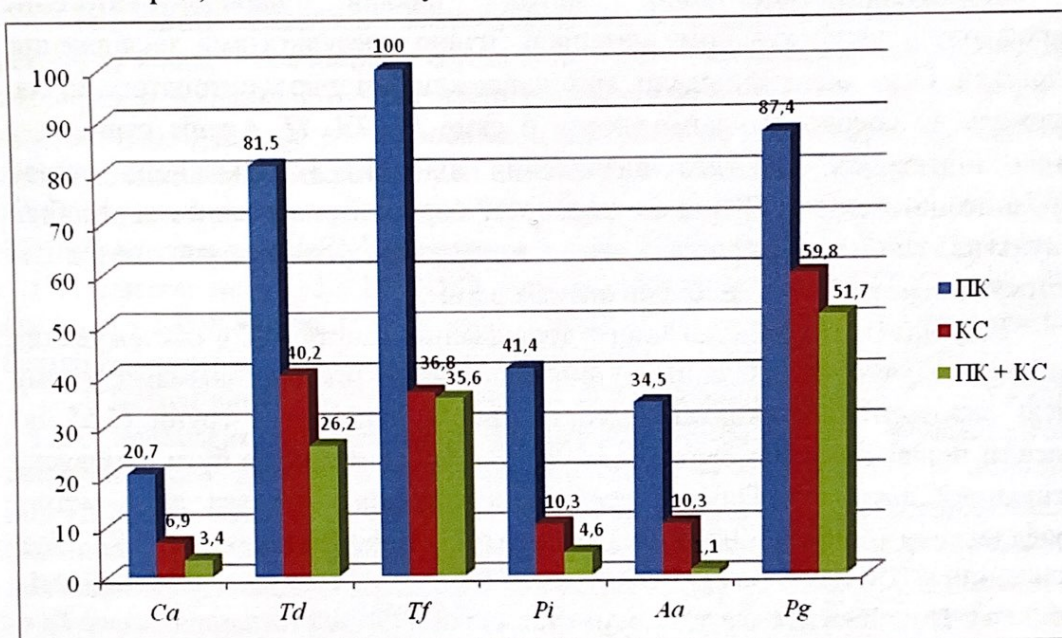


Рис. 2. Поширеність основних пародонтопатогенів (у %): *Candida albicans* (*Ca*), *Tannerella forsythia* (*Tf*), *Treponema denticola* (*Td*), *Prevotella intermedia* (*Pi*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*). ПК – пародонтальні кармани; КС – клапани серця

Результати мікробіологічних досліджень у пацієнтів з НВС продемонстрували статистично значущі відмінності ступеня обсіменіння ПК залежно від перебігу ГП. У стадії загострення ГП ступінь ЗБО був достовірно вищим у ПК порівняно з пацієнтами з хронічним перебігом ГП ($p < 0,001$).

Достовірно вищі показники обсіменіння ПК залежно від перебігу ГП були зареєстровані для таких представників пародонтопатогеної мікрофлори, як *Pg* ($p = 0,003$) та *Tf* ($p = 0,01$), що свідчить про високий ступінь гематогенного поширення цих мікроорганізмів й інфікування клапанів серця. Для інших представників, таких як *Td*, *Pi*, *Aa*, достовірні відмінності не виявлено. Аналіз основних пародонтопатогенів на видалених мітральному й аортальному

клапанах серця продемонстрував, що найбільш значущі зміни ступеня обсіменіння залежно від перебігу ГП були зареєстровані для пародонтопатогену *Pg* і *ЗБО* (Рис.3).

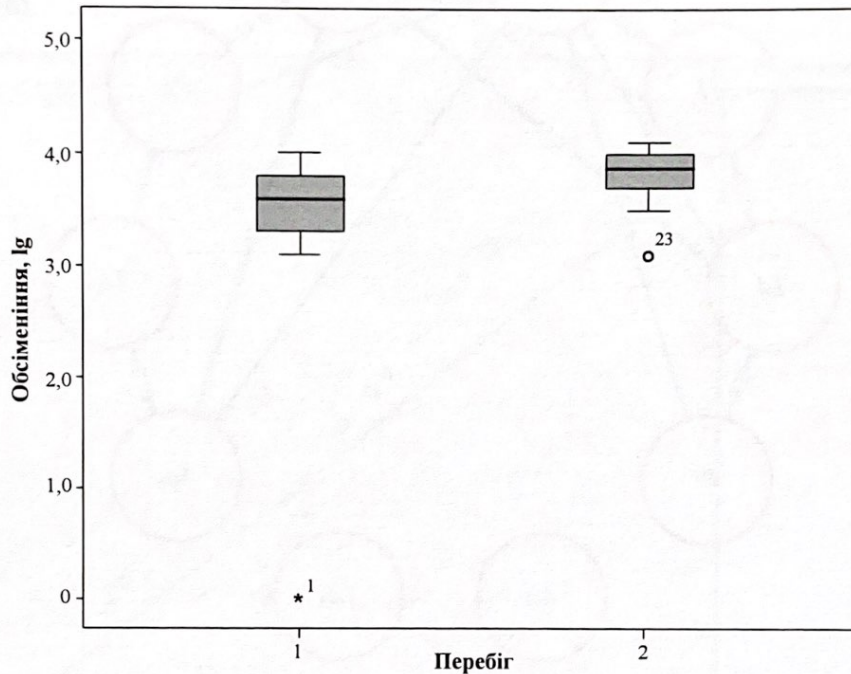


Рис. 3. Вплив перебігу генералізованого пародонтиту, мікрофлори пародонтальних карманів на ступінь загального бактеріального обсіменіння видалених клапанів серця: 1 – хронічний перебіг; 2 – стадія загострення

Результати мікробіологічного дослідження вмісту ПК і біологічного матеріалу (видалений клапан серця) з використанням рчПЛР підтверджують високий ризик гематогенного поширення основних пародонтопатогенів з подальшою їх колонізацією на поверхні клапанів серця, що залежить від перебігу захворювання. Аналіз не продемонстрував статистично значущих відмінностей ступеня обсіменіння біологічного матеріалу залежно від перебігу ГП для таких пародонтопатогенів, як *Tf*, *Td*, *Pi*, *Aa*, що може бути зумовлено раціональним системним застосуванням антибіотиків широкого спектра дії.

Зв'язки між представниками пародонтопатогенної мікрофлори досліджували за допомогою кореляційного аналізу і представляли у вигляді кореляційних плеяд (рис. 4). Найвищий ступінь взаємодії з представниками під'ясеної мікробіоти всередині біоплівки ($p \leq 0,001$) було виявлено для *Pg*, що свідчить про синергізм та агрегацію цього пародонтопатогену з іншими мікроорганізмами для кращої колонізації. Найчастіше він утворював асоціації з *Tf* ($p = 0,72$; $p = 0,001$), а також з *Td* ($p = 0,44$; $p = 0,01$) та *Pi* ($p = 0,47$; $p = 0,006$).

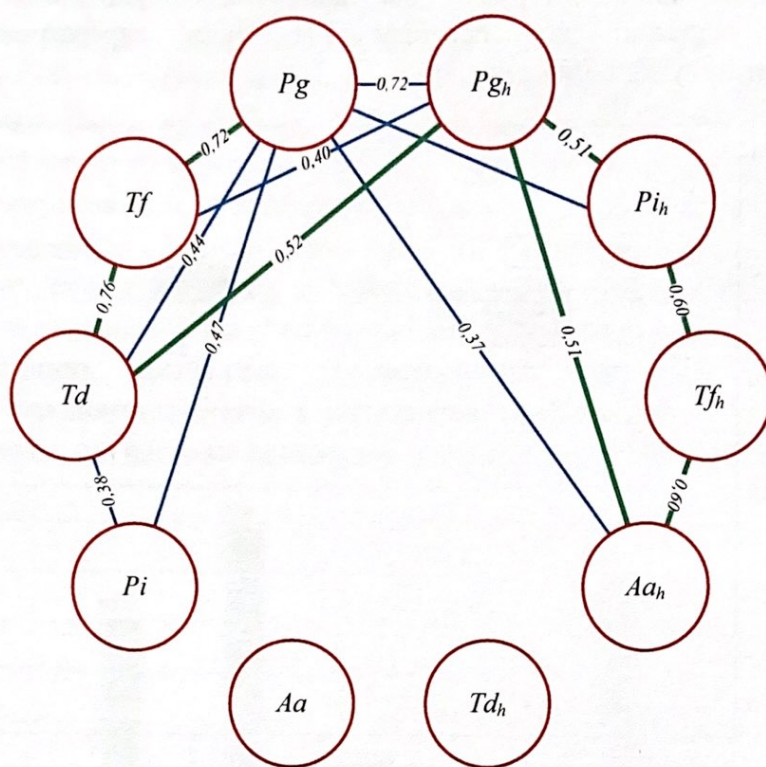


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між ступенем обсіменіння пародонтальних карманів і клапанів серця пародонтопатогенами *Tannerella forsythia* (*Tf*), *Treponema denticola* (*Td*), *Prevotella intermedia* (*Pi*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*). Індекс *h* свідчить про ураження клапанів серця. Зеленим кольором виділено кореляції з рівнем значущості $p < 0,01$, синім – з рівнем значущості $p < 0,05$

Зареєстровано тісний кореляційний зв'язок між ступенем обсіменіння ПК і прооперованих клапанів серця у пацієнтів з НВС для пародонтопатогену *Pg* ($p = 0,72$; $p = 0,01$) (рис. 4), що обґрунтовує необхідність застосування системної антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні ГП.

Встановили, що значне обсіменіння ПК пародонтопатогеном *Pg* зумовлює високий ступінь обсіменіння клапанів серця у хворих з НВС ($p \leq 0,001$), на підставі чого в комплексне лікування ГП необхідно включати системну антибактеріальну терапію (рис. 5). Представлено таке рівняння: ($Pg_h = 0,56 \times Pg$; ($R^2 = 0,85$; 95 % CI_b : 0,50–0,62; $p \leq 0,001$), в якому індексом «*h*» позначено показник для ураженого клапана; 95 % CI_b – 95 % довірчий інтервал кутового коефіцієнта. Згідно з результатами дослідження, у пацієнтів з НВС є достовірний ($p \leq 0,001$) зв'язок між ЗБО клапанів серця й обсіменінням ПК. Отримали таке рівняння регресії: $ЗБО_h = 0,82 \times ЗБО - 0,93$; ($R^2 = 0,82$; 95 % CI_{const} : 1,64–0,22 ($p = 0,01$); 95 % CI_b : 0,67–0,96, $p \leq 0,001$). Кореляційний аналіз ступеня обсіменіння ПК і клапанів серця

іншими представниками пародонтопатогенної мікрофлори, такими як *Pi*, *Tf*, *Td*, *Aa*, у пацієнтів з ГП продемонстрував, що за наявності НВС під час побудови регресійної моделі достовірну лінійну залежність між ними не визначено.

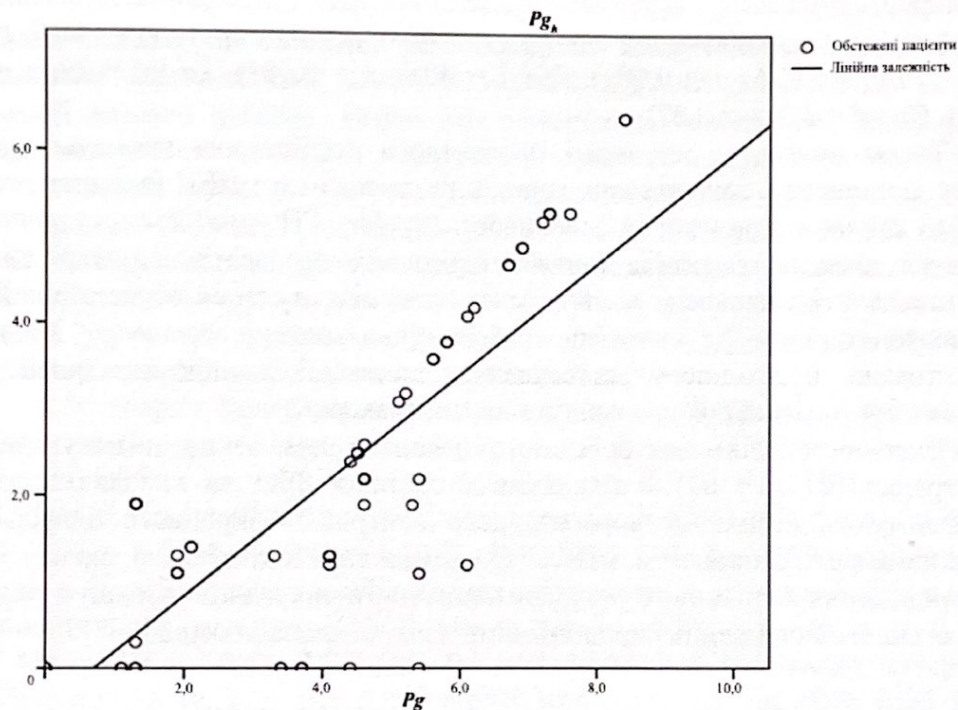


Рис. 5. Регресійна модель взаємозв'язку обсіменіння *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) пародонтальних карманів і клапанів серця (*Pgh*) у пацієнтів з генералізованим пародонтитом

На підставі даних про високий рівень кореляції ступеня обсіменіння *Pg* та ЗБО ПК і прооперованих клапанів серця в пацієнтів з НВС у комплексне лікування ГП необхідно включати системну антибактеріальну терапію.

Проводили оцінювання ефективності лікування ГП у пацієнтів з НВС. Згідно з отриманими результатами, системна антибактеріальна терапія під час проведення первинного пародонтологічного лікування зменшує ризик гематогенного поширення пародонтопатогенів на клапани серця у пацієнтів з НВС. Результати аналізу після лікування продемонстрували, що в пацієнтів гігієнічний індекс ($Me = 2,94$; IQR: 1,00–1,50) значно зменшився ($p = 0,04$) порівняно з даними до лікування ($Me = 3,9$; IQR: 0,90–1,40). Показники запального процесу в тканинах пародонта, а саме індекс ПМА, після лікування також знизився ($Me = 12,3$; IQR: 23,18–42,54) ($p = 0,01$) порівняно з показниками до лікування ($Me = 24,2$; IQR: 29,62–42,71). Редукція інфекційно – запального процесу в тканинах пародонта сприяла достовірному зниженню ($p = 0,007$) кровоточивості ясен під час зондування за індексом Мюллемана – Саксера: після лікування – $Me = 1,3$; IQR: 2,40–4,60, до лікування – $Me = 1,93$; IQR: 2,00–4,20.

Клініко – мікробіологічне оцінювання ефективності пародонтологічного лікування з використанням системної антибіотикотерапії та місцевих протимікробних препаратів пролонгованої дії проводили у пацієнтів з НВС. Результати статистичного аналізу продемонстрували достовірне зниження ступеня обсіменіння ПК пародонтопатогенною мікрофлорою після лікування для *Pg* ($\chi^2 = 40,0$; $p = 0,001$), *Aa* ($\chi^2 = 10,0$; $p = 0,002$), *Pi* ($\chi^2 = 11,6$; $p = 0,001$), *Tf* ($\chi^2 = 40,0$; $p = 0,001$), *Td* ($\chi^2 = 29,6$; $p = 0,001$), *Ca* ($\chi^2 = 3,2$; $p = 0,07$).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження виявлено дуже високу поширеність захворювань пародонта в пацієнтів з НВС (яка становить 100 %) і клініко-патогенетичні особливості перебігу ГП унаслідок регулярного вживання лікарських засобів (антибактеріальних препаратів, антиагрегантів системної дії). Встановлено лінійну залежність між ступенем обсіменіння ПК пародонтопатогеном *Pg* і ступенем обсіменіння клапанів серця ($p \leq 0,001$) й обґрунтовано необхідність застосування системної антибіотикотерапії та місцевих протимікробних препаратів з пролонгованою дією.

Високий ступінь бактеріального навантаження на організм у стадії загострення ГП ($p < 0,04$) і підвищені показники ЗБО на клапанах серця підтверджують необхідність регулярного контролю мікробного біофільму порожнини рота в пацієнтів з НВС. Системна антибактеріальна терапія під час проведення первинного пародонтологічного лікування зменшує ризик гематогенного поширення пародонтопатогенів на клапани серця.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичні основи і наукове вирішення актуальної задачі в стоматології – підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів із захворюваннями пародонта на тлі супутньої серцево-судинної патології на підставі вивчення клініко-патогенетичних механізмів розвитку інфекційно-запальних процесів у тканинах пародонта, а також результатів мікробіологічного дослідження впливу мікробіоти пародонтальних карманів і перебігу генералізованого пародонтиту на ступінь обсіменіння клапанів серця у хворих з НВС.

1. У хворих з НВС спостерігається погіршення стоматологічного статусу з віком: підвищується індекс КПВ, знижується ІГ ($\chi^2_2 = 18,3$; $p = 0,02$) і збільшується поширеність (100 %) генералізованого пародонтиту різного ступеня тяжкості. Порівняльний аналіз стоматологічного статусу пацієнтів з НВС продемонстрував, що загальне стоматологічний статус в осіб жіночої статі має гірші показники порівняно з особами чоловічої статі: КПВ ($U = 321$; $p = 0,02$), ПМА ($U = 234$; $p = 0,03$), КЗ ($U = 352$; $p = 0,01$), ПІ ($U = 222$; $p = 0,04$).

2. Встановлено клініко – патогенетичні особливості перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з НВС: зареєстровано достовірно більшу кількість ($p < 0,05$) хворих із хронічним перебігом захворювання (76 %) порівняно з пацієнтами без супутньої серцево-судинної патології (23 %), виражену кровоточивість ясен за індексом Мюллемана–Саксера (54 %) на тлі невисоких показників запалення за індексом РМА. Виявлено

складні патогенетичні механізми дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонта в пацієнтів з НВС, що характеризуються посиленням неспецифічного клітинного імунітету, реактивною відповіддю нейтрофілів і залученням нейтрофільних позаклітинних пасток.

3. Дистрофічно – запальні процеси в тканинах пародонта в пацієнтів з НВС відбуваються на тлі активації нейтрофільних позаклітинних пасток, що є механізмом неспецифічної клітинної імунної відповіді з наявністю великої кількості волокон фібрину. Результати молекулярно-генетичного дослідження продемонстрували одночасну наявність основних пародонтопатогенів у пародонтальних карманах і на поверхні видалених клапанів серця у пацієнтів з НВС: *Pg* – у 51,7 % (45) хворих, *Tf* – у 35,6 % (31), *Td* – у 26,4 % (23) хворих, *Aa* ідентифікували в 34,5 % випадків у пародонтальних карманах, але на клапанах серця він не був виявлений; *Pi* – у 4,6 % випадків, що свідчить про високий ризик гематогенного поширення основних пародонтопатогенів з подальшою їх колонізацією на поверхні клапанів серця.

4. У хворих із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту зареєстровано достовірно вищий ступінь обсіменіння пародонтальних карманів (ЗБО: $Me = 6,5$ lg; IQR: 5,7–6,9; $p = 0,001$; і *Pg*: $Me = 4,95$ lg, IQR: 3,25–5,40; $p = 0,003$) і біологічного матеріалу (ЗБО: $Me = 3,85$ lg, IQR: 3,65–4,03; $p = 0,04$; *Pg*: $Me = 1,10$ lg, IQR: 0,00–1,97; $p = 0,02$) порівняно із хворими з хронічним перебігом захворювання – ступінь обсіменіння пародонтальних карманів (ЗБО: $Me = 5,1$ lg, IQR: 4,5–5,6; $p = 0,001$; *Pg*: $Me = 2,0$ lg, IQR: 1,25–4,10 lg; $p = 0,003$) і біологічного матеріалу (ЗБО: $Me = 3,6$ lg, IQR: 3,3–3,8; $p = 0,04$; *Pg*: $Me = 1,25$ lg, IQR: 0,00–1,90; $p = 0,02$). На основі регресійного аналізу результатів мікробіологічних досліджень представлено такі рівняння: $ZBO_h = 0,82 \times ZBO - 0,93$; ($R^2 = 0,82$; 95 % CI_{const} : 1,64–0,22, $p = 0,01$; 95 % CI_b : 0,67–0,96, $p \leq 0,001$); $Pg_h = 0,56 \times Pg$; ($R^2 = 0,85$; 95 % CI_b : 0,50–0,62, $p \leq 0,001$), що математичними методами аналізу обґрунтовує необхідність застосування системно антибіотикотерапію в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

5. Застосування системної антибіотикотерапії в комбінації з місцевими протимікробними препаратами пролонгованої дії забезпечує ефективний контроль мікробного біофілму пародонтальних карманів у хворих з НВС, що підтверджено результатами клініко – мікробіологічних досліджень, а саме достовірним зниженням ступеня обсіменіння пародонтопатогенами після проведеного лікування: *Pg* ($\chi^2 = 40,0$; $p = 0,001$), *Aa* ($\chi^2 = 10,0$; $p = 0,002$), *Pi* ($\chi^2 = 11,6$; $p = 0,001$), *Tf* ($\chi^2 = 40,0$; $p = 0,001$), *Td* ($\chi^2 = 29,6$; $p = 0,001$), *Ca* ($\chi^2 = 3,2$; $p = 0,07$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Забезпечити підвищення рівня поінформованості й усвідомлення пацієнтами високої ймовірності погіршення перебігу основного захворювання – набуті ваді серця – за наявності інфекційно-запальних процесів у порожнині рота та необхідності регулярних профілактичних обстежень.

2. У комплексну діагностику генералізованого пародонтиту включити контроль мікробного біофільму для визначення наявності таких представників пародонтопатогенної мікрофлори, як *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

3. Загострення генералізованого пародонтиту, пародонтальні абсцеси у хворих з НВС підвищують ризик бактеріального навантаження на організм ($U = 59,0$; $p = 0,05$) і зумовлюють підвищення ступеня ЗБО на клапанах серця. У зв'язку з цим слід регулярно проводити підтримувальне пародонтологічне лікування із застосуванням системної антибактеріальної терапії в пацієнтів з генералізованим пародонтитом і набутою вадою серця, лікування глибоких пародонтальних карманів з використанням хлоргексидину біглюконату, а також контроль глибини пародонтальних карманів з метою профілактики трансмісії пародонтопатогенної мікрофлори до інших органів і тканин.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Витовский Р. М. Взаимосвязь патологии сердечно-сосудистой системы и заболеваний тканей пародонта / Р. М. Витовский, И. П. Мазур, М. В. Слободяник, И. В. Мартыщенко // Вісник серцево-судинної хірургії. – № 1 (вип. 30). – С. 72–78.

2. Вітовський Р. М. Поширеність пародонтопатогенної мікрофлори у пацієнтів із клапанною патологією серцево-судинної системи / Р. М. Вітовський, І. П. Мазур, М. В. Слободяник // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 2. – С. 24–30.

3. Витовский Р. М. Микробиомы пародонтальных карманов и биологического материала у пациентов с генерализованным пародонтитом и клапанной патологией сердца / Р. М. Витовский, И. П. Мазур, М. В. Слободяник // Стоматология, эстетика, инновации. – 2018. – № 2. – С. 185–201.

4. Витовский Р. М. Микробный пейзаж пародонтопатогенной микрофлоры полости рта и на клапанах сердца у пациентов с клапанной патологией сердца / Р. М. Витовский, И. П. Мазур, М. В. Слободяник // Стоматология Казахстана. – 2018 – № 1–2(14). – С. 17–23.

5. Мазур И. П. Распространенность пародонтопатогенных видов микроорганизмов у пациентов с клапанной патологией сердца / И. П. Мазур, Р. М. Витовский, М. В. Слободяник, И. В. Мартыщенко // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2018. – С. 71–75.

6. Мазур І. П. Протизапальні лікарські засоби для місцевого застосування у стоматології / І. П. Мазур, М. В. Слободяник // Современная стоматология. – 2014. – № 5. – С. 28–32.

7. Мазур И. П. Ультразвуковой скейлинг в стоматологии / И. П. Мазур, М. В. Слободяник // Дентарт. – 2015. – № 2. – С. 43–50.

8. Мазур И. П. Системные антибактериальные препараты в пародонтологии / И. П. Мазур, М. В. Слободяник // Современная

стоматологія. – 2016. – № 1. – С. 42–46.

9. Мазур І. П. Системные антибактериальные препараты в пародонтологии / І. П. Мазур, М. В. Слободяник // Современная стоматология. – 2017. – № 1. – С. 18–22.

10. Мазур І. П. Применение Periochip для местного лечения заболеваний тканей пародонта / І. П. Мазур, М. В. Слободяник // Дентаклуб. – 2017. – № 12. – С. 9–13.

11. Слободяник М. В. Clinical and pathogenetic features of periodontal diseases in patients with acquired heart defects / М. В. Слободяник // Матеріали 40-ї ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки. – К., 2017. – С. 11–12.

12. Слободяник М. В. Особливості перебігу захворювань пародонта у пацієнтів з набутими вадами серця / М. В. Слободяник // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю. – К., 2018. – С. 13–14.

13. Vitovsky R. Correction of valve lesions in surgical treatment of primary tumor heart / R. Vitovsky, I. Martyshchenko, V. Isaienko, M. Slobodyanik // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю. – К., 2018. – С. 8–9.

АНОТАЦІЯ

Слободяник М. В. Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань пародонта в пацієнтів з набутими вадами серця. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2020.

Дисертація присвячена вивченню клініко-патогенетичних особливостей перебігу генералізованого пародонтиту в пацієнтів з набутими вадами серця і визначенню видового складу та взаємозв'язку мікробіоти порожнини рота й клапанів серця.

Результати дослідження продемонстрували дуже високу поширеність генералізованого пародонтиту (100 %) у пацієнтів з набутими вадами серця.

Уживання системних антибактеріальних препаратів з метою профілактики інфекційного ендокартиту зумовило збільшення кількості хворих із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту (70 %).

Встановлено, що для визначення якісного й кількісного складу пародонтопатогенів і поширеності пародонтопатогеної анаеробної некультивованої мікрофлори доцільніше застосовувати молекулярно-генетичне дослідження за допомогою ПЛР у реальному часі.

Дистрофічно-запальні процеси в тканинах пародонта в пацієнтів з НВС відбуваються на тлі активації нейтрофільних позаклітинних пасток, що є механізмом неспецифічної клітинної імунної відповіді з наявністю великої кількості волокон фібрину.

Результати молекулярно-генетичного дослідження продемонстрували одночасну наявність основних пародонтопатогенів у пародонтальних карманах і на поверхні видалених клапанів серця у пацієнтів з НВС: *Pg* – у 51,7 % хворих (45), *Tf* – у 35,6 % (31), *Td* – у 26,4 % хворих (23), *Aa* ідентифікували в 34,5 % випадків у пародонтальних карманах, але на клапанах серця він не був виявлений; *Pi* – у 4,6 % випадків, що свідчить про високий ризик гематогенного поширення основних пародонтопатогенів з подальшою їх колонізацією на поверхні клапанів серця.

Встановлено достовірну лінійну залежність між ступенем обсіменіння *Porphyromonas gingivalis* і ЗБО пародонтальних карманів та клапанів серця ($p \leq 0,001$) у хворих з набутими вадами серця.

Застосування системної антибіотикотерапії в комбінації з місцевими протимікробними препаратами пролонгованої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту забезпечує ефективну деконтамінацію мікробного біофільму пародонтальних карманів у хворих з НВС ($p < 0,001$).

Ключові слова: генералізований пародонтит, набуті вади серця, мітральний стеноз, аортальний стеноз, ПЛР у реальному часі, пародонтопатогенна мікрофлора.

АННОТАЦИЯ

Слободяник М.В. Клинико-патогенетические особенности течения заболеваний пародонта у пациентов с приобретенными пороками сердца. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - стоматология. - Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, 2020.

Диссертация посвящена изучению клинико-патогенетических особенностей течения генерализованного пародонтита у пациентов с приобретенными пороками сердца и определению видового состава и взаимосвязи микробиоты полости рта и клапанов сердца.

Результаты исследования продемонстрировали очень высокую распространенность генерализованного пародонтита (100 %) у пациентов с приобретенными пороками сердца. Употребление системных антибактериальных препаратов с целью профилактики инфекционного эндокардита обусловило увеличение количества больных с хроническим течением генерализованного пародонтита (70 %).

Установлено, что для определения качественного и количественного состава пародонтопатогенов и распространенности анаэробной некультивируемой микрофлоры целесообразно применять молекулярно-генетическое исследование с помощью ПЦР в реальном времени.

Дистрофически-воспалительные процессы в тканях пародонта у пациентов с приобретенными пороками сердца происходят на фоне активации нейтрофильных внеклеточных ловушек, что является механизмом неспецифической клеточного иммунного ответа с наличием большого количества волокон фибрина.

Результаты молекулярно-генетического исследования продемонстрировали одновременное наличие основных пародонтопатогенов в пародонтальных карманах и на поверхности удаленных клапанов сердца у пациентов с НВС: Pg - в 51,7% больных (45), Tf - в 35,6% (31), Td - в 26,4% больных (23), Aa идентифицировали в 34,5% случаев в пародонтальных карманах, но на клапанах сердца он не был обнаружен; Pi - в 4,6% случаев, что свидетельствует о высоком риске гематогенного распространения основных пародонтопатогенов с последующей их колонизацией на поверхности клапанов сердца.

Установлено достоверную линейную зависимость между степенью обсеменения *Porphyromonas gingivalis* и ЗБО пародонтальных карманов и клапанов сердца ($p \leq 0,001$) у больных с приобретенными пороками сердца.

Применение системной антибиотикотерапии в сочетании с местными противомикробными препаратами пролонгированного действия в комплексном лечении генерализованного пародонтита обеспечивает эффективную деконтаминацию микробного биофильму пародонтальных карманов у больных с НВС ($p < 0,001$).

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, приобретенные пороки сердца, митральный стеноз, аортальный стеноз, ПЦР в реальном времени, пародонтопатогенная микрофлора.

ABSTRACT

M. V. Slobodanyk. Clinical features and pathogenesis of periodontal disease in patients with acquired valvular heart disease – published as a manuscript.

Dissertation for the Degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.22 – Dentistry. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the study of clinical features and pathogenesis of generalized periodontitis in patients with acquired valvular heart disease, as well as identification of the species composition and interactions of the oral and valvular microbiome.

The findings indicated the extremely high prevalence of generalized periodontitis (100 %) in patients with acquired valvular heart disease.

Taking systemic antibacterial drugs in order to prevent infective endocarditis has led to an increase in the number of patients with generalized chronic

periodontitis (70 %).

It was found that molecular diagnostics and genetic testing, or simply real-time PCR, is more appropriate to use for determining the qualitative and quantitative composition of periodontal pathogens and the spread of periodontal uncultured anaerobes.

The findings of molecular diagnostics and genetic testing were indicative of the coexistence of major periodontal pathogens in periodontal pockets and the surface of heart valves in patients with acquired valvular heart disease: *Pg* – in 51.7 % patients (45), *Tf* – in 35.6 % (31), *Td* – in 26.4 % patients (23), *Aa* was identified in 34.5 % of cases in periodontal pockets, though it was not detected on heart valves; *Pi* – in 4.6 % of cases, indicating a high risk of hematogenous spread of major periodontal pathogens with the following colonization of the valvular surface.

The significant contamination of the periodontal pocket by the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* predetermines a high risk of contaminating heart valves in patients with acquired valvular heart disease ($p \leq 0.001$).

The strong correlation between the extent of contamination of the periodontal pocket and valves after surgery in patients with acquired valvular heart disease was registered for the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* ($p = 0.72$; $p = 0.01$), which is indicative of a higher virulence among other species comprising the oral microbiome.

Exacerbations of generalized periodontitis in patients with acquired valvular heart disease increase the risk of bacterial load ($U = 59.0$; $p = 0.05$) and provoke an increase of total microbial contamination (TMC) on heart valves.

The effectiveness of systemic antibiotic therapy combined with long-acting topical antimicrobial agents was proved to effectively control microbial biofilms of periodontal pockets in patients with acquired valvular heart disease ($p < 0.001$).

Keywords: generalized periodontitis, acquired valvular heart disease, mitral stenosis, aortic stenosis, real-time PCR, *Porphyromonas gingivalis*, periodontopathogenic microflora.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГП	– генералізований пародонтит
ЗБО	– загальне бактеріальне обсіменіння
ІГ	– індекс гігієни
Кз	– кількість зубів
КЛСМ	– конфокальна лазерна сканувальна мікроскопія
КПВ	– сума каріозних, пломбованих та видалених зубів
КУО	– колонієутворювальні одиниці
НВС	– набуті вади серця
ПІ	– пародонтальний індекс
ПМА	– папілярно – маргінально – альвеолярний індекс
РВІ	– індекс кровоточивості за Муллеманом - Саксеру
рчПЦР	– полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі

Підписано до друку 07.10.2020
Формат 60 x 90 ¹/₁₆. Папір офсетний № 2.
Друк цифровий.
Ум. друк арк. 1,8 арк.
Тираж 100 прим. Замовлення № 743

Надруковано в міні-типографії ФОП Степенко Р.Д.
02660, м. Київ, вул. М. Приймаченко, 1/27
тел.: (044) 223-81-79, E-mail: 6724642@ukr.net, www.urb.com.ua
Державний реєстраційний номер фізичної особи - підприємця
№ 10000000800228