

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

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

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

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ М. В. Слободяник



Науковий керівник

Мазур Ірина Петрівна

доктор медичних наук, професор

Анотація

Слободяник М.В. Клініко – патогенетичні особливості перебігу захворювань тканин пародонта у пацієнтів з набутими вадами серця. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (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 у пацієнтів із набутими вадами серця і визначенню видового складу та взаємозв'язку мікробіоти порожнини рота і клапанів серця.

Актуальність напрямку зумовлена тим, що стоматологічні маніпуляції і оперативні втручання в порожнині рота є чинником ризику виникнення транзиторної бактеріємії, яка виникає внаслідок травмування слизової оболонки порожнини рота й зумовлює виникнення вторинних осередків інфекції на значній відстані від первинної ланки інфікування. В даний час тільки починають досліджувати взаємозв'язок ГП з іншими патологіями серцево – судинної системи і дані про взаємозв'язок ГП з набутими вадами серця (НВС) потребують подальшого вивчення.

Для реалізації поставленої мети та виконання визначених завдань було обстежено 147 хворих (66 чоловіків і 81 жінка) у віці від 30 до 67 років, з них 87 пацієнтів мають НВС. Основний діагноз всім пацієнтам встановлювали на базі Національного Інституту серцево – судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України.

Результати проведеного дослідження на визначення поширеності захворювань тканин пародонта продемонстрували високу поширеність генералізованого пародонтиту (100%) у пацієнтів з набутими вадами серця. У

структурі захворювань тканин пародонта серед досліджуваних хворих діагностували I ступінь ГП у 24,1% пацієнтів (21), У 70,1% пацієнтів (61) зареєстровано II ступінь тяжкості ГП, III ступінь тяжкості було встановлено у 5,8% пацієнтів (5).

Проводили визначення стоматологічного статусу у пацієнтів з НВС залежно від віку та статі. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що з віком поширеність індексу КПВ статистично значуще збільшується $\chi^2_2 = 13,1$, $p = 0,03$. Показник ІГ статистично значимо більше $\chi^2_2 = 18,3$, $p = 0,02$ в групі похилого віку. Результати дослідження визначення стоматологічного стану пацієнтів із набутими вадами серця в залежності від статі виявив, що у жінок більший відсоток захворювань тканин пародонта порівняно з чоловіками ($p > 0,05$), що може бути пов'язане з кількістю обстежених зубів.

Вивчали особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з набутими вадами серця. Результати дослідження продемонстрували, що приймання пацієнтами системних антибактеріальних препаратів з метою профілактики інфекційного ендокардиту зумовило збільшення відсотка хворих із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту (70 %). У всіх пацієнтів був зареєстрований низький рівень індивідуальної гігієни, який відповідав показнику незадовільний (індекс гігієни високий і становив $3,9 \pm 1,01$ бала). Відмічався високий рівень кровоточивості ясен під час зондування ($2,93 \pm 0,07$ бала), що пов'язано із системним застосування препаратів для зниження рівня агрегації тромбоцитів (антиагрегантів).

При аналізі характеру культивованої мікрофлори біофільму на тлі генералізованого пародонтиту встановлено, що для визначення якісного і кількісного складу пародонтопатогенної анаеробної некультивованої мікрофлори доцільніше застосовувати саме молекулярно – генетичне

дослідження за допомогою рчПЛР. З метою вивчення патогенетичних особливостей перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з НВС проведено детальний цитохімічний аналіз матеріалу із ПК пацієнта з ГП, а також було використано альтернативний метод світлового мікроскопічного аналізу – КЛСМ. 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.

При аналізі поширеності представників пародонтопатогенної мікрофлори в пародонтальних карманах і на клапанах серця у пацієнтів з набутими вадами серця звертає на себе увагу той факт, що Загальне бактеріальне обсіменіння (ЗБО) (стрето – стафілококова флора) було виявлено в усіх пацієнтів (100 %) і склало в пародонтальних карманах 5,55 Lg (5,00–5,78). Пародонтопатогенний мікроорганізм *Tannerella forsythia*(Tf) було виявлено в пародонтальних кишнях 100 % пацієнтів (87). Результати мікробіологічних досліджень продемонстрували, що найбільш висока розповсюдженість у пародонтальних карманах виявлена такими пародонтопатогенами, як *Porphyromonas gingivalis*(Pg) – у 86,7 % пацієнтів (76) і *Treponema denticola* (Td) – у 80,0% (71). Поширеність у даній виборці таких пародонтопатогенних мікроорганізмів, як *Prevotella intermedia* (Pi), у пародонтальних карманах становила 40,0 % пацієнтів (36), а *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) – 33,3 % пацієнтів (30). Застосування системної антибактеріальної терапії зумовило наявність грибової флори у вмісті пародонтальних карманів – *Candida albicans* (Ca), що була зареєстрована у 23,3 % пацієнтів (18).

Результати визначення загального бактеріального обсіменіння пародонтальних карманів і клапанів серця продемонстрували наявність у всіх пацієнтів (100 %) стафілококової та стрептококової мікрофлори. Однак загальне бактеріальне обсіменіння пародонтальних кишень (5,55 Lg (5,00–5,78)) було достовірно вище ($p < 0,001$) порівняно із загальним бактеріальним обсіменінням клапанів серця (3,7 Lg (3,3–3,9)). Результати кореляційного аналізу за допомогою критерію Спірмена виявили відсутність кореляційного взаємозв'язку ($r = 0,118$; $p = 0,533$) між загальним бактеріальним обсіменінням пародонтальних карманів і клапанів серця. Результати мікробіологічних досліджень показали в обстежуваних пацієнтів наявність кореляції основних пародонтопатогенів у пародонтальному кармані й на поверхні видалених клапанів серця. У 51,7 % (45) обстежуваних виявлено Pg як у пародонтальному кармані, так і у клапані серця. Одночасне ураження пародонтопатогеном Tf зареєстровано в 35,6% (31) обстежених, а Td – у 26,4% (23), що свідчить про високий ступінь імовірності гематогенного шляху обсіменіння клапанів серця мікробіотою порожнини рота. Пародонтопатогенний мікроорганізм Aa був виявлений у 34,5 % в пародонтальних карманах, але у клапанах цих пацієнтів він не зареєстрований. Частота ідентифікації пародонтопатогенного мікроорганізму Pi в пародонтальному кармані і на клапані серця склала 4,6 %. Грибкова флора Sa була зареєстрована у 3 – х пацієнтів (3,4 %) як у пародонтальному кармані, так і у видалених клапанах серця.

Досліджували зв'язок між мікробним обсіменінням тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит і бактеріальним ураженням видалених клапанів серця у пацієнтів з набутими вадами серця. За результатами мікробіологічних методів дослідження встановлено, що існують статистично значимі відмінності ступеня обсіменіння залежно від перебігу ГП на видалених мітральному й аортальному клапанах серця були зареєстровані для Pg і ЗБО ($p \leq 0,001$), що підтверджує високий ризик гематогенного шляху

поширення з подальшою колонізацією на поверхні клапану серця. Аналіз не продемонстрував статистично значущих відмінностей ступеня обсіменіння біологічного матеріалу залежно від перебігу ГП для таких пародонтопатогенних мікроорганізмів, як Tf, Td, Pi, Aa, що може бути зумовлено раціональним системним застосуванням антибіотиків широкого спектра дії.

Результати дослідження продемонстрували, що у пацієнтів з набутими вадами серця виявлений лінійний достовірний ($p \leq 0,001$) взаємозв'язок між обсіменінням ПК і обсіменінням видаленого клапану серця пародонтопатогенним мікроорганізмом P_g, на підставі чого в комплексне лікування генералізованого пародонтиту необхідно включати системну антибактеріальну терапію. Представлено таке рівняння : $Pg_h = 0,56 \times P_g$; ($R^2 = 0,85$; 95% CI_b: 0,50 – 0,62, $p \leq 0,001$), в якому індекс “h” відноситься до показника для клапану; 95%CI_b - 95% довірчий інтервал кутового коефіцієнта. Результати дослідження продемонстрували, що у пацієнтів з НВС був виявлений достовірний ($p \leq 0,001$) взаємозв'язок між обсіменінням клапану серця ЗВО і обсіменінням ПК. Отримали наступний вигляд рівняння регресії $ZBO_h = 0,82 \times ZBO - 0,93$; ($R^2 = 0,82$; 95% CI_{const}: 1,64 - 0,22, $p = 0,01$; 95% CI_b: 0,67 – 0,96, $p \leq 0,001$). індекс “h” відноситься до показника для клапану; 95%CI_b - 95% довірчий інтервал кутового коефіцієнта, 95% CI_{const} - 95% довірчий інтервал вільного члена. Значення коефіцієнту R: 0,80 - 0,90 підтверджують, якість лінійної моделі, яка була побудована в результаті проведення регресійного аналізу, що свідчить про тісний зв'язок між показником ступеню обсіменіння пародонтальних карманів та результатами дослідження матеріалу серцевих клапанів. Аналіз взаємозв'язку між обсіменінням ПК і клапану серця іншими представниками пародонтопатогеної мікрофлори такими як, Pi, Tf, Td, Aa у пацієнтів із ГП продемонстрував, що у пацієнтів на фоні НВС при побудові регресійної моделі не було виявлено достовірної лінійної залежності між ними.

Проводили визначення ступені взаємозв'язків між представниками пародонтопатогенної мікрофлори. Результати дослідження продемонстрували, що найбільшу ступінь взаємодій з представниками субгінгівальної мікробіоти всередині біоплівки ($p \leq 0,001$) було виявлено для пародонтопатогену Pg, що говорить про синергізм даного мікроорганізму з іншими для кращої колонізації. Виявлено зв'язки високої взаємодії між P.g – T.f ($\rho = 0,72$, $p = 0,001$), помірної тісноти P.g – T.d ($\rho = 0,44$, $p = 0,01$), між P.g – P.i ($\rho = 0,47$, $p = 0,006$).

Проводили клініко – мікробіологічне оцінювання ефективності пародонтологічного лікування із застосуванням системної антибіотикотерапії в комбінації з місцевим протимікробним препаратом пролонгованої дії у пацієнтів із набутими вадами серця. Результати статистичного аналізу продемонстрували, що у пацієнтів з НВС ступінь обсіменіння ПК пародонтопатогенними мікроорганізмами достовірно менша 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 ($\chi^2 = 3,2$, $p = 0,07$), чим до лікування.

Ключові слова: генералізований пародонтит, клапанна патологія серця, мітральний стеноз, аортальний стеноз, ПЛР у реальному часі, нейтрофільні позаклітинні пастки, *Candida albicans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*.

Abstract

M. V. Slobodianyuk Clinical Features and Pathogenesis of Periodontal Disease in Patients with Acquired Valvular Heart Disease – qualifying paper published as a manuscript.

The dissertation for a PhD degree (in Medical Science) in Dentistry (14.01.22) – 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 relevance of this area/trend is determined by the fact that dental procedures and surgery in the oral cavity are risk factors for transient bacteremia, which occurs as a result of an injury to the oral mucosa and gives rise to secondary foci of infection at a considerable distance from the primary focus. The relationship between GP and other cardiovascular diseases is currently being studied, and data on the relationship between GP and acquired valvular heart disease (AVHD) demand further investigation.

In order to achieve this objective and complete certain tasks we examined 147 patients (66 men and 81 women) aged 30-67, and 87 appeared to have AVHD. The principal diagnosis in all patients was made at the clinical site of Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine.

The findings of the study, aimed at determining the prevalence of periodontal disease, were indicative of a high prevalence of generalized periodontitis (100%) in patients with acquired valvular heart disease. The structure of periodontal disease among patients examined was involved grade I GP in 24.1%

of patients (21), grade II of GP severity was reported in 70.1% of patients (61), grade III of its severity was diagnosed in 5.8% of patients (5).

Dental health was assessed in patients with AVHD depending on age and sex. Study findings showed that with age the rise of the def/DMF index prevalence was statistically significant $\chi^2 = 13.1$, $p = 0.03$. The OHI is significantly higher $\chi^2 = 18.3$, $p = 0.02$ in the elderly group. The findings of the study, aimed at determining dental health in patients with acquired valvular heart disease depending on sex, revealed that women had a higher percentage reflecting the prevalence of periodontal disease comparing to men ($p > 0.05$), which might be related to the number of teeth examined.

Clinical features of generalized periodontitis were studied in patients with acquired valvular heart disease. Study findings showed that taking systemic antimicrobials in order to prevent infectious endocarditis led to an increase in the percentage of patients with chronic generalized periodontitis (70%). A low level of personal hygiene, considered as unsatisfactory, was reported in all patients (oral hygiene index was high and came to 3.9 ± 1.01 points). Intensively bleeding gums were reported while performing periodontal probing (2.93 ± 0.07 points) which are associated with the systemic use of drugs intended to reduce the level of platelet aggregation (antiplatelets).

When analyzing characteristics of cultured biofilm bacteria in case of generalized periodontitis it was identified that in order to determine qualitative and quantitative composition of uncultured anaerobic periodontal pathogens, it is more appropriate to use molecular diagnostics and genetic testing, or simply real-time PCR. In order to study pathogenesis of generalized periodontitis in patients AVHD, an in-depth cytochemical analysis of samples from PPs in patient with GP was conducted, and the alternative method of light microscopy – CLSM. The enhancement of innate immunity in periodontal tissues is proved by the activation of neutrophil extracellular traps, previously detected in samples from PP by means of CLSM. A great amount of fibrinogen was detected in PPs, significantly

exceeding the number of neutrophil extracellular traps and indicating complex pathogenetic mechanisms of neutrophil response: strengthening of innate immunity due to the involvement of neutrophil extracellular traps in case of infection followed by active inflammation in periodontal tissues.

When analyzing the spread of periodontal pathogens in periodontal pockets and on heart valves in patients with acquired valvular heart disease, it is noteworthy that microbial contamination was detected in all patients (100%) and came to 5.55 Lg (5.00–5.78) in periodontal pockets. The periodontal pathogen *Tannerella forsythia* (Tf) was detected in periodontal pockets in 100% of patients (87). Results of microbiological research revealed that the most commonly found periodontal pathogens in periodontal pockets are *Porphyromonas gingivalis* (Pg) - in 86.7% of patients (76) and *Treponema denticola* (Td) - in 80.0% (71). The spread of periodontal pathogens such as *Prevotella intermedia* (Pi) in this sample collection in periodontal pockets came to 40.0% of patients (36), and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) – 33.3% of patients (30). Using systemic antimicrobial therapy predetermined the persistence of microbiome in the content of periodontal pockets – *Candida albicans* (Ca), detected in 23.3% of patients (18).

The values of the total microbial count in periodontal pockets and heart valves indicated the persistence of staphylococci and streptococci in 100% of patients. However, the total microbial count in periodontal pockets (5.55 Lg (5.00–5.78)) was significantly higher ($p < 0.001$) as compared to the total microbial count on heart valves (3.7 Lg (3.3–3.9)). Based on the results of a correlation analysis, using the Spearman's rank correlation coefficient, the lack of correlation ($r = 0.118$; $p = 0.533$) was detected between the total microbial count in periodontal pockets and on heart valves. The results of microbiological research revealed the correlation of principal periodontal pathogens in periodontal pockets and on heart valves of the patients examined. In 51.7% (45) of the patients examined Pg was found both in periodontal pockets and on heart valves. A simultaneous damage

caused by the periodontal pathogen Tf was registered in 35.6% (31) of examined, while Td – in 26.4% (23), which is indicative of the high probability of hematogenous contamination of heart valves with oral microbiota. The periodontal pathogen Aa was detected in 34.5% in periodontal pockets, however it was not detected on heart valves of these patients. The frequency of identification of the periodontal pathogen Pi in periodontal pockets and on heart valves comes to 4.6%. Ca was detected in 3 patients (3.4%) both in periodontal pockets and removed heart valves.

The relationship between the microbial contamination of periodontal tissues in patients with generalized periodontitis and microbial injury to the heart valves removed in patients with acquired valvular heart disease. In accordance with microbiological methods, statistically significant differences in contamination rates depending on the course of GP, registered on removed mitral and aortic heart valves for Pg and total microbial count ($p \leq 0,001$), which proves the high risk of hematogenous way of contamination with subsequent colonization on the valve surface. The analysis was not indicative of any statistically significant differences of sample contamination rates depending on the course of GP for such periodontal pathogens as Tf, Td, Pi, Aa, potentially determined by the rational systemic use of broad-spectrum antibiotics.

Results of the study showed that a linear significant ($p \leq 0,001$) relationship between PP contamination and contamination of the removed valve by the periodontal pathogen Pg were identified, based on which systemic antimicrobial therapy should be included into combined treatment of generalized periodontitis. The following equation is presented: $Pgh = 0.56 \times Pg$; ($R^2 = 0.85$; 95% CIb: 0.50 - 0.62, $p \leq 0,001$), where the index “h” refers to the valve indicator; 95% CIb - 95% confidence interval of the angular coefficient. Results of the study showed that a significant ($p \leq 0,001$) relationship was found between the microbial contamination of the heart valve and PP contamination in patients with AVHD. The following form of the linear regression of the total microbial count was obtained: $h = 0,82 \times$

total microbial count – 0.93; ($R^2 = 0.82$; 95% CIconst: 1.64 - 0.22, $p = 0.01$; 95% CIb: 0.67 - 0.96, $p \leq 0.001$). The H index is considered as the indicator for the valve; 95% CIb - 95% confidence interval of the angular coefficient, 95% CIconst - 95% confidence interval of a constant term. The value of the R coefficient (0.80 - 0.90) prove the quality of the linear model, which was built as a result of a regression analysis conducted, which is indicative of a close relationship between contamination rates of periodontal pockets and the findings after analyzing the samples of heart valves. The analysis of relationship between the contamination of PPs and the heart valve by other periodontal pathogens such as Pi, Tf, Td, Aa in patients with GP showed that significant linear relationship between them was not detected when designing the regression model in case of AVHD.

The strength of relationship between periodontal pathogens was analyzed. Results of the study revealed that the most intensive interactions between representatives of subgingival microbiome inside the biofilm ($p \leq 0,001$) were detected for the periodontal pathogen Pg that indicates the synergy of this microorganism with others for the purpose of better colonization. Relationships of highly intensive interactions Pg – Tf ($\rho = 0.72$, $p = 0.001$) were detected , interactions of medium intensity Pg - T.d ($\rho = 0.44$, $p = 0.01$), Pg – Pi ($\rho = 0.47$, $p = 0.006$). Clinical assessment and microbiological analysis of the effectiveness of periodontal treatment using systemic antimicrobial therapy combined with long-acting topical antimicrobials in patients with acquired valvular heart disease. Results of a statistical analysis showed that contamination rates of PPs by periodontal pathogens in patients with AVHD is significantly lower after treatment focused on 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 ($\chi^2 = 3.2$, $p = 0.07$), than before treatment.

Keywords: generalized peritonitis, valvular heart disease, mitral valve stenosis, aortic valve stenosis, real-time PCR, neutrophil extracellular traps,

Candida albicans, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*.

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

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

10. Мазур И. П. Применение Periogip для местного лечения заболеваний тканей пародонта / И. 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1	
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ І СЕРЦЕВО – СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	30
1.1 Етіологія генералізованого пародонтиту і набутих вад серця	30
1.2 Роль мікробіоти порожнини рота в розвитку серцево – судинної патології	35
1.3 Гематогенний шлях поширення мікробіоти з порожнини рота в органи і тканини організму.....	38
1.4 Взаємодія мікробної флори порожнини рота з тромбоцитами крові...42	
1.5 Патогенетичні механізми взаємозв'язку мікрофлори порожнини рота і серцево – судинної патології	43
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1 Сформовані групи досліджень	47
2.2 Клінічні дослідження	50
2.3 Мікробіологічні дослідження	56
2.4 Статистичні методи дослідження	58

РОЗДІЛ 3

СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС У ПАЦІЄНТІВ З КЛАПАННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЯ	60
---	----

3.1 Стоматологічний статус у пацієнтів з клапанною патологією серця залежно від віку та статі	60
---	----

3.2 Особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з клапанною патологією серця	64
--	----

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОЇ КОЛОНІЗАЦІЇ ПАРОДОНТАЛЬНИХ КАРМАНІВ ПАЦІЄНТІВ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ НАБУТИХ ВАДАХ СЕРЦЯ.....	74
---	----

4.1 Оцінка методів діагностики, для визначення умовно – патогенної мікрофлори у пацієнтів з генералізованим пародонтитом.....	74
---	----

4.2 Поширеність представників пародонтопатогенної мікрофлори у пацієнтів з набутими вадами серця різного віку та статі	95
--	----

РОЗДІЛ 5

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ З НАБУТИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ.....	105
---	-----

5.1 Встановлення взаємозв'язків між бактеріальним ураженням тканин пародонта та бактеріальним ураженням видалених клапанів серця у пацієнтів в залежності від стадії протікання генералізованого пародонтиту	105
--	-----

5.2 Встановлення взаємозв'язків між бактеріальним ураженням тканин пародонта при генералізованому пародонтиті та бактеріальним ураженням видалених клапанів серця у пацієнтів з набутими вадами серця..... 113

5.3 Обґрунтування удосконалення схем профілактики захворювань тканин пародонта у хворих із клапанною патологією серця..... 119

РОЗДІЛ 6

УЗАГАЛЬНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ132

ВИСНОВКИ150

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ152

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ153

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ГП – генералізований пародонтит
- НВС – набуті вади серця
- КЛСМ – конфокальна лазерна скануюча мікроскопія
- АНА – Американська Асоціація серцево – судинних захворювань
- ІЕ – інфекційний ендокардит
- ЕFP – Європейська Асоціація Пародонтології
- ААР – Американська Асоціація Пародонтології
- АССЗ – атероматозні серцево – судинні захворювання
- рчПЦР – полімеразна цепна реакція в реальному часі
- SRP – ультразвуковий скейлінг і полірування поверхні кореня зуба
- TNF- α – фактор некрозу пухлини альфа
- ІL – 1 – інтерлейкін – 1
- ІL – 6 – інтерлейкін – 6
- ІL-1 β – інтерлейкін 1 β
- ІNF – інтерферон
- CRP – С – реактивний білок
- ЛПНП – ліпопротеїн низької щільності
- ЛПС – бактеріальний ліпополісахарид
- VCAM-1 – васкулярна молекула кліткова адгезія – 1
- TLR – тол-подібні рецептори
- АС – артеріальний стеноз
- АР – артеріальна регургітація
- МР – мітральна регургітація
- ТР – трикуспідальна регургітація
- ССП – серцево – судинна патологія
- КЗ – кількість зубів
- NET — neutrophil extracellular traps – неспецифічна клітинна імунна відповідь
- СП – Світлова мікроскопія

ЗБО - Загальне бактеріальне обсіменіння

ІХС – ішемічна хвороба серця

ВСТУП

Актуальність теми. В останні роки зростає тенденція до збільшення поширеності захворювань тканин пародонта серед населення, про що свідчать дані епідеміологічних досліджень [1, 7, 31]. За даними багатьох дослідників, важливу роль в етіології і патогенезі хвороб тканин пародонта відіграють мікроорганізми та продукти їх життєдіяльності в зубному нальоті, дотримання гігієнічного режиму порожнини рота, порушення якого здатні посилювати чи послаблювати патогенетичний потенціал мікроорганізмів, а також загальний стан організму людини [101, 102,]. Багато досліджень останніх років присвячуються вивченню взаємозв'язку серцево – судинної патології та захворювань тканин пародонта [37, 41, 45, 47, 49, 50, 52, 54, 55, 56, 69, 70, 79, 81].

Є численні дані які свідчать про те, що поширення ендодонтичної і пародонтологічної інфекції, а також подальший вплив на ступінь вираженості бактеріємії, безпосередньо асоційований з проведенням деяких традиційних стоматологічних процедур, таких як видалення зуба, ендодонтичне лікування, пародонтальна хірургія та видалення зубних відкладень [57, 58]. Поширення пародонтопатогенної мікрофлори може відбуватися з током крові повсюдно як наслідок порушення цілісності та підвищення проникності епітелію, так і внаслідок проведення різних стоматологічних процедур, проходячи шлях від місця колонізації в ротовій порожнині і досягаючи серця, периферичної кровоносної мережі та інших органів [8, 9, 20]. Враховуючи вищесказане, можна зробити висновок, що пародонтопатогенна мікрофлора є ключовим етіологічним фактором, який пов'язує зубощелепну систему з макроорганізмом [101, 102].

Серед робіт, присвячених вивченню стану різних органів і тканин серцево – судинної системи при розвитку запальних захворювань в ротовій порожнині, найбільше досліджень в напрямку атеросклеротичних уражень. Згідно з сучасними даними мікрофлора порожнини рота може викликати

розвиток атеросклерозу двома шляхами: прямим - бактерії через кровотік проникають в ендотелій судин, викликаючи ендотеліальну дисфункцію, запалення і атеросклероз [87] та / або опосередкованим - через стимулювання продукції медіаторів з атерогенним і прозапальним системними ефектами [102, 120, 123]. Також дослідження вказують на прямий вплив бактерій на ендотеліальні клітини кровоносних судин. Встановлено, що *P. gingivalis* виявляють здатність індукувати їх поглинання макрофагами і стимулювати утворення пінистих клітин в присутності ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) *in vitro* [65, 84, 100].

Інфікування ендотеліальних клітин бактеріями може викликати розвиток ендотеліальної дисфункції, одного з основних проявів атеросклерозу. Прояви ендотеліальної дисфункції характеризуються підвищенням прозапальних цитокінів та хемокінів (ІЛ-6, ІЛ-8 і моноцитарний хемотаксичний протеїн-1). Як показали дослідження, *P.g* може як індукувати всі вищеперелічені зміни, так і стимулювати проліферацію гладком'язових клітин, що веде до пошкодження і погіршення вазомоторної активності ендотеліальних клітин [84]. Прояв прозапальних і проатерогенних властивостей *P. gingivalis* пов'язують зі здатністю бактерій до інвазії [84].

Результати дослідження на тваринах продемонстрували, що *Pg* сприяє агрегації тромбоцитів на стінці судин [144]. Інші дослідження виявили взаємозв'язок між мікробним обсіменінням *Pg* і збільшеним рівнем показників прозапальних цитокінів ІЛ1- β , ІЛ-6, ІЛ-17А, ІЛ-18, ФНП - ϵ [123]. Разом з тим відмічались зміни на гістологічному зрізі серця цих тварин, в них діагностували інфаркт або міокардит [123].

У зв'язку з високою поширеністю захворювань тканин пародонта і патології клапанів серця серед населення, необхідні поглиблені наукові дослідження механізмів впливу стоматологічного статусу на розвиток серцево – судинної патології. Не можна виключити, що в основі цих захворювань лежать загальні причини. До них, зокрема, може бути віднесено зниження рівня імунітету. Ревматизм, що несе в своєму патогенезі значний

аутоімунний компонент, втрачає агресивність [90]. Разом з цим інфекційний початок в умовах зниженого імунітету призводить до гострих форм захворювання, свідченням цього є зростання частоти інфекційного ендокардиту [90]. В даний час методи стоматологічної реабілітації хворих, що страждають серцево-судинними захворюваннями, які перенесли протезування та реконструктивні операції на клапанах серця, а також особливості стоматологічної допомоги в ранньому післяопераційному періоді досліджуваної категорії хворих у вітчизняній і зарубіжній літературі висвітлені вкрай незначно. Адже надання стоматологічної допомоги пацієнтам, що перенесли такі операції, пов'язане з певними труднощами: прийом антикоагулянтних препаратів та антибіотикотерапія, антитромботична профілактика в післяопераційному періоді створюють складнощі в проведенні стоматологічних маніпуляцій зважаючи на високий ризик виникнення таких ускладнень, як кровотечі, поява резистентності до антибіотиків, зниження загального та місцевого імунітету, підвищення рівня транзиторної бактеріємії. Нові науково-обґрунтовані дані можуть здійснити істотний вплив на розвиток охорони здоров'я: профілактика та лікування захворювань тканин пародонта може бути заходом запобігання або зниження ризику патології серцево-судинної системи.

Вищезазначене і стало основою для планування та проведення даного дослідження.

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: *Клінічне дослідження.* Ретельно збирали анамнестичні данні: скарги хворого, перші прояви захворювання в порожнині рота, характер перебігу, чи проводилось раніше лікування, які лікарські засоби застосовувалися. Особливу увагу приділяли гігієнічному догляду за порожниною рота, які засоби застосовував пацієнт, регулярність

проведення гігієнічних заходів. Для визначення взаємозв'язку розвитку захворювань пародонта із місцевими факторами і загальними захворюваннями організму та більш ретельного їх аналізу, хворому пропонували заповнити анкети – опитувальники стоматологічного стану здоров'я (додаток А) та загального стану здоров'я (додаток Б).

Стоматологічне та пародонтологічне дослідження. Проводили стоматологічне обстеження стану порожнини рота у всіх пацієнтів, пародонтологічне з визначенням параклінічних індексів. Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за індексом Ю.А.Федорова і В.В.Володкіної. Інтенсивність запальних процесів в яснах визначали за індексом ПМА. При обстеженні стану тканин пародонта визначали наявність пародонтальних карманів, їх глибину, характер ексудату. Глибину пародонтальних карманів оцінювали в 6 точках, застосовуючи пародонтальний зонд. Вимірювали рівень рецесії та втрату клінічного прикріплення ясен. Кровоточивість ясен визначали після зондування за індексом Муллемана-Саксеру (РВІ). Результати всіх вимірювань заносили в пародонтальну карту (додаток В).

Рентгенологічне дослідження. Стан зубів, кісткової тканини альвеолярного відростка, щелеп оцінювали за допомогою ортопантомографії (ортопантомограф – PointNix Toshiba D-054SB). На ортопантомограмах визначали тип деструкції альвеолярного відростка – вертикальний, горизонтальний, змішаний. Тяжкість перебігу захворювань пародонта оцінювали за ступенем резорбції міжзубних кісткових перетинок, наявністю кісткових карманів.

Лабораторні мікробіологічні дослідження. Для останнього використовувався комерційний набір реагентів «ПародонтоСкрін», призначений для виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів порожнини рота методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (рчПЛР), а саме для виявлення специфічних фрагментів ДНК умовно-патогенних мікроорганізмів *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema*

denticola (*Td*), *Candida albicans* (*Ca*) у біологічному матеріалі людини. Для збереження клінічного матеріалу для діагностики використані пробірки з транспортним середовищем з використанням комплекту реагентів «ПРОБА-НК-ПЛЮС» або «ПРОБА-ГС-ПЛЮС». Діагностичний набір «ПародонтоСкрін» виявляв присутність відповідного мікроорганізму якісно та кількісно (десятковий логарифм Lg , які програмно розраховується за внутрішнім алгоритмом відповідно до кількості циклів Cq). За позитивний вважався результат де кількість мікроорганізмів більше 3,5 Lg .

Інтерпретація отриманих результатів проводилась відповідно до рекомендацій виробника.

При аналізі кількісних ознак перевіряли нормальність їх розподілу за допомогою одновибіркового критерію Колмогорова-Смірнова.

Кількісні значення, що мали нормальний розподіл, були представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє значення та стандартна похибка) і при їх порівнянні використовували Т-критерій Стюдента. Кількісні значення, що мали ненормальний розподіл, були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Lq – нижній кuartиль; Uq – верхній кuartиль) і при їх порівнянні використовувався критерій Манна-Уїтні. Кореляційні взаємозв'язки перевіряли за допомогою критерію ρ Спірмена. Статистично значущою вважали різницю параметрів при рівні значущості $p < 0,05$.

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* ($\rho = 0,72$; $p = 0,001$), *Pg* – *Td* ($\rho = 0,44$; $p = 0,01$), *Pg* – *Pi* ($\rho = 0,47$; $p = 0,006$).

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*

zareєстровано 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 ($Pg_n = 0,56 \times Pg$; $R^2 = 0,85$; 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. Вітовського¹. 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. Мошинець^{2*}.

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, 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-

¹ 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 Мошинець О. В. за допомогу у проведенні лабораторних досліджень.

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 «Раціональне 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 «Раціональне 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Етіологія генералізованого пародонтиту і набутих вад серця

Взаємозв'язок патологічних процесів, що розвиваються в різних органах і системах організму, залишається однією з найбільш складних і до кінця не вирішених проблем клінічної медицини. Більшість дослідників визнають тісний патогенетичний зв'язок між запальними захворюваннями пародонта і загально соматичною патологією.

Захворювання пародонта – хронічні інфекційно – запальні захворювання, які характеризуються активним запальним процесом у тканинах пародонта з подальшим руйнуванням пародонтальної зв'язки, посиленням резорбції альвеолярного відростка і міграцією сполучнотканинного епітелію уздовж поверхні зуба [10]. Провідну роль у розвитку запальних захворювань пародонта відводять мікроорганізмам. Аналіз мікрофлори зубних бляшок не дає змоги виділити один бактеріальний патогенний агент, що спричинює різні форми захворювань пародонта. Первинне ураження ясен можуть зумовлювати умовно – патогенні мікроорганізми (Гр+): аеробна і факультативно анаеробна мікрофлора (стрептококи й ентерококи, нокардії, нейсерії) [11]. Їх життєдіяльність різко змінює окисно – відновний потенціал зубної бляшки, створюючи тим самим умови для розмноження агресивних анаеробів (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus*). При цьому в зубній бляшці утворюються ендотоксини (аміак, індол, скатол, бутират, пропіонат, ліпотенова кислота), які легко проникають через епітелій ясен і спричинюють низку патологічних змін в її сполучній тканині [101]. Метаболіти бактеріальної бляшки зумовлюють міграцію ПМЯЛ. Білки бактеріальних везикул і ЛПС а також хемотоксини (форміл – пептид)

впливають на тканини і судини безпосередньо за участю тучних клітин й опосередковано – через макрофаги. Ці клітини продукують прозапальні цитокіни (IL – 1, TNF – α), MMP, ПГ E2, а також IL – 8 – хемокін, який секретується клітинами сполучного епітелію зубо – ясенної борозни. Унаслідок їх дії уражаються нервові закінчення, порушується мікроциркуляція, стимулюються процеси резорбції кісткової тканини і деструкції альвеолярного відростка.

Причиною набутих вад серця здебільшого є перенесений ендокардит як правило, ревматичної етіології. Значно рідше виникнення набутих вад серця пов'язано з атеросклерозом. Останніми роками частіше трапляються вади серця, зумовлені інфекційним ендокардитом, а також пов'язані зі змінами функції клапанного апарату на тлі ідіопатичних незапальних захворювань міокарда та іншими причинами [90].

Розрізняють :

- Недостатність мітрального клапана
- Стеноз лівого передсердно – шлуночкового отвору (мітральний стеноз)
- Недостатність аортального клапана
- Стеноз гирла аорти
- Недостатність тристулкового клапана
- Комбіновану мітрально – аортальну ваду
- Комбіновану мітрально – трикуспідальну ваду
- Поєднання мітрального стенозу з недостатністю двостулкового клапана

Ревматизм являє собою інфекційно – алергійне захворювання. Ревматична гарячка є причиною більшості випадків набутих захворювань серця у дітей і дорослих у всьому світі. Ревматизм згідно з класифікацією, дифузне сполучнотканинне захворювання, при якому запальне ушкодження спрямоване переважно проти тканин серця, суглобів і центральної нервової системи. Запальна реакція організму характеризується фібриноїдною дегенерацією колагенових волокон й основної речовини сполучної тканини.

Роль β – гемолітичного стрептокока групи А (СГА) в етіології ревматичної гарячки була підтверджена різними клінічними, епідеміологічними та імунологічними дослідженнями. Гостра інфекція, зумовлена цим мікроорганізмом – це єдина відома причина ревматичної гарячки [90]. Симптоми ураження серця можуть виникати як у гострій, так і в хронічній стадії захворювання. Вони дуже різноманітні й залежать від локалізації, характеру та вираженості ураження клапанів серця, ступеня ураження міокарда і перикарда [90].

За рідкісним винятком вроджених аномалій, мітральний стеноз (МС) що розвивається при ураженні стулок клапана і комісур є наслідком ревматичної гарячки. Близько 40 % пацієнтів з ревматичним ураженням серця мають комбінований мітральний стеноз і мітральну регургітацію, а близько чверті ізольований мітральний стеноз [43]. Підвищення тиску в лівому передсерді зумовлює збільшення тиску в легеневих капілярах, що призводить до задишки при навантаженні. Інфекція та стрес також можуть спричинювати задишку, що посилює кровотік у ділянці мітрального клапана, як наслідок, підвищується тиск у лівому передсерді. Пацієнти з МС дуже погано переносять тахікардію (фібриляція передсердь з високою частотою скорочень шлуночків може спровокувати набряк легень).

Останнім часом значно підвищилась частота інфекційного ендокардиту і пов'язаних з ним вад серця. За даними Національного Інституту серцево – судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України (2013) у разі протезування клапанів серця частка вад, спричинених інфекційним ендокардитом становить 0,1 – 2,3 % щорічно. Зростання частоти і тяжкості інфекційного ендокардиту зумовлене насамперед численними втручаннями, що супроводжуються проникненням у кровоносне русло патогенних мікробів, на тлі широкого застосування антибіотиків з виникненням стійких штамів мікроорганізмів і негативних змін в імунній системі [54].

Ішемічна хвороба серця може призводити до дисфункції сосочкових м'язів унаслідок їх ішемії зазвичай на тлі інфаркту міокарда. Унаслідок цього виникають порушення функції мітрального клапана [89].

Певну роль у виникненні набутих вад серця в похилому віці відіграє атеросклероз, який призводить до формування кальцинованого аортального стенозу [90]. Атеросклеротичний процес полягає в утворенні атеросклеротичної бляшки, яка містить різну кількість сполучнотканинного матриксу (колаген, протеоглікани, глікозаміноглікани), гладком'язові клітини, ліпопротеїни, кальцій, прозапальні клітини (переважно похідні моноцитів – макрофаги, Т – лімфоцити і тучні клітини), а також нові кровоносні судини (неоангіогенез). Етіологія і патогенез атеросклерозу повністю не вивчені. Однак домінантна парадигма дає змогу припустити, що атеросклероз може відображати хронічну запальну відповідь на пошкодження судин, викликану різноманітними чинниками, що активують або руйнують ендотелій, або сприяють інфільтрації ліпопротеїнів, їх затримці й окисненню [43].

Одним з ранніх етапів атерогенезу є активація або ушкодження/дисфункція ендотелію, яка супроводжується інфільтрацією і затримкою атерогенних ліпопротеїдів у субендотеліальному просторі судинної стінки. Факторами ризику активації або ушкодження/дисфункції ендотелію є: підвищення рівня холестерину зниження рівня холестерину ЛПВЩ; інфекційні ЛПНЩ / ЛПОНЩ агенти; оксидантний стрес, спричинений тютюно – паління, артеріальна гіпертензія, ожиріння, резистентність до інсуліну, цукровий діабет; генетичні зміни; підвищення концентрації гомоцистеїну в плазмі; дефіцит естрогенів і похилий вік. Атеросклероз, ускладнений тромбозом, призводить до розвитку гострих ішемічних синдромів (стенокардія, інфаркт міокарда та інші) і багатьох випадків раптової серцевої смерті [67].

Окрім органічних вад клапанів серця може спостерігатися відносна недостатність клапанів серця, пов'язана з розширенням фіброзного кільця

внаслідок міокардиту, ураження інших клапанів, гіпертонічної хвороби або інших причин [90].

Аналіз літературних джерел останніх років свідчить, що захворювання пародонта можуть бути пусковим механізмом у розвитку системних захворювань і погіршувати їх перебіг. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 60 % пацієнтів помирають від захворювань серцево – судинної системи (інсульт, інфаркт міокарда, патологія клапанів серця) [2].

Згідно з результатами численних досліджень існує етіопатогенетичний зв'язок генералізованого пародонтиту із серцево-судинними захворюваннями, такими як інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, інсульт, стенокардія, артеріальна гіпертензія і захворювання периферичних артерій [3]. Набуті вади серця – група захворювань, що супроводжуються порушенням будови і функцій клапанів серця і призводять до змін внутрішньо серцевого кровообігу [33].

Метааналіз досліджень, які вивчають кореляції захворювань пародонта і серцево – судинних захворювань, чітко демонструє тісний зв'язок пародонтиту й розвитку гіпертонічної хвороби: співвідношення ризиків цього захворювання, що загрожує життю пацієнтів з пародонтитом є досить високим – 16 % ($p < 0,0005$) у віці від 40 – 60 років [31]. Janket et al. виконали метааналіз дев'яти когортних досліджень, в яких генералізований пародонтит розглядався як фактор ризику розвитку серцево – судинних і цереброваскулярних захворювань. Так, 19 % обстежуваних пацієнтів з генералізованим пародонтитом мали підвищений ризик цих патологій, 44 % з них становили особи віком до 65 років [33]. У 2009 році [42] провели масштабний метааналіз наявних досліджень для вивчення зв'язку між пародонтитом і серцево – судинними захворюваннями. Результати дослідження, опублікованих у період з 1989 по 2007 рік (майже 20 років), отримано шляхом електронного та ручного пошуку із семи баз даних. Достовірно встановлено, що пацієнти з генералізованим пародонтитом

мають більший ризик розвитку серцево – судинних захворювань (34 %) порівняно з тими, у кого немає захворювань пародонта ($p < 0,0001$) [5]. Численні дослідження і дані ретроспективних спостережень, отриманих протягом останніх десятиліть, продемонстрували кореляцію між незадовільним станом порожнини рота і ризиком розвитку інфаркту міокарда й ішемічного інсульту [53].

Серцево – судинні захворювання мають багатofакторну етіологію, тісно пов'язану з особливостями способу життя і факторами ризику (ФР) – тютюнокуріння, нераціональним харчуванням, надлишковою масою тіла, артеріальною гіпертензією, віком, психосоціальними чинниками і низкою інших [90]. Факторами ризику захворювань пародонта окрім віку є чоловіча стать, цукровий діабет I та II типу, тютюнокуріння, обтяжена спадковість і стрес. Таким чином, обидві групи захворювань мають кілька ідентичних факторів ризику [90]. При цьому в дослідженнях, присвячених вивченню патогенезу зазначених станів, простежується чимало спільних патогенетичних змін, що дає змогу припустити ймовірність раннього залучення в патологічний процес тканин пародонта з високою частотою його розвитку у хворих із серцево – судинною патологією [90].

1.2 Роль мікробіоти порожнини рота в розвитку серцево-судинної патології

Ураження тканин пародонта – це взаємопов'язані інфекційні захворювання бактеріальної етіології. Провідна роль в їх розвитку належить запальним реакціям, спровокованим специфічними бактеріями зубного нальоту, які містяться в мікробній біоплівці. Біоплівка являє собою спеціалізовану бактеріальну екосистему, що забезпечує життєздатність і збільшення загальної популяції мікроорганізмів. Основні властивості біоплівки [100]: мікроорганізми об'єднані в мікроколонії; мікроколонії оточені захисним матриксом; мікроорганізми мають примітивну систему зв'язку; вони стійкі до дії антибіотиків, антибактеріальних препаратів і реакції організму хазяїна. Умови, що створюються в біоплівці справляють

позитивний вплив на існування різних видів мікроорганізмів [63]. За відсутності належної гігієни товщина зубного нальоту збільшується, в ньому накопичуються продукти життєдіяльності мікроорганізмів та буферні речовини, що заважає слині проникати всередину біоплівки і проявляти свої захисні властивості. Мікробний пейзаж може становити понад 500 видів бактерій [100]. Формування біоплівки може призвести до запалення і збільшення об'єму рідини в зубо-ясенній борозні [100]. Ця рідина забезпечує поживними речовинами бактерії і посилює ріст анаеробних грамнегативних бактерій, причетних до руйнування тканин пародонта. Деструктивний потенціал бактерій залежить, з одного боку, від відносної кількості представників цього виду (у відсотках від загальної кількості бактеріальної мікрофлори), а з іншого від факторів вірулентності. Вірулентність – це складний взаємодії процес мікроба і макроорганізму, який залежить від багатьох чинників навколишнього середовища і призводить до порушення метаболічних та фізіологічних функцій організму хазяїна. Також вірулентність, або патогенність проявляється здатністю мікроорганізму ухилятися від імунного контролю і продукувати інвазивні речовини, здатні до поширення в організмі. Інвазії бактерій у тканини передують їх адгезія (прилипання) до поверхні клітин [93,100]. Токсичними речовинами є ферменти, ендо- й екзотоксини. Екзотоксин порушує регуляцію синтезу білка в клітині. Ендотоксини здатні активувати систему комплементу і систему згортання крові, впливають на ферментативні системи організму тощо [100].

Численні дослідження забезпечили загальний огляд вірулентності факторів мікроорганізмів й описали конкретні речовини, які продукують пародонтопатогени [89, 90, 93, 100, 103, 104, 123].

Actinobacillus actinomycetemcomitans можна вважати основним збудником деструктивних процесів у тканинах пародонта [82]. Встановлено, що ця бактерія має безліч факторів вірулентності, які сприяють її виживанню в порожнині рота і дають можливість уникнути впливу неспецифічного імунного захисту [38]. Основним фактором є адгезини (пілі

та фімбрії), які забезпечують прикріплення до епітеліальних клітин, зубів та інших бактерій. [133]. Вивчили 18 штамів *A.actinomycetemcomitance* виділених у хворих з пародонтитом. З них 82 % штамів були стійкими до тетрацикліну та інших антибіотиків, широко застосовуваних при первинному пародонтологічному лікуванні. Пародонтопатоген *A.actinomycetemcomitance* продукує колагеназу, яка руйнує колаген – основний компонент позаклітинного матриксу. Токсини цієї бактерії пригнічують утворення фібробластів [33]; Найпотужнішим є лейкотоксин, який руйнує лейкоцити (ПМЯЛ) й макрофаги й у такий спосіб ухиляється від імунного контролю [21,22, 23]. Ліпополісахарид (ЛПС) *A.actinomycetemcomitans* – це ендотоксин, який стимулює макрофаги до продукування інтерлейкінів (IL - 1, IL - 1 β), фактора некрозу пухлини (TNF α), цитокінів, які беруть участь у запаленні й резорбції кісткової тканини [24].

Серед збудників захворювань пародонта *Porphyromonas gingivalis* є найбільш вивченим. Для виживання бактерії у пародонтальному кармані й отримання поживних речовин необхідні різні фактори вірулентності. Найбільш агресивну дію на макроорганізм чинить антигенний ліпополісахарид зумовлюючи продукування більшої кількості цитокінів, ніж ліпополісахаради інших пародонтопатогенів [8,9]. Так само найбільш важливим фактором є здатність *P.gingivalis* проникати в епітеліальні клітини, сполучну тканину, ендотеліальні клітини, моноцити периферичної крові за допомогою фімбрій і здатність розмножуватися там [10,11]. Своєю чергою це призводить до вивільнення цитокінів – IL – 1, IL – 6, IL – 8, TNF- α , молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1), молекули адгезії судинного ендотелію 1 – го типу (VCAM-1), а також P і E селектинів [12] . Окрім того, *Porphyromonas gingivalis* здатні рости за підвищеної температури [32] у вогнищах запалення.

Tannerella forsythia (попередня назва *Bacteroides forsythus*) продукує ліпопротеїни (BfLP), які стимулюють фібробласти до продукування великої кількості прозапальних цитокінів IL – 6 і TNF – α . Цей пародонтопатоген

було виявлено в атеросклеротичних бляшках [133]. Lee і співавтори встановили, що зараження мишей *T.forsythia* призвело до появи пінистих клітин і прискорило утворення атеросклеротичних бляшок [33].

Fusobacterium nucleatum - вид грамнегативних анаеробних неспороутворювальних веретеноподібних бактерій. Цей пародонтопатоген також може спричиняти захворювання крові, мозку, плевральної порожнини або грудної клітини, легень, печінки, суглобів, черевної порожнини, інфекції та абсцесу жіночих статевих органів [85]. *F.nucleatum* здатна виживати при рН 9,0 [98]. Також показано, що вона полегшує вторгнення *P.gingivalis* [98]. Підвиди *Fusobacterium nucleatum*: *polymorphum* і *animalis* – здатні проникати між клітинами стінок кровоносних судин переноситись з кров'ю в різні ділянки організму хазяїна й утворювати там колонії. Також колонії індукують розвиток запального процесу, що може призвести до утворення атеросклеротичних бляшок, ерозії кісток при артриті або ураження легень. Потрапляння фузобактерії цих підвидів в плаценту може спричинити смерть новородженого.

Prevotella intermedia – грамнегативний облигатний анаероб [100]. Вона може проникати і персистувати всередині ендотеліальних клітин аорти *in vitro*; при цьому, за даними досліджень, *P.intermedia* здатна до внутрішньоклітинного поділу [69]. Цей пародонтопатоген стимулює продукування прозапальних цитокінів у великій кількості й індукує експресію молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) [90]. У роботі показано вплив *P.intermedia* на MMP-2 і MMP-9 [79].

1.3 Гематогенний шлях поширення мікробіоти порожнини рота в органи і тканини організму

Стоматологічні маніпуляції супроводжуються кровоточивістю, що уможливорює проникнення мікробіоти в загальний кровотік. У зв'язку з цим стоматологічні маніпуляції та оперативні втручання є фактором ризику

розвитку транзиторної бактеріємії і, як результат – системного інфекційного захворювання.

Транзиторна бактеріємія, тобто наявність життєздатних бактерій у системному кровотоці, доволі поширене явище, що виникає внаслідок травмування слизової оболонки порожнини рота і зумовлює утворення вторинних вогнищ інфекції на значній відстані від первинного місця інфікування. У кров потрапляють ті мікроорганізми, які контамінують ушкоджену ділянку. Причиною септичного ендокардиту зазвичай є транзиторна бактеріємія. *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus viridans* (25 % хворих) після потраплення в судинне русло можуть контамінувати уражені ділянки ендокарда і призводити до розвитку інфекційного ендокардиту. У 40 % пацієнтів з ентерококовим ендокардитом в анамнезі розвитку захворюванню протягом двох останніх місяців передували зазначені стоматологічні й хірургічні втручання. Ризик бактеріємії значно підвищується за наявності інфекційних захворювань порожнини рота. У ході досліджень [23], які вивчали поширеність транзиторної бактеріємії після стоматологічних маніпуляцій, було продемонстровано, що на 15 – й хвилині від початку лікування у 44,1 % пацієнтів зареєстровано наявність патогенної мікрофлори в кров'яному руслі - *Staphylococcus aureus* (16,3%), *Staphylococcus pyogenes* (11,6%), *Streptococcus viridans* (14,0%). На 30 – й хвилині від початку стоматологічних маніпуляцій виявляли 16,2 % пацієнтів цю патогенну мікрофлору. Вища вірогідність розвитку транзиторної бактеріємії спостерігається при захворюваннях пародонта, оскільки пародонтальні кармани містять велику кількість мікрофлори. Стоматологічні маніпуляції та оперативне втручання в порожнині рота є чинником ризику транзиторної бактеріємії і як результат — системного інфекційного захворювання. В роботі Forner і співавтори [77] показали, що гематогенне поширення бактерій після ультразвукового зняття зубних відкладень (скейлінгу) було значно виражене у хворих на генералізований пародонтит порівняно з пацієнтами з гінгівітом і здоровими людьми. При

генералізованому пародонтиті ступінь бактеріємії залежить від вираженості запалення і кількості кровоточивих ділянок під час зондування пародонтальних карманів.

На підставі цього Американська асоціація серцево-судинних захворювань (АНА) рекомендує проводити антибіотикопрофілактику перед стоматологічними маніпуляціями, що супроводжуються значною кровотечею (такими як пародонтальна хірургія, скейлінг і професійна гігієна) у групах високого ризику щодо розвитку інфекційного ендокардиту. Окрім того, нині відповідно до Європейських рекомендацій з лікування інфекційного ендокардиту антибіотикопрофілактику проводять при стоматологічних маніпуляціях, пов'язаних з екстракцією зуба або процедурами на періапикальних поверхнях зубів. Однак бактеріємія спостерігається навіть за відсутності стоматологічних втручань, під час індивідуальної гігієни, особливо в пацієнтів з вираженим запаленням тканин пародонта. АНА констатує, що «пацієнтам з ризиком інфекційного ендокардиту (ІЕ) слід встановити і підтримувати задовільний стан здоров'я органів порожнини рота, щоб скоротити потенційні джерела бактеріальної дисемінації». Це зумовило практику призначення антибіотиків для профілактики ендокардиту до проведення інвазивних стоматологічних втручань. Робоча група Європейської Асоціації Пародонтології і Американської Академії Пародонтології в 2013 році опублікувала результати біологічних та епідеміологічних досліджень. Результати досліджень показали, що статистично значущі ризики для розвитку захворювань серця і судин, незалежні від встановлених серцево-судинних факторів ризику, були в осіб із захворюваннями пародонта [87].

У дослідженнях [66] було продемонстровано, що до пародонтологічного лікування частота виявлення мікроорганізмів в периферичній крові становила 7,5%. Висока забрудненість культур крові мікроорганізмами була виявлена відразу після пародонтологічного лікування 70%, через 30 хв. показники знизилися до 25%. В периферичній крові висока

поширеність була у пародонтопатогена *Porphyromonas gingivalis* – 37,5 %. Клінічні дослідження показали, що у 106 (49,4%) з 219 аналізованих пацієнтів була позитивна бактеріємія. Більш частими бактеріями були *S. viridans*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *M. micros* і види *Streptococcus* і *Actinomyces*, хоча методи ідентифікації мікробіологічних аналізів в дослідженнях були різними [2]. Існує також думка, що мікроорганізми порожнини рота і їх ендотоксини можуть травмувати ендотеліальну стінку судин. Збільшується кількість доказів того, що пародонтопатогенна мікрофлора може безпосередньо сприяти патогенезу атеросклерозу шляхом підвищення кількості прозапальних цитокінів, що потрапляють в кровотік [56].

Інші дослідження [90] показали, що *Streptococcus sanguis* і *Porphyromona gingivalis* індукують агрегацію і активацію тромбоцитів за допомогою експресії колагеноподібних білків. Агреговані білки можуть грати роль у формуванні атероми і утворення тромбу [45]. В подальших роботах ідентифікували пародонтопатогенну мікрофлору в атеромах сонних артерій людини. Після оперативного втручання (каротидної ендартеректомії) на п'ятдесяти наявних атероматозних бляшках автори за допомогою ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції) ідентифікували наявність бактеріальної 16S рДНК, специфічною для пародонтопатогенних мікроорганізмів. Тридцять відсотків зразків були позитивними для *V. Forsythus*, 26 % – для *P. gingivalis*, 18 % – для *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* і 14 % – для *P. intermedia* [28]. Ці дані узгоджуються з результатами Р. J. Ford і співавторів, які в зразках сонної артерії виявляли наявність *P. Gingivalis* в 100% обстежуваних зразків, *F. Nucleatum* – в 84 %, *T. Forsythia* – в 48 %, *Chlamydia pneumoniae* – в 30 %, *Helicobacter pylori* і *Haemophilus influenzae* – в 4 %. В експериментальній моделі на тваринах ін'єкції *P.g* зумовили кальцифікацію атеросклеротичних бляшок на стінках судин. Збільшення тривалості впливу мікроорганізму призвело до збільшення атеросклеротичних бляшок на стінках посудини і більшого звуження просвіту [37]. В іншому

експериментальному дослідженні на тваринах продемонстрували, що інфікування *P. gingivalis* призвело до збільшення кількості молекул адгезії судинних клітин 1 (VCAM – 1), рівня сироваткового ІЛ – 6 і тканинного фактора [38]. В іншому експериментальному дослідженні на кроликах було показано, що тварини з експериментально індукованим пародонтитом мали більші скупчення ліпідів в аорті порівняно з групою тварин зі здоровими тканинами пародонта ($p < 0,05$). Відзначалася позитивна кореляція між тяжкістю пародонтита і ступенем осадження ліпідів [30]. На експериментальній моделі було показано, що *P.g* у високій концентрації може індукувати апоптотичну загибель ендотеліальних клітин судин [67].

Деякі дослідження показали, що пацієнти з серцево-судинними захворюваннями мають підвищені титри антитіл до пародонтопатогенних бактерій [82, 84]

1.4 Взаємодія мікробної флори порожнини рота з тромбоцитами крові

У патогенезі генералізованого пародонтиту (ГП) істотну роль відіграють порушення мікроциркуляції, які супроводжуються підвищенням проникності стінок. У патогенезі розладів мікроциркуляції у хворих на ГП важлива роль належить порушенням в судинно – тромбоцитарному і коагуляційному ланках системи гемостазу, системи фібринолізу, реологічних властивостях крові [34].

Порушення в мікроциркуляторній ланці гемостазу обумовлені змінами процесів активації і агрегації тромбоцитів і тромборезистентності ендотелію судинної стінки. Зі збільшенням тяжкості ГП посилюється процес активації та агрегації тромбоцитів, падає антиагрегаційна, антикоагулянтна і фібринолітична здатність ендотелію судин. Атеросклероз судин також супроводжується вираженими мікроциркуляторними порушеннями, змінами антиагрегаційних, антикоагулянтних та фібринолітичних властивостей ендотелію судин.

Слід зазначити, що в даний час основна теорія виникнення сепсису – це ендотеліальна дисфункція. Важливим аспектом впливу пародонтопатогенних бактерій на кровоносні судини є їх здатність реагувати і взаємодіяти з тромбоцитами крові. У той час як основна роль тромбоцитів – це гемостаз, вони також відіграють певну роль в імунній відповіді на інфекцію [56]. У дослідженнях встановлено, що багато видів *Streptococci*, особливо *S. viridans*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. mutans* і *S. mitis*, здатні індукувати адгезію і агрегацію тромбоцитів *in vitro* [97,100], що може призводити до подальшого формування тромбоемболій судин. Показано, що везикули *P. Gingivalis* індукують агрегацію тромбоцитів [57]. Везикули – це відростки зовнішньої мембрани, що містять багато факторів вірулентності – таких, як гемаглютиніни, протеази і ліпополісахариди [30]. передбачається, що за допомогою фімбрій (джгутиків) бактерія *P.g* може зачепитися за тромбоцит, і тоді поверхнево експресуються білки везикул (капсули, містять багато хвороботворних чинників) взаємодіють з рецепторами тромбоцитів, що викликає їх подальшу агрегацію [45]. У дослідженнях було продемонстровано, що за допомогою фімбрій *in vitro* *P.g* вторгається також в епітеліальні клітини пародонтального карману і ендотеліальні клітини, що вистилають стінку аорти [3]. У публікаціях показано, що *P. gingivalis* викликає агрегацію тромбоцитів через тол-подібні рецептори (ТЛР – 2) [44]. Агрегаційна здатність тромбоцитів *P. gingivalis* була продемонстрована на моделі тварин. Штучно створений штам *P. gingivalis*, що має фімбрії, був потужним активатором тромбоцитів у мишей, а мутант DPG3, що не має фімбрій, був неефективний при індукуванні агрегації [52].

1.5 Патогенетичні механізми взаємозв'язку мікрофлори порожнини рота і серцево-судинної патології

Численні літературні дані дають підставу думати, що запальний процес в пародонті може бути однією з причин розвитку іншої, проте не менш поширеною патології – атеросклерозу. Патогенез атеросклерозу складний. За сучасними уявленнями в основі виникнення атеросклерозу

лежить взаємодія багатьох патогенетичних факторів, що веде в кінцевому рахунку до утворення фіброзної бляшки (неускладненої і ускладненої). Першою ланкою цього процесу є пошкодження ендотелію і виникнення ендотеліальної дисфункції, що супроводжується підвищенням проникності цього бар'єру.

Деякі дослідники приходять до висновку про патогенетичний зв'язок генералізованого пародонтиту і атеросклерозу з ураженням аорти, коронарних артерій, периферичних судин. На думку ряду авторів, цитокіни (IL – 6, TNF – α , IL – 1) та інші медіатори запалення, які продукуються клітинами-респондерами, звільняються при пародонтиті та володіють здатністю стимулювати гепатоцити для виробництва С-реактивного білка (СРБ). С – реактивний білок є одним з доведених біохімічних маркерів вираженою атеросклеротичної ендотеліальної дисфункції [67,77].

Для перевірки цієї гіпотези проведено ряд експериментальних і клінічних досліджень. Результати досліджень. [10] показали, що пацієнти із захворюванням тканин пародонту мають достовірно вищі показники СРБ у порівнянні з пацієнтами зі здоровими тканинами пародонта ($p < 0,05$). Результати досліджень [49] показали, що генералізований пародонтит значно пов'язаний з підвищеними рівнями СРБ. Група пацієнтів з генералізованим пародонтитом мала значно підвищений рівень СРБ (3,72 мг / л) в порівнянні з групою пацієнтів з діагнозом локалізований пародонтит (2,57 мг / л) і контрольною групою (1,54 мг / л) [49]. Крім того, у пацієнтів з пародонтитом підвищений рівень СРБ в сироватці асоціюється з високим рівнем інфікування пародонтопатогенними мікроорганізмами [46]. У дослідженнях автори побачили взаємозв'язок між високим рівнем титру в сироватці крові до мікроорганізму *P.g* і високим рівнем показників СРБ [48]. Навпаки, титр *A. actinomycetemcomitans* не був пов'язаний з високими рівнями СРБ. Аналогічні результати для *P.g* спостерігалися також в дослідженнях [49]. Ці дані привернули значну увагу, оскільки вони демонструють зв'язок хвороби тканин пародонта і підвищеного рівня СРБ. інші дослідження

показали, що пародонтологічне лікування може значно знизити рівень СРБ в сироватці в крові [15]. Щоб підтримати цю концепцію, автори провели дослідження, в якому вони спостерігали зниження сироваткового рівня СРБ після завершення пародонтологічного лікування[86]. Автори прийшли до висновку, що контроль пародонтиту може бути досягнутий за допомогою нехірургічного пародонтологічного лікування, що значно знижує рівень медіаторів і маркерів гострої іммуно – запальної відповіді. Оскільки СРБ є гострий фазовий білок, коли усувається пародонтопатогенна мікрофлора, яка запустила іммуно – запальну реакцію, рівень СРБ знижується [43].

У зарубіжній літературі наведена й імунологічна гіпотеза взаємозв'язку хронічної інфекції при пародонтиті із серцево-судинними та нейроваскулярними захворюваннями. При генералізованому пародонтиті відбувається аутоімунна реакція проти антигенів бактерій. Унаслідок цього наростає титр специфічних IgA-антитіл проти пародонтопатогенних мікроорганізмів, що може підвищувати ризик аутоімунних реакцій в ендотелію судин.

Таким чином, слід зазначити, що існують невирішені питання про взаємозв'язок генералізованого пародонтиту з набутими вадами серця. З доказової медицини відомі факти впливу генералізованого пародонтиту на ішемічну хворобу серця (ІХС) шляхом іммуно – запальної відповіді на дію ендотоксинів пародонтопатогенної мікрофлори. Дані про вплив пародонтопатогенної мікрофлори на клапанну патологію в літературі відсутні, що може бути пов'язано з відсутністю на той час достатньої матеріально – технічної бази для цих досліджень. Тому питання впливу пародонтопатогенної мікрофлори на інші патології серцево – судинної системи залишається актуальним і потребує подальшого визначення.

Основні положення розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. І.П. Мазур, М.В. Слободяник / Протизапальні лікарські засоби для місцевого застосування у стоматології // Современная стоматология. – 2014. - № 5. – С. 28 – 32
2. И.П. Мазур, М.В. Слободяник / Системные антибактериальные препараты в пародонтологии // Современная стоматология. – 2016. - №1. – С. 42 – 46
3. И.П.Мазур, М.В.Слободяник / Применение Ретіосір для местного лечения заболеваний тканей пародонта // Дентаклуб. – 2017. - №12. – С. 9 – 13
4. Витовский Р.М., Мазур И.П., Слободяник М.В., Мартыщенко И.В. / Взаимосвязь патологии сердечно – сосудистой системы и заболеваний тканей пародонта // Вісник серцево – судинної хірургії. – 2018. - №1. – С. 72 – 78
5. Слободяник М.В. / Клініко – патогенетичні особливості перебігу захворювань тканин пародонта у пацієнтів з набутими вадами серця // 40 – а ювілейна науково – практична конференція з міжнародною участю молодих вчених НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2017. – с.26 – 27.
6. Слободяник М.В. / Особливості перебігу захворювань пародонта у пацієнтів з набутими вадами серця/ науково - практична конференція з міжнародною участю. Збірник тез. – 2018. – с. 12 – 13.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота є ретроспективним, комплексним дослідженням, виконана в дизайні випадок – контроль. Дослідження включає в себе два етапи для визначення поставленої мети. Перший етап включав визначення розповсюдженості захворювань тканин пародонта серед пацієнтів з клапанною патологією серця з використанням клінічних, рентгенологічних, статистичних методів. На другому етапі було визначення наявності пародонтопатогенної мікрофлори за результатами клініко-мікробіологічних досліджень в пародонтальних карманах (ПК) та на клапанах серця у пацієнтів з набутими вадами серця, які потребують хірургічного лікування (протезування клапана серця). Відбір хворих проводили в порядку їх звертання за хірургічною допомогою в стаціонар.

Програма клінічного дослідження відповідає вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством і чинним нормативно – правовим актом України: Постанови КМУ від 09.11.2004 р № 1497, наказом МОЗ України від 03.08.2012 р № 616 «Про затвердження правил проведення клінічних досліджень медичної техніки та виробів медичного призначення та типового положення про комісію з питань етики » та Державної служби України з лікарських засобів, Наказом МОЗ України № 690 від 23.09.09 р зі змінами та доповненнями, внесеними Наказом МОЗ № 5 23 з 12 липня 2012 р.

2.1. Сформовані групи досліджень

Для визначення структури захворювань тканин пародонта в залежності від статі пацієнтів було розподілено на жінок та чоловіків. Для верифікації віку використовували вікову класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я, відповідно до якої особи молодого віку – з 25

до 44 років, середнього віку – 45–59 років, похилого віку – 60–74 років, старечого віку 75–89 років та довгожителі від 90 років.

Для залучення пацієнтів у дослідження для визначення поширеності захворювань тканин пародонта у пацієнтів з клапанною патологією серця були визначені наступні критерії включення пацієнтів у дослідження та їх виключення:

1. Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- чоловіки та жінки;
- вік від 18 до 74 років;
- діагноз генералізований пародонтит I-II-III ступеню тяжкості;
- інформована згода пацієнта на участь в дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватного співробітництва в процесі дослідження;

2. Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

- вагітні жінки;
- значне погіршення загального стану в період дослідження;
- недотримання пацієнтом рекомендацій щодо лікування;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Кожен випадок вибування пацієнта із дослідження був відмічений в звіті з вказанням причини, з якої пацієнт був виключений з дослідження.

У відповідності з поставленими завданнями дослідження і критеріями виключення з дослідження пацієнти були розділені на 2 групи:

I (основна) група - 87 пацієнтів (39 чоловіків і 48 жінок) з генералізованим пародонтитом на тлі серцево – судинною патологією, а саме мітральну та аортальну недостатність внаслідок клапанної патології серця. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в Національному інституті

серцево-судинної хірургії ім. Н.М. Амосова та потребували хірургічного втручання – протезування клапану серця. Середній вік пацієнтів склав $42,87 \pm 11,57$ (M \pm SD).

II (контрольна) група - 60 пацієнтів (27 чоловіків і 33 жінок), які мали діагноз генералізований пародонти і проходили лікування на кафедрі Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика без супутньої патології зі сторони серцево – судинної системи (ССС). Середній вік пацієнтів склав $45,17 \pm 8,47$ (M \pm SD).

Для встановлення взаємозв'язку між бактеріальним ураженням тканин пародонта та бактеріальним ураженням виделених клапанів серця у пацієнтів із генералізованим пародонтитом в залежності від стадії захворювання основну групу було розподілено на 2 групи:

- 1) пацієнти з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту;
- 2) пацієнти із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту.

З метою оцінки впливу стоматологічного лікування ГП з пацієнтів I групи було відібрано 20 пацієнтів із ГП, яким проводилось первинне пародонтологічне лікування з системним застосуванням антибактеріальної терапії.

Всі пацієнти основної групи були обстежені кардіологами. Для встановлення діагнозу всім пацієнтам на базі Національного Інституту серцево – судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України проводили клінічні обстеження і кількісну оцінку тяжкості регургітації згідно протоколу [22].

Лабораторні дослідження включали : загальний аналіз крові і сечі, біохімічні дослідження звертання крові, визначення групи крові, резус – фактора, реакції Вісермана, аналізи на гепатит В і С, аналізи на ВІЛ (при письмовій згоді пацієнта) [22, 23].

Всі пацієнти перед обстеженням проходили лікування згідно клінічного протоколу надання медичної допомоги пацієнтам з набутими вадами серця наказу МОЗ України № 362 від 19.07.2005 р.

2.2. Методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань проведені клінічні, стоматологічні, пародонтологічні, рентгенологічні та статистичні дослідження.

1. *Клінічне дослідження.* Збирали анамнез загального стану пацієнтів : скарги хворого, реєстрували наявність супутньої патології, вживання пацієнтами системних антибактеріальних препаратів. Реєстрували чи палить пацієнт, збирали дані про особливості догляду за порожниною рота пацієнтів.

2. *Стоматологічне дослідження з визначенням параклінічних індексів.* Стоматологічне обстеження по протоколу включало оцінювання інтенсивності карієсу постійних зубів (КПВ). Індекс визначається за формулою $КПВ (з) = К + П + В$. Оцінку активності каріозних уражень проводили згідно рекомендацій ВООЗ (Таб. 2.2.1) [21].

1. Критерії включення в дослідження К:

- зуб із карієсом та його ускладненнями;
- зуб із тимчасовою пломбою;
- зуб із постійною пломбою і карієсом (вторинним).

2. Критерії виключення із дослідження К:

- глибока інтактна фігура ;
- Некаріозні ураження.

3. Критерії включення в дослідження П:

- Зуб, що має одну або декілька постійних пломб;
- Зуб з коронкою через каріозний процес.

4. Критерії виключення із дослідження П:

- Зуби, які покриті герметиком;
- Зуби з коронками через окклюзійні травми.

5. Критерії включення в дослідження В:

- Зуб видалений через карієс і його ускладнення ;
- Зуб видалений через його рухомість.

6. Критерії виключення із дослідження В:

- Зуби видалені через ортодонтичне лікування.

Таблиця 2.2.1

Оцінка активності каріозних уражень

Вік	Активність карієсу при різних значеннях КПВ			
	низька	середня	висока	Дуже висока
30	1 – 4	5 – 9	10 – 18	>19
50	1 – 7	8 – 15	16 – 30	>31
60	1 – 8	9 – 18	19	Не визначається

З метою визначення гігієнічного індексу ми використовували спрощений індекс оральної гігієни ОНІ – S (Greene and Vermillion, 1964) (Таб.2.2.2.). Оцінювали площу покриту нальтом / зубним каменем з вестибулярної сторони 16, 26, 11, 31 зубів. З орального боку оцінювали площу покриту нальтом / зубним каменем 36 і 46 зуба. При відсутності перших молярів в розрахунок брались значення другого моляра аюо третього моляра. Привідсутності центральних різців, використовуються

значення зареєстровані на других центральних різцях. Отриману суму індексів ділили на кількість обстежених зубів [21].

1. Критерії оцінювання зубного нальоту:

- 0 – відсутність зубного нальоту;
- 1 – зубний наліт вкриває до 1/3 поверхні зуба;
- 2 – зубний наліт вкриває від 1/3 до 2/3;
- 3 – зубний наліт вкриває більше 2/3 поверхні зуба.

2. Критерії оцінювання зубного каменю:

- 0 – відсутність зубного каменю;
- 1 – зубний камінь вкриває до 1/3 поверхні зуба;
- 2 – зубний камінь вкриває від 1/3 до 2/3;
- 3 – зубний камінь вкриває більше 2/3 поверхні зуба.

Таблиця 2.2.2.

Оцінка індексу гігієни

Значення	Оцінка індексу	Оцінка гігієни
0 – 0,6	Низький	Хороша
0,7 – 1,6	Середній	Задовільна
1,7 – 2,5	Високий	Незадовільна
2,6	Дуже високий	Погана

Оцінку запальних процесів в тканинах пародонта проводили за допомогою папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (ПМА) запропонованого Masser і модифікованого Parma у 1960 р (Таб.2.2.3). Суму отриманих індексів ділили на кількість обстежених зубів [21].

1. Критерії оцінювання :

- 0 – запалення відсутнє ;

- Запалення ясенного сосочка (П);
- Запалення ясенного (маргінального) краю (М);
- Запалення альвеолярної частини ясен (А).

Суму отриманих індексів ділили на кількість обстежених зубів [21].

Таблиця 2.2.3.

Оцінка індексу ПМА

Значення	Оцінка індексу
до 20 %	легкий ступінь тяжкості гінгівіту
25-50 %	середній ступінь тяжкості гінгівіту
>51%	тяжкий ступінь тяжкості гінгівіту

Для визначення стану тканин пародонта навколо зуба використовували Пародонтальний індекс (ПІ) запропонований Russel у 1956 р. Брали до уваги ступінь запалення, глибину ясенної кишені, рухомість зубів (Таб.2.2.4). Суму балів біля всіх зубів ділили на кількість обстежених зубів [21].

1. Критерії оцінювання :

- 0 - запалення ясен немає ;
- 1 – запалення не оточує зуб циркулярно;
- 2 – запалення оточує весь зуб, але без порушення цілісності зубоепітеліального прикріплення;
- 4 – наявність початкового ступеня резорбції верхівок між коміркових перегородок;
- 6 – утворення пародонтального карману, який не досягає коміркового гребню, зуб нерухомий;
- 8 – виражена деструкція тканин пародонта, жувальна функція тканин пародонта порушена, зуб рухливий, може бути зміщений.

Оцінка індексу ПІ

Значення (бали)	Ступінь захворювання
0 – 0,1	норма
0,2 – 3,0	гінгівіт
3,1 – 8,0	пародонтит

Для визначення кровоточивості ясен використовували індекс за Муллеманом - Саксеру (ПБІ) запропонований 1977 році. Суму індексів всіх квадрантів ділили на 4 [21].

1. Критерії оцінювання :

- 0 – кровоточивість відсутня;
- 1 – відмічається точково кровоточивість;
- 2 – лінійно-точкова кровотеча по краю вершини сосочка;
- 3 – кров заповнює міжзубний трикутник;
- 4 – спонтанна кровотеча, що виникає негайно після зондування в міжзубному проміжку.

Для уточнення діагнозу захворювань тканин пародонта використовували класифікацію запропоновану М. Ф. Данилевським (1994р.), яка з 1998 року прийнята в Україні діючою [21].

Класифікація захворювань пародонта

I. Запальні захворювання

1. Папіліт, гінгівіт:

- Перебіг : хронічний, гострий;
- Поширеність : обмежений, дифузний;

2. Локалізований пародонтит:

- Перебіг : хронічний, гострий;
- Поширеність : обмежений;

II. Дистрофічно – запальні захворювання

1. Генералізований пародонтит:

- Перебіг : хронічний, загострений, ремісія;
- Поширеність : дифузне ураження;
- Ступінь розвитку: початкова, I, II, III;

2. Пародонтоз :

- Перебіг : хронічний;
- Поширеність : дифузне ураження;
- Ступінь розвитку: початкова, I, II, III;

Результати всіх вимірювань заносили в пародонтальну карту (додаток В).

3. *Рентгенографічне обстеження хворих.* Обстеження всієї зубо – щелепної системи (верхня щелепа, нижня щелепа, пазухи, СНЩС) проводили за допомогою ортопантомографа.

1. Критерії оцінювання :

- Кортикальна пластинка;
- Міжкоміркові перегородки;
- Періодонтальна щілина;
- Щільність губчастої речовини кістки.

4. *Лабораторні мікробіологічні дослідження.* З метою дослідження характеру культивованої мікрофлори біоплівки на фоні ГП застосовували класичний мікробіологічний аналіз. Зокрема, класичним мікробіологічним методом було виявлено загальний спектр культивованої умовно-патогенної флори. Для цього патологічний матеріал відбирався з дотриманням умов асептики на одноразові транспортні системи з середовищем AMIES та протягом 2 годин доставлявся в баклабораторію. При дослідженні проводилось визначення видового та кількісного (колонієутворюючі одиниці

в 1 мл вмісту, КУО/мл) складу мікрофлори. Для виділення чистих культур використовувались поживні середовища виробництва HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Індія): кров'яний агар (вибагливі мікроорганізми), жовточно-соляний агар (стафілококи), агар Ендо (*Enterobacterales* та інші грам-негативні бактерії), селективний ХайХром агар (гриби роду *Candida*), кров'яно-телуритовий агар (коринебактерії), шоколадний агар (*Haemophilus* spp.), ентерококагар (ентерококи), лактобакагар (*Lactobacillus* spp.). Ідентифікація мікроорганізмів проводилась за морфологічними, культуральними та біохімічними ознаками з використанням наборів КАНДИДА-Скрин, КАНДИДА-тест-21 (Erba LACHEMA, Чехія), HiAssorted Набір для біохімічної ідентифікації грамнегативних бактерій, Набір для біохімічної ідентифікації неферментуючих бактерій (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Індія).

Пряме мікроскопічне дослідження цитологічного зразку з дентального карману проводили шляхом стандартного забарвлення за Грамом цитологічного препарату для виявлення Грам-позитивних та Грам-негативних мікроорганізмів та дослідження такого зразку шляхом світлопольної мікроскопії (СП) на мікроскопі Leica DM 2500 або забарвленням зразку флуоресцентними барвниками, специфічними для ДНК – SYBR green (Invitrogen, USA) і бромістим етидієм та експериментальним барвником для позаклітинної ДНК (eDNA stain), та барвником, специфічним до хітину та полісахаридів – калькофлуор вайт (Sigma Aldrich). Такі зразки досліджували конфокальною лазерною скануючою мікроскопією (КЛСМ) на мікроскопі Leica TCS SPE на базі інвертованого мікроскопу DMi8 (Leica Microsystems).

Молекулярно-генетичний підхід було застосовано для визначення некультивованої анаеробної мікрофлори в пародонтальних карманах і в біологічному матеріалі (видалений клапан серця). Зокрема, визначали загальний вміст бактеріальної мікрофлори (ЗБО) у зразку та присутність пародонтопатогенної мікрофлори, а саме: *Tannerella forsythus* (*Bacteroides*

forsythus), *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* і *Treponema denticola*, а також наявність грибкового обсіменіння (*Candida albicans*). Метод заснований на багаторазовому виборчому копіюванні певної ділянки нуклеїнової кислоти ДНК за допомогою ферментів в штучних умовах (*in vitro*). При цьому відбувається копіювання тільки тієї ділянки, яка задовольняє заданим умовам, і тільки в тому випадку, якщо він присутній в досліджуваному зразку. Для вивчення мікробного пейзажу використовували тестову систему «Стоматофлор» (реєстраційне посвідчення в Україні № 12407/2013 від 15.02.2013). Набір реагентів «Стоматофлор» включає: суміш для ПЛР-ампліфікації, специфічну для всіх бактерій, що дозволяє визначати загальну бактеріальну масу; суміші, специфічні для мікроорганізмів і суміш для ампліфікації геномної ДНК людини (контроль взяття клінічного матеріалу (КВМ); внутрішній контрольний зразок (ВК), призначений для оцінки ефективності протікання полімеразної ланцюгової реакції. КВМ використовується для виключення помилок преаналітичного етапу.

Забір матеріалу в пародонтальних карманах. Для визначення мікрофлори було зібрано 30 зразків вмісту пародонтальних карманів (5 мм і більше). Забір матеріалу проводили за допомогою одноразового стерильного паперового піна, після чого він містився в герметично закриту пластикову пробірку об'ємом 1,5 мл «Еппендорф». По одному піну в кожній пробірці. Матеріал доставляли в лабораторію протягом 6 годин.

Забір матеріалу клапанів серця. Забір матеріалу клапанів серця (20 мітральних, 10 аортальних клапанів) проводився під час оперативного втручання, що включало заміну клапану серця з дотриманням всіх правил асептики. Матеріал брався в одноразові стерильні контейнери, з розрахунку «один клапан - один контейнер» для запобігання контамінації. Якщо час від моменту забору до доставки матеріалу становило більше 2 годин, то він зберігався в холодильнику при температурі $6 \pm 2^\circ\text{C}$. Транспортне середовище не використовувалось. Такий метод був використаний для того, щоб

виключити додаткове (навіть мінімальне) розведення матеріалу при проведенні дослідження. Кожна пробірка була промаркована відповідним чином і супроводжувалась направленням із зазначенням необхідних даних.

Клапани серця подрібнювали на більш дрібні фрагменти за допомогою стерильних ножиць і пінцета, при цьому для кожного нового зразка бралися окремі набори інструментів. Далі подрібнені зразки заливали 1,0 мл стерильного 0,9% розчину натрію хлориду (фізіологічний розчин) з використанням стерильних одноразових наконечників з аерозольним фільтром, рекомендованих до застосування в цій методиці. Пробірки залишалися на 20 хвилин при кімнатній температурі для екстракції мікробної маси в розчин. Через кожні 5 хвилин пробірки струшували протягом 10-15 секунд на вортексі для поліпшення екстракції. Після закінчення екстракції пробірки центрифугували на вортексі при 1000 об/хв. протягом 30 секунд для осадження крапель. Отриманий екстракт в обсязі 100 мкл вносився в окрему промарковану відповідним чином пробірку типу «Еппендорф». У пробірки з екстрактом вносили по 300 мкл лізуючого розчину і далі виділяли нуклеїнові кислоти згідно з інструкцією із застосування комплекту реагентів «Проба-НК». Отримані препарати нуклеїнових кислот передавали через передавальне вікно в ампліфікаційну, де проводили ампліфікацію згідно з інструкцією для набору реагентів для виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів порожнини рота методом ПЛР в режимі реального часу. Після проходження ампліфікації за показником індикаторного циклу програмно розраховували кількість кожного з мікроорганізмів (десятковий логарифм концентрації (Lg)). Отримані значення дозволяють оцінити ступінь вираженості пародонтиту (в матеріалі з пародонтальних карманів) або просто наявність будь-яких парадонтопатогенів (в клапанах серця). Інтерпретація отриманих результатів проводилась відповідно до рекомендацій виробника (таб. 2.2.5).

Таблиця 2.2.5

Кількість мікроорганізмів в біотопі пародонтального карману (Lg ГЕ/зразок)

№	Назва мікроорганізму	Норма	Ступінь пародонтиту	
			I/ II	III
1.	Загальна бактеріальна маса	<6,5	≥6,5	>7,5
2.	Actinobacillus actinomycetemcomitans	<4,0	≥4,0	>5,0
3.	Porphyromonas gingivalis	<5,0	≥5,0	>6,0
4.	Prevotella intermedia	<4,5	≥4,5	>6,0
5.	Tannerella forsythensis (Bacteroides forsythus)	<5,0	≥5,0	>5,5
6.	Treponema denticola	<3,5	≥3,5	>5,0
7.	Candida albicans	<4,5	≥4,5	>6,0

5) *Статистичні методи дослідження.* Для проведення статистичного аналізу використано пакет програм для Microsoft Excel, 2000 і комп'ютерну статистичну програму IBM SPSS Statistics 19 зі збереженням вихідних документів у форматі *.doc, *.xls. Програмне забезпечення з відкритим вихідним кодом і його використання регламентується ліцензією GPL (General Public License).

Оцінювались як якісні показники (наявність чи відсутність), так і кількісні (вік пацієнта, морфологічні тощо).

Для представлення результатів, які мали нормальний розподіл, використовували середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Використовували дисперсійний аналіз за Т – тест Стьюдентом, непараметричний тест за Манна – Уїтні.

РОЗДІЛ 3

СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС У ПАЦІЄНТІВ З НАБУТИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

3.1. Стоматологічний статус у пацієнтів з набутими вадами серця залежно від віку та статі

У дослідженні взяли участь 87 осіб з серцево – судинною патологією, а саме мітральна та аортальна недостатність внаслідок клапанної патології серця. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. Н.М. Амосова та потребували хірургічного втручання – протезування клапану серця. З них діагноз мітральна недостатність серця 34 хворих (39,1%), аортальна недостатність 33 хворих (37,9%), комбіновані пороки 20 (23,0%). За даними історії хвороб з них 44 (50,6%) пацієнта мали гіпертонічну хворобу. У 65 (75,7%) пацієнтів була дісліпідемія, 24 (27,6%) курили, 17 (19,5%) мали цукровий діабет.

Результати аналізу розподілу пацієнтів за віком і статтю свідчив, що більшу частину становили пацієнти молодого віку за класифікацією ВООЗ 43 (49,4%), у гендерному аспекті переважають жінки 48 (55,2%) (таб.3.1.).

Таблиця 3.1

Розподіл за віком і статтю

Стать	Вік						Усього	
	до 45 років		45-60 років		більше 60 років			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Жінки	20	23,0	21	24,1	7	8,0	48	55,2
Чоловіки	23	26,4	16	18,4			39	44,8

Результати аналізу клінічних та рентгенологічних методів дослідження продемонстрували, що у всіх хворих (100 %) наявні захворювання тканин пародонта. У структурі захворювань тканин пародонта серед досліджуваних хворих діагностували I ступінь ГП (24,1%) у 21 пацієнта. У 61 пацієнта зареєстровано II ступінь тяжкості ГП (70,1%). III ступінь тяжкості було встановлено у 5 пацієнтів (5,8%). (рис. 3.1)

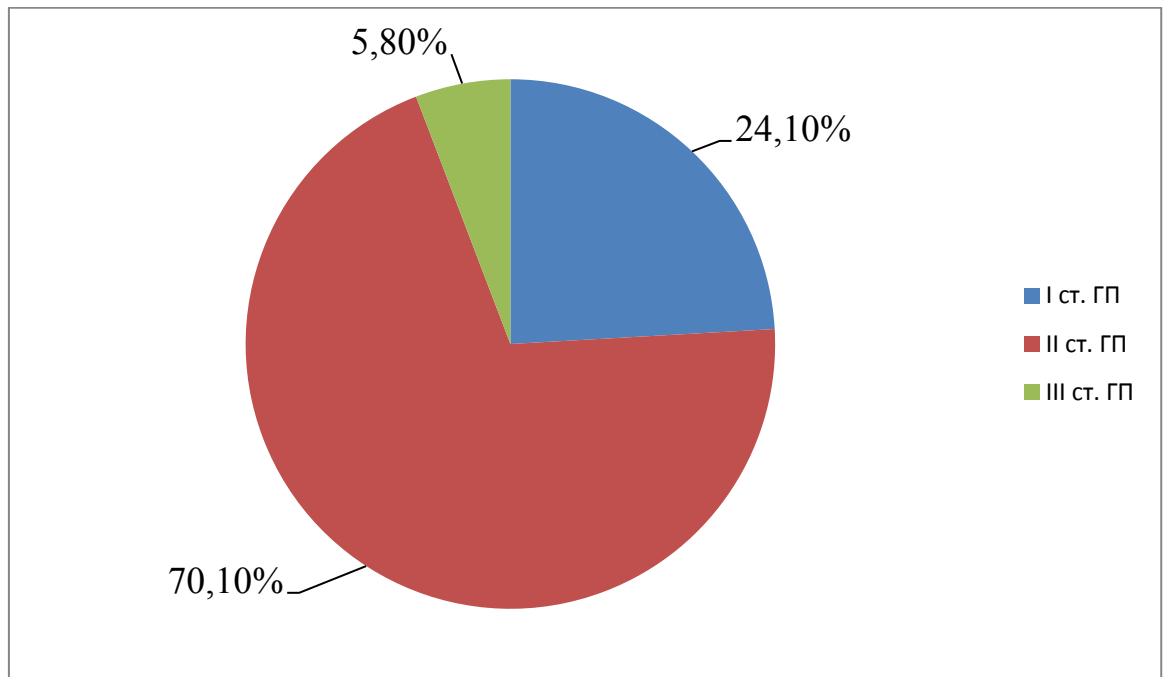


Рис. 3.1 Розповсюдженість захворювань тканин пародонта у хворих з набутими вадами серця

Відповідно до завдань проводили аналіз стоматологічного статусу пацієнтів з набутими вадами серця залежно від віку (табл. 3.2). Під час проведення аналізу статистичних характеристик стоматологічних індексів було з'ясовано, що статистичні характеристики відповідних показників різних вікових груп статистично значуще відрізняються між собою. Отримані результати свідчать, що у пацієнтів з набутими вадами серця гінгівіт не був зареєстрований. Разом з тим, поширеність генералізованого пародонтиту склала 100% (87 обстежених).

Таблиця 3.2

Показники стоматологічних індексів у пацієнтів з набутими вадами
серця різних вікових груп

Показник	Стат. показник	Вік, роки		
		до 45	45-60	Більше 60
КПВ	Me	14,0	21,0	23,0
	(Q ₁ ;Q ₃)	(7,0; 21,0)	(14,0; 24,0)	(22,0; 27,0)
	[Min; Max]	0,1; 26,0]	[5,0; 27,0]	[21,0; 27,0]
КЗ	Me	24	15	8
	(Q ₁ ;Q ₃)	(18; 26)	(10; 21)	(8; 13)
	[Min; Max]	[6; 27]	[4; 27]	[0; 18]
ІГ	Me	0,8	0,8	1,7
	(Q ₁ ;Q ₃)	(0,5; 1,5)	(0,4; 1,3)	(0,8; 3,2)
	[Min; Max]	[0,3; 3,2]	[0,1; 3,2]	[0,1; 3,4]
ПМА	Me	27,0	37,0	48,0
	(Q ₁ ;Q ₃)	(21,0; 41,0)	(27,0; 52,0)	(31,0; 61,0)
	[Min; Max]	[0,21; 72,0]	[0,23; 72,0]	[0,1; 72,0]
ПІ	Me	1,1 (0,8; 2,4)	2,8 (1,4; 3,9)	3,2 (0,9; 4,4)
	(Q ₁ ;Q ₃)			
	[Min; Max]	[0,2; 4,6]	[0,5; 5,1]	[0,1; 4,8]

Аналіз продемонстрував відмінності між показниками в залежності від віку. Отримані результати свідчать, що з віком поширеність індексу КПВ статистично значуще збільшується $\chi^2 = 13,1$, $p = 0,03$. Показник ІГ статистично значимо більше $\chi^2 = 18,3$, $p = 0,02$ в групі похилого віку.

Встановлено, що суттєво за індексами загального стоматологічного здоров'я спостерігалися відмінності між всіма групами, значить відбувається погіршення із збільшенням віку хворих. Спостерігається прогресивну втрату зубів у обстежених (рис. 3.2).

Результати аналізу стоматологічних індексів у пацієнтів з набутими вадами серця свідчить про прогресивну втрату зубів з віком у обстежуваних пацієнтів.

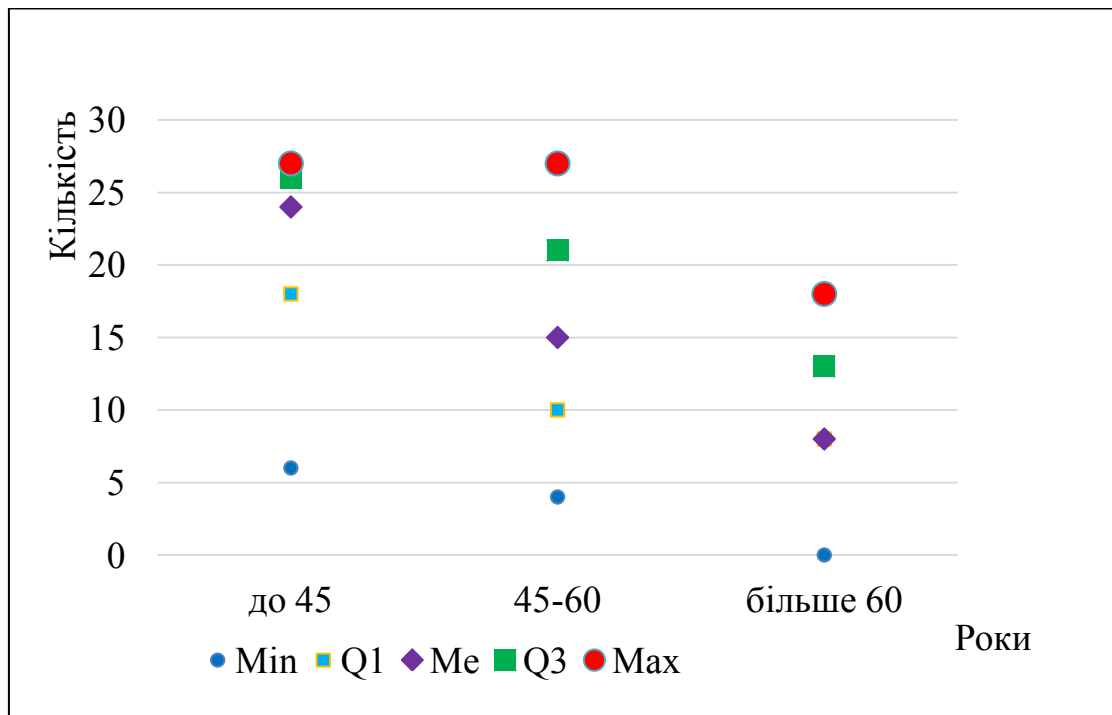


Рис. 3.2. Показник індексу інтенсивності карієсу постійних зубів (КПВ) у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку.

Результати визначення індексу гігієни порожнини рота продемонстрували, що в пацієнтів з набутими вадами серця відмічається високий рівень індексу, який характеризує гігієнічний стан як незадовільний (індекс Федорова – Володкіної склав $3,9 \pm 1,01$ бала) і він погіршився з віком. Результати визначення пародонтального індексу (ПІ) свідчать про погіршення стану тканин пародонта у пацієнтів з набутими вадами серця з віком (Рис.3.3, 3.4), що може бути пов'язано з поганими показниками індивідуальної гігієни пацієнтів.

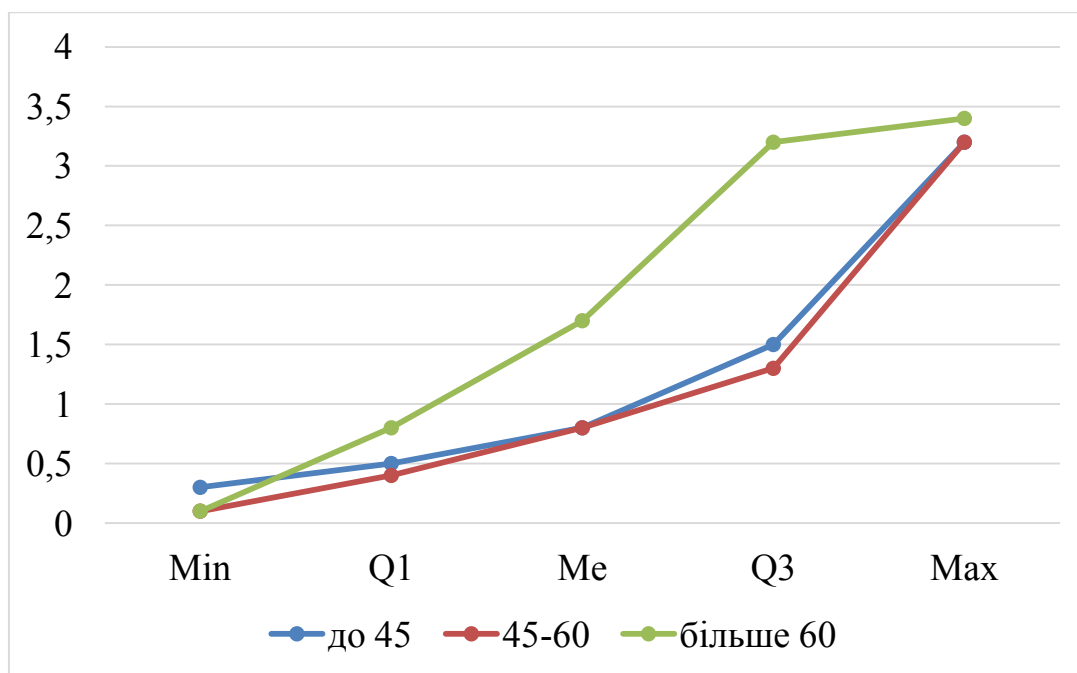


Рис. 3.3. Показник індексу гігієни у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку.

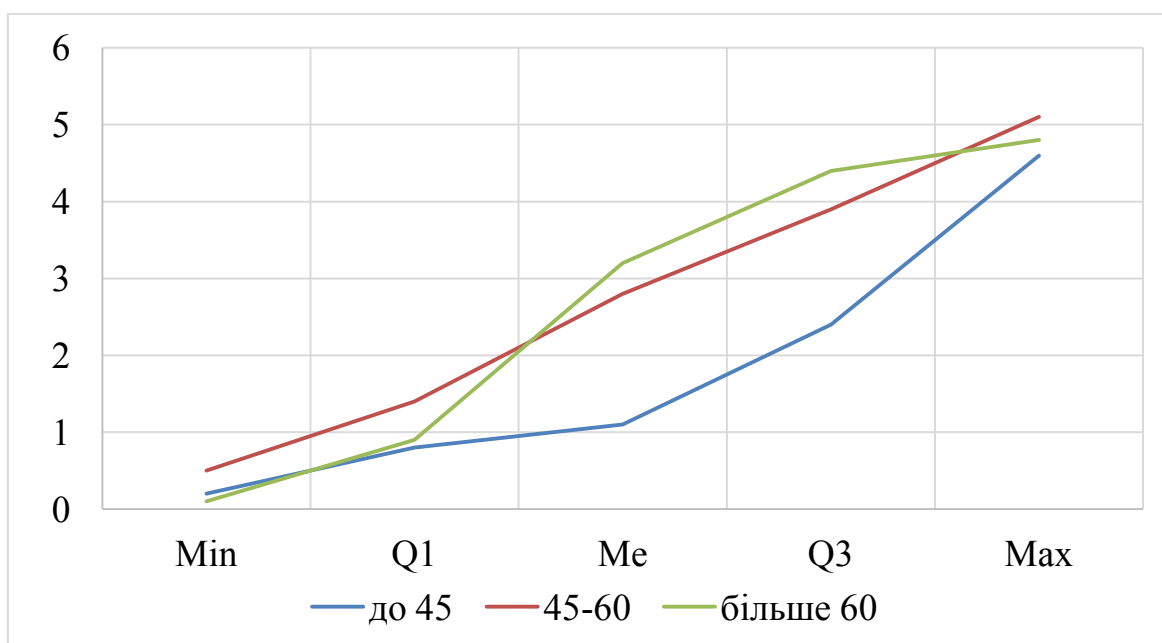


Рис. 3.4. Показник наявності захворювань тканин пародонта (ПІ) у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку.

Стоматологічний стан пацієнтів із набутими вадами серця в залежності від статі виявив, що у жінок більший відсоток захворювань тканин пародонта порівняно з чоловіками ($p > 0,05$), що може бути пов'язане з кількістю обстежених зубів. (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Структура захворювань тканин пародонта у хворих на КПС залежно від статі

Вік	Загальна кількість	Генералізований пародонтит		
		Абс.	Р, %	т, %
Жінки	45	45	88,9	9,1
Чоловіки	42	42	82,6	10,2

Результати проведеного дослідження продемонстрували, що пацієнти з набутими вадами серця мають велику розповсюдженість захворювань тканин пародонта з переважанням генералізованої форми. Встановлені тенденції погіршення стоматологічного статусу з віком пацієнтів з набутими вадами серця, які стосуються процесів прогресування генералізованого пародонтиту.

Результати проведеного дослідження продемонстрували, що незважаючи на гірші показники індексу гігієни (ІГ) у чоловіків $Me = 0,8$; IQR: 0,6 – 1,5, порівняно з жінками $Me = 0,9$; IQR: 0,5 - 1,6. У чоловіків КПВ: $Me = 14,0$; IQR: 7,0 – 21,0, у жінок: $Me = 23,0$; IQR: 17,0 - 24,0, КЗ: у чоловіків $Me = 26,0$; IQR: 18,0 - 26,0, у жінок: $Me = 17,0$; IQR: 12,0-21,0, ПМА: у чоловіків $Me = 29,0$; IQR: 21,0-41,0, у жінок: $Me = 39,00$; IQR: 27,0-54,0, ПІ: у чоловіків: $Me = 1,1$; IQR: 0,8-2,4 у жінок: $Me = 2,8$; IQR: 1,4-3,9. Аналізуючи гендерні особливості результати продемонстрували, що статистично значущі відмінності між кількісними показниками стоматологічних індексів і вимірів, що вивчалися між чоловіками і жінками спостерігалися за КПВ ($U = 321$, $p=0,02$), ПМА ($U = 234$, $p=0,03$), КЗ ($U = 352$, $p=0,01$), ПІ ($U = 222$, $p=0,04$) (Табл 3.4).

Таблиця 3.4

Гендерні особливості показників стоматологічних індексів у
пацієнтів з набутими вадами серця

Показник	Чоловіки	Жінки
	Me (Q ₁ ;Q ₃) [Min; Max]	Me (Q ₁ ;Q ₃) [Min; Max]
КПВ*	14,0 (7,0; 21,0) [0,1; 26,0]	17,0 (13,0; 21,0) [2,1; 27,0]
КЗ*	24,0 (18,0; 28,0) [8,0; 29,0]	25,0 (18,0; 27,0) [8,0; 29,0]
ІГ	0,8 (0,6; 1,3) [0,3; 3,4]	0,7 (0,5; 1,6) [0,3; 3,4]
ПМА*	27,0 (21,0; 41,0) [0,24; 72,0]	33,0 (27,0; 46,0) [11,25; 54,0]
ІІ*	1,2 (0,8; 2,6) [0,2; 4,4]	1,8 (1,1; 3,1) [0,2; 4,4]

* - є статистично значима різниця. Для порівняння використовували критерій Мана-Уїтні

Таким чином, підсумовуючи результати порівняльного аналізу стоматологічного статусу у пацієнтів з набутими вадами серця слід зазначити, що у жінок спостерігаються значно гірші показники загального стоматологічного здоров'я.

3.2 Активність дистрофічно-запальних процесів тканин пародонта у пацієнтів із генералізованим пародонтитом на тлі клапанної патології серця

Для реалізації поставленої мети визначення особливості перебігу ГП у пацієнтів із набутими вадами серця в дослідження було включено 147 хворих (66 чоловіків і 81 жінка) у віці від 30 до 67 років і розподілено на 2 групи.

Проводили визначення гігієнічного стану ротової порожнини, запальних процесів в яснах та активність дистрофічно-запальних процесів тканин пародонта за допомогою індексу гігієни порожнини рота, папілярно-маргінально-альвеолярного індексу, індексу кровоточивості ясен та пародонтального індексу.

До I групи (основна група) увійшло 87 осіб у віці від 30 до 67 (39 чоловіків і 48 жінок) з серцево – судинною патологією, а саме мітральна та аортальна недостатність внаслідок клапанної патології серця. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. Н.М. Амосова та потребували хірургічного втручання – протезування клапану серця. З них діагноз мітральна недостатність серця 34 хворих (39,1%), аортальна недостатність 33 хворих (37,9%), комбіновані пороки 20 (23,0%). До II групи (контрольна група) увійшло 60 пацієнтів із ГП (27 чоловіків і 33 жінок) без захворювань серцево-судинної системи (ССС) у віці від 33 до 60 років.

Пацієнти обстежувались на кафедрі стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика.

Програма клінічного дослідження відповідає вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством і чинним нормативно – правовим актом України: Постанови КМУ від 09.11.2004 р № 1497, наказом МОЗ України від 03.08.2012 р № 616 «Про затвердження правил проведення клінічних досліджень медичної техніки та виробів медичного призначення та типового положення про комісію з питань етики» та Державної служби України з лікарських засобів, Наказом МОЗ України № 690 від 23.09.09 р зі

змінами та доповненнями, внесеними Наказом МОЗ № 5 23 з 12 липня 2012 р.

В основній групі відсутня диспансеризація у лікаря – стоматолога та своєчасне лікування захворювань пародонту. Звернення до стоматолога викликалося болем або необхідністю видалення рухомих зубів. Пацієнтами не було відзначено проведення лікарем-стоматологом навчання методам індивідуальної гігієни порожнини рота і отримання інформації про необхідність дотримання підтримуючої терапії.

При загальному огляді об'єктивно у хворих основної групи найбільш часто звертає на себе увагу: сухість, блідість слизової оболонки, ціанотична, легко кровоточить при зондуванні, згладженість контуру ясна в області всіх зубів, наявність тріщин куточків рота і губ. У пацієнтів групи контролю спостерігали: набряклість і гіпертрофічне збільшення ясен, наліт на язиці. (48,9%) обстежених хворих контрольної групи раніше проходили пародонтологічне лікування, в той час як в основній групі лікувалися у пародонтолога всього 12 (24,0%) хворих. Пацієнти відзначають, що лікування полягало в використанні мазей, ополіскувачів, ін'єкції антибактеріальних препаратів в ясна, застосуванні спеціалізованих зубних паст. В обох групах відмічалось ураження твердих тканин зубів - клиновидні дефекти. Вони виявлені як в основній, так і в контрольній групі, причому відмінності не достовірні.

Результати визначення індексу гігієни (ІГ) порожнини рота продемонстрували, що 47 (54,1%) пацієнтів основної групи мали високий рівень індексу, який характеризується як поганий та становив $3,9 \pm 1,01$ бала. Незадовільний показник ІГ за Федорова – Володкіною був зареєстрований у 40 (45,9%) обстежених і склав $2,4 \pm 0,1$ бала. В групі контролю 8 (13,3%) обстежених мали задовільну індивідуальну гігієну, 41 (68,3%) мали гігієнічний стан незадовільний, 11 (18,3%) високий показник індексу, який характеризується як поганий. Отже, у переважної більшості хворих 47 (54,1%), які потребують хірургічного втручання індивідуальна гігієна

порожнини рота оцінена як погана, тоді як в в групі контролю погана гігієна відмічалась в 11 (18,3%) .

Результати визначення папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (ПМА) продемонстрував, що показники запальних процесів в тканинах пародонта пацієнтів основної групи нижче (індекс ПМА – $24,2 \pm 5,1\%$) ($p < 0,05$). У 39 (44,8±%) пацієнтів основної групи легка ступінь запалення, у 38 (43,7±%) - середня ступінь тяжкості, у 10 (11,5±%) - тяжка ступінь запалення. В контрольній групі переважала тяжка ступінь запалення - 44 (73,3±%) (індекс ПМА – $35,1 \pm 4,3\%$) ($p < 0,05$).

Індекс кровоточивості сосочків за індексом Муллемана-Саксеру оцінювали після проведення зондування пародонтальних карманів. Результати досліджень продемонстрували, що у пацієнтів основної групи 47(54,0±%) відмічається переважно профузна кровотеча IV ступінь (через 30 сек. після зондування кров заповнює міжзубний проміжок, покриваючи поверхню зуба та/або ясен). III ступінь була зареєстрована у 37 (42,5%), I ступінь - 4 (4,6%). Серед пацієнтів контрольної групи був виявлений II ступінь – 49 (81,7±%), I ступінь – 11 (18,3%) (рис. 3.3). Отримані результати свідчать про посилену кровоточивість ясен у хворих основної групи порівняно із пацієнтами контрольної групи ($2,93 \pm 0,07$ та $1,3 \pm 0,01$ балів). Розповсюдженість IV ступеню показника кровоточивості за індексом Муллемана – Саксеру пов'язане з системним застосуванням препаратів для зменшення агрегації тромбоцитів (антиагрегантів). В той час як в контрольній групі переважала II ступінь показника кровоточивості (лінійно – точкове кровотеча по краю вершини сосочка через 30 секунд після зондування пародонтального карману) (Таб.3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Показник	Група 1	Група 2	P
	Me (IQR)	Me (IQR)	
Індекс гігієни ротової порожнини	1,41 (1,01–1,51)	1,21 (0,91–1,41)	0,003*
Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс	33,05 (24,17–43,51)	35,07 (28,61–41,72)	0,006*
Пародонталь-ний індекс	3,80 (2,41–4,61)	3,30 (2,01–4,21)	0,308

Примітка. * – достовірні різниці між групами

Для оцінки стану тканин пародонта проводили розрахунок індексу CRITN. Результати досліджень демонструють високі значення індексу CRITN для пацієнтів основної групи з супутньою патологією клапанного апарату. В комплексній реабілітації, яка включає зняття над'ясенних і під'ясенних зубних відкладень а в подальшому хірургічне втручання потребувало 27 пацієнтів (31,0±9,7%). Індекс 2 був зареєстрований у 17 (19,5±8,3%) та 3 був зареєстрований у 40 (46,0±10,5%) обстежених пацієнтів, що потребує зняття над'ясенних і під'ясенних зубних відкладень з корекцією індивідуальної гігієни. Індекс 1 був зареєстрований у 3 (3,4±3,8%) пацієнтів, що потребували проведення професійної гігієни порожнини рота. В контрольній групі в знятті під'ясенних і над'ясенних зубних відкладень потребувало 47 пацієнтів (78,3±10,2%), у 4 пацієнтів (6,7±6,3%) необхідність була в проведенні професійної гігієни і лише 9 (15,0±9,0%) обстежених потребувало комплексної реабілітації (Таб.3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Показник індексу СРІТН

Код	Основна група N = 87				Група контролю N = 60			
	Абс.	P,%	m,%	95% CI,%	Абс.	P,%	m,%	95% CI,%
1	3	3,4	1,0	3,8	3	6,8	3,3	6,3
2	17	18,5	3,2	6,1	11	15,6	3,8	7,8
3	40	45,0	5,2	9,4	36	61,7	6,3	11,1
4	27	30,0	4,0	8,8	8	15,0	3,5	8,0

Для виявлення активності запальних процесів тканин пародонта на тлі клапанної патології серця проводили оцінювання особливості клінічного перебігу ГП в обох групах.

Результати дослідження продемонстрували, що серед пацієнтів із ГП на тлі набутих вад серця у 24,1% був зареєстрований загострений перебіг ГП. Серед пацієнтів без супутньої серцево – судинної патології загострений перебіг був зареєстрований у 55,0%. Хронічний перебіг ГП на тлі набутих вад серця був зареєстрований у 75,9% обстежених пацієнтів. Серед пацієнтів без супутньої серцево – судинної патології хронічний перебіг ГП був зареєстрований у 45,0% пацієнтів (Рис.3.2.1).

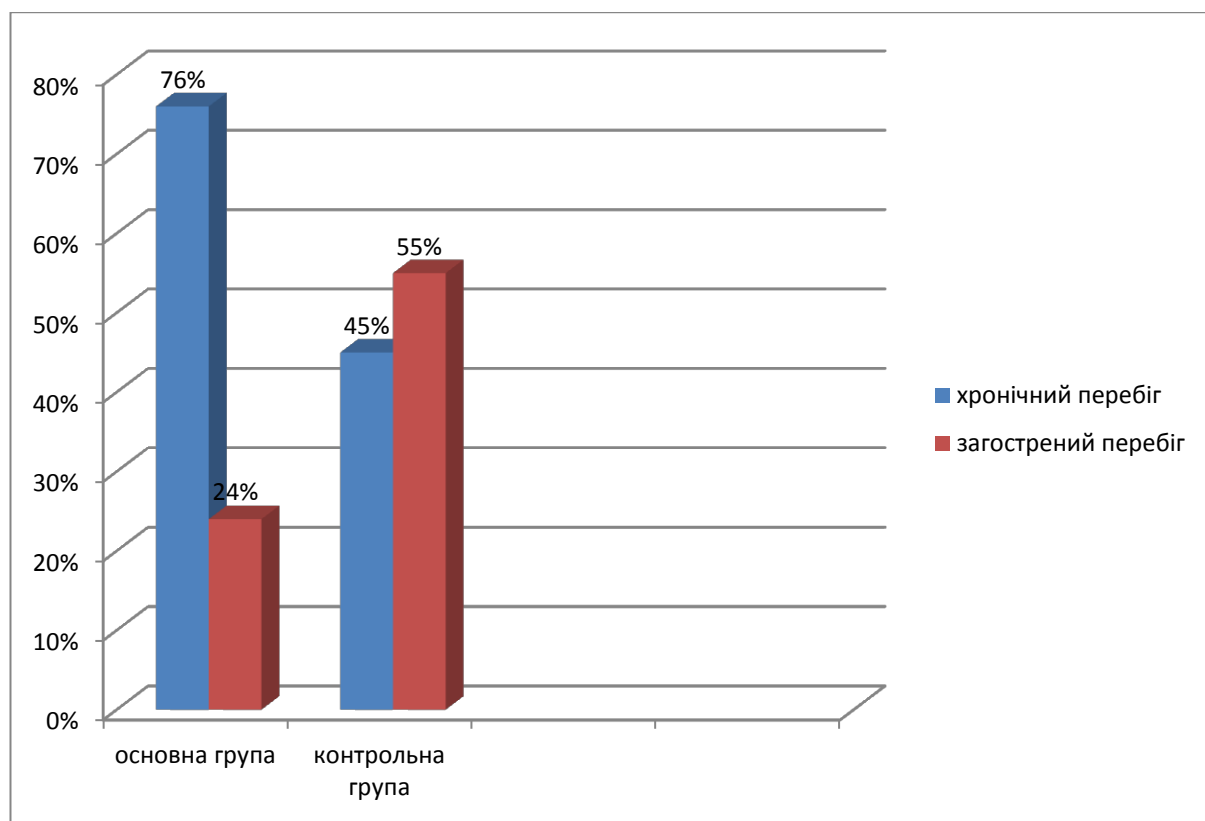


Рис.3.2.1 Порівняльний аналіз стадії ГП в обох групах

Проаналізувавши активність імунно-запальної відповіді тканин пародонта дійшли до висновку, що приймання пацієнтами системних антибактеріальних препаратів з метою профілактики інфекційного ендокардиту вплинуло на імунно-запальну ланку патогенезу ГП, що зумовило збільшення відсотка хворих з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту.

Основні положення розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Виступ на 40-вій ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки «ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ: ДОСЯГНЕННЯ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ» тема доповідь : « Особливості клінічного перебігу захворювань тканин пародонта у пацієнтів з клапанною патологією серця» (Київ, 2017)
2. Вітовський Р.М., Мазур І.П., Слободяник М.В./ Поширеність пародонтопатогенної мікрофлори в пацієнтів із клапанною патологією серцево – судинної системи // Сучасна стоматологія 2/2018, с. 24 – 30.
3. Виступ в симпозіумі молодих вчених та лікарів – стоматологів на 4 – му Національному українському стоматологічному конгресі «Мультидисциплінарний підхід в діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань» (Київ, 2017).

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОЇ КОЛОНІЗАЦІЇ ПАРОДОНТАЛЬНИХ КАРМАНІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НАБУТИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

4.1 Аналіз методів діагностики вмісту пародонтологічних карманів у пацієнтів з ГП.

Відповідно до мети та задач дослідження нами проведено аналіз вмісту пародонтологічних карманів у пацієнтів із ГП усіма доступними сучасними методологічними підходами.

Дослідження мікрофлори пародонтологічного карману у пацієнтів з ГП проводили у комплексний спосіб із застосуванням усіх доступних сучасних методологічних підходів. Зокрема, було відібрано матеріал пародонтологічних карманів у пацієнта із ГП та досліджено класичним мікробіологічним методом із застосуванням усіх рекомендованих поживних середовищ для визначення культивованих мікроорганізмів. У відібраному матеріалі було виявлено очікуваний набір нормальних та умовно-патогенних мікроорганізмів (Таб.4.1). Таким чином, класичний мікробіологічний метод не виявив жодних високопатогенних бактерій, які є анаеробами, що належать до «червоного комплексу» [130].

Забір матеріалу з пародонтальних карманів

Для визначення мікрофлори було зібрано 87 зразків вмісту пародонтальних карманів (5 мм і більше). Забір матеріалу проводили за допомогою одноразового стерильного паперового піна, після чого він поміщався в гер-метично закриту пластикову пробірку об'ємом 1,5 мл «Еппендорф» по одному піну в кожній пробірці. Матеріал доставляли в лабораторію протягом 6 – ти годин.

Таблиця 4.1.

Якісний та кількісний склад нормальних та умовно-патогенних мікроорганізмів – колонізаторів пародонтального карману за умов ГП.

Мікроорганізм	Кількість, КУО/мл
<i>S. viridans</i> , R-форма колоній	5×10^6
<i>S. viridans</i> , M-форма колоній	5×10^4
<i>Enterococcus faecalis</i>	5×10^3
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	5×10^2
<i>S. epidermidis</i>	10
<i>Neisseria sicca</i>	5×10^6
<i>Neisseria</i> spp	5×10^6
<i>Lactobacillus</i> spp	5×10^2
Ca	5×10^3

Цей самий зразок було досліджено стандартними та розширеними методами прямої світлової мікроскопії. Із зразка готувався мазок, який забарвлювався за Грамом. Це дозволило виявити значну кількість клітин дріжджів роду *Candida* spp. (рис.4.1 А-Б) та значну кількість представників *Actinobacteria* spp., які відносяться до некультивованих мікроорганізмів (рис.4.2 А-Б).

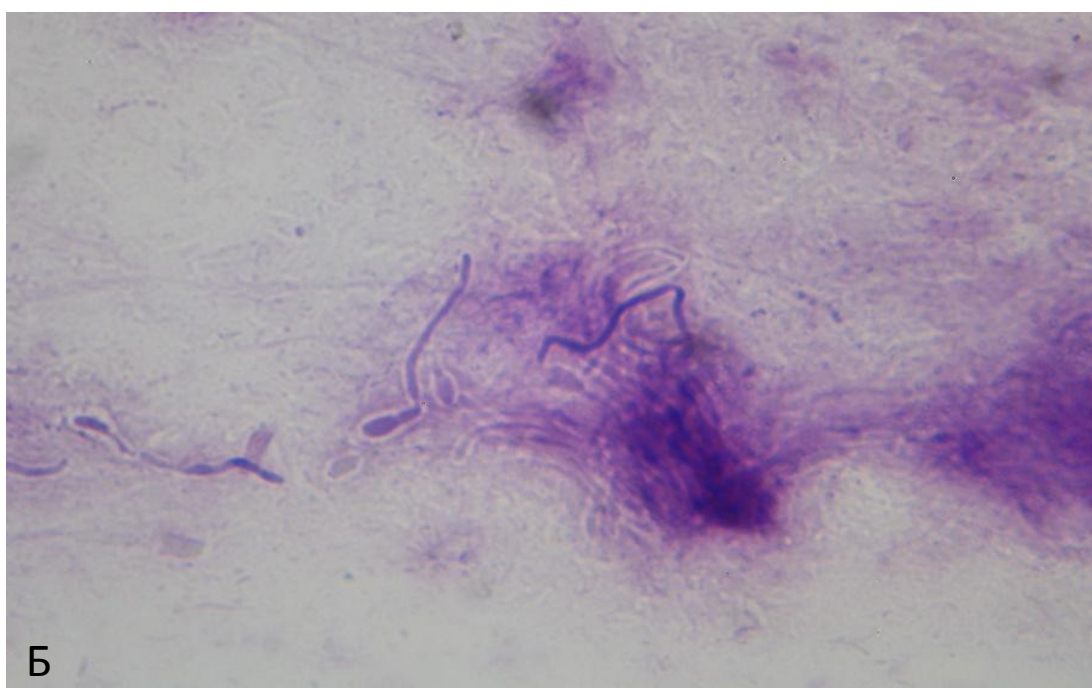
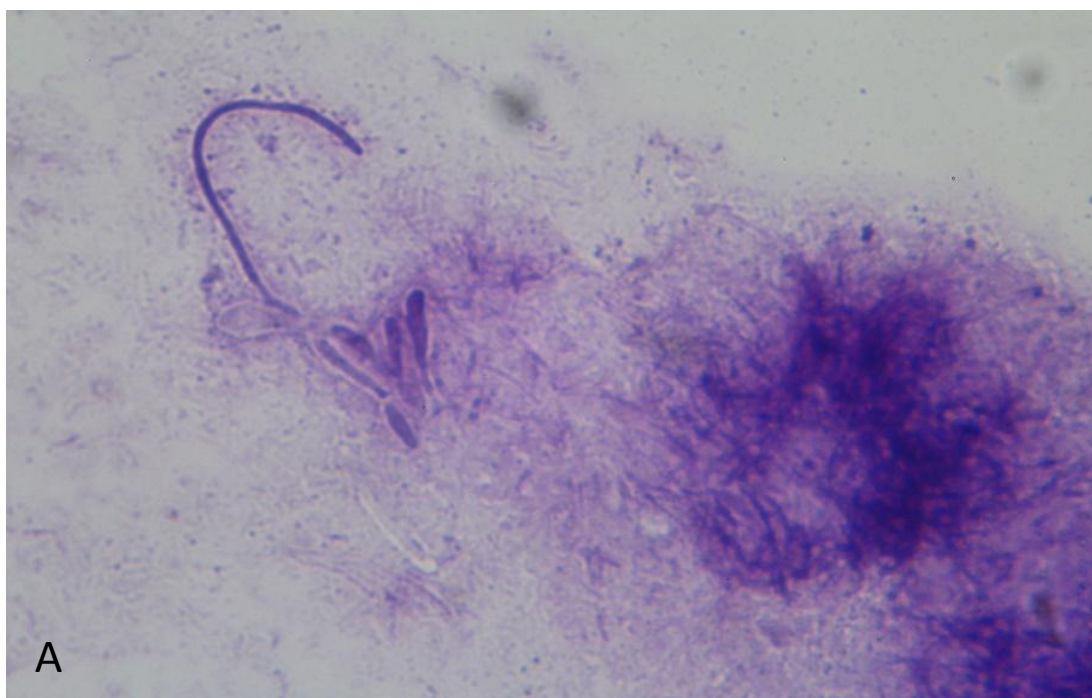


Рис. 4.1. А-Б. Псевдоміцелій *Candida* spp. у цитологічному препараті матеріалу із ПК пацієнта із ГП, фарбування за Грамом, СП x1000.

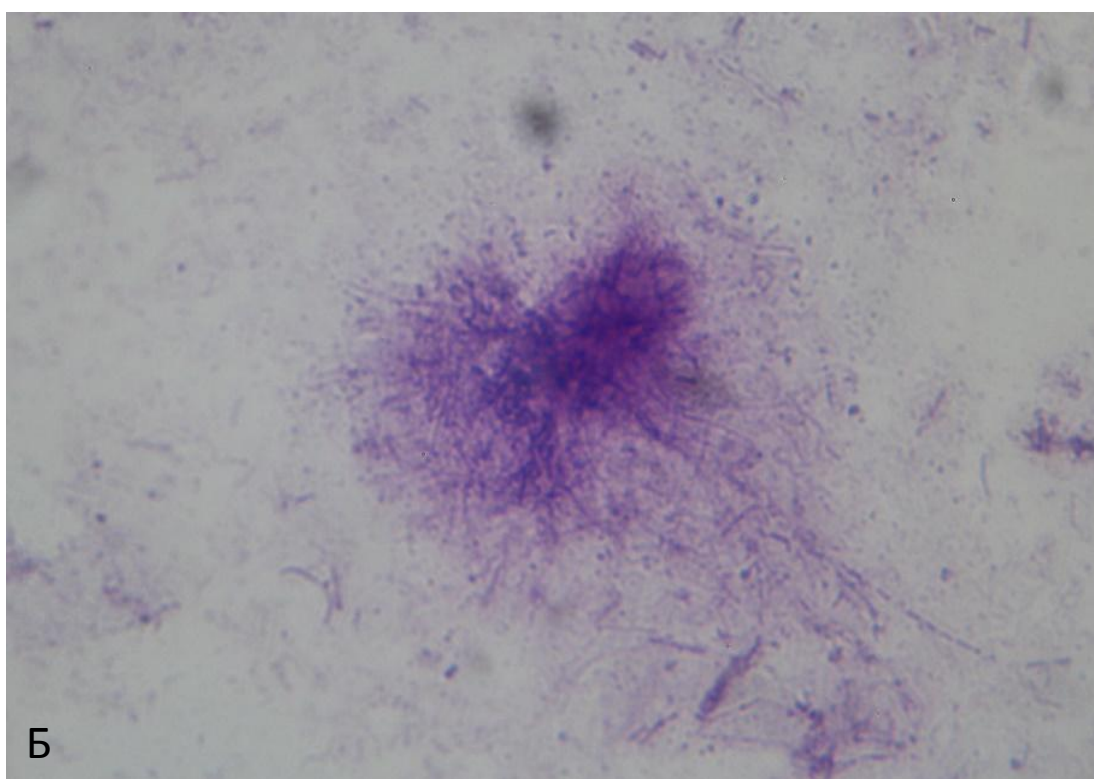
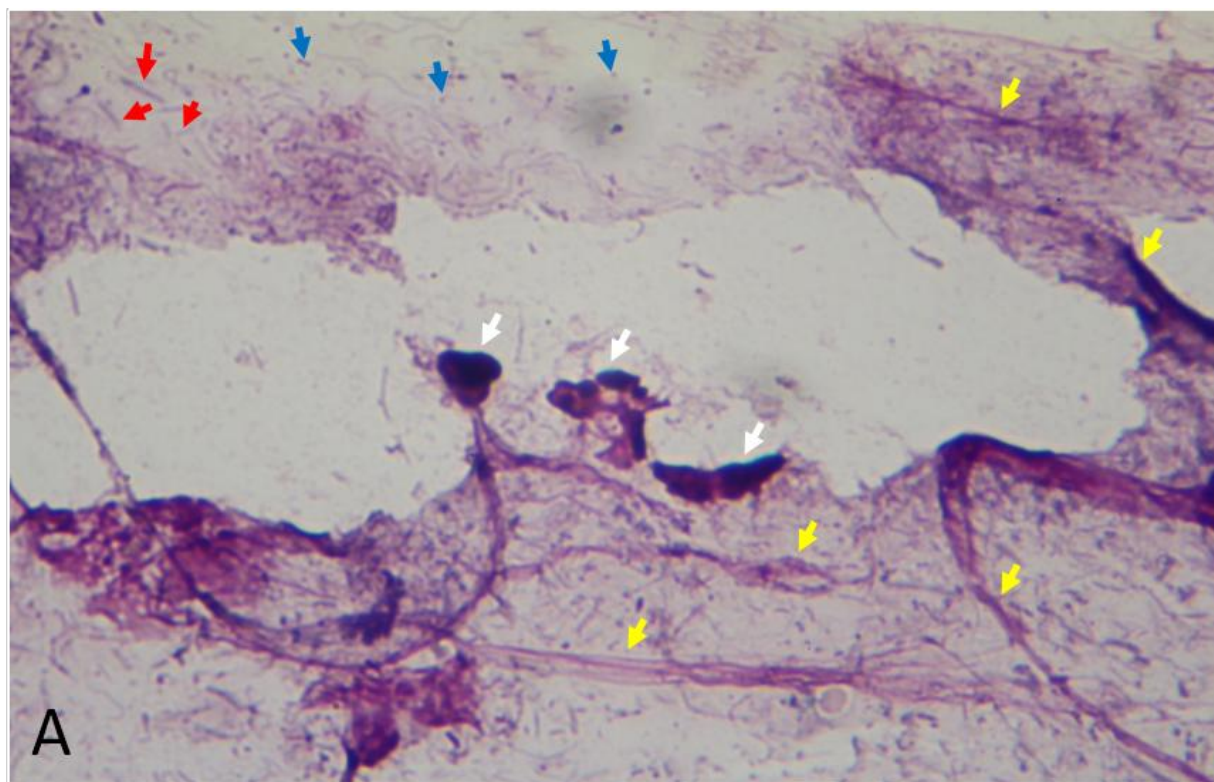
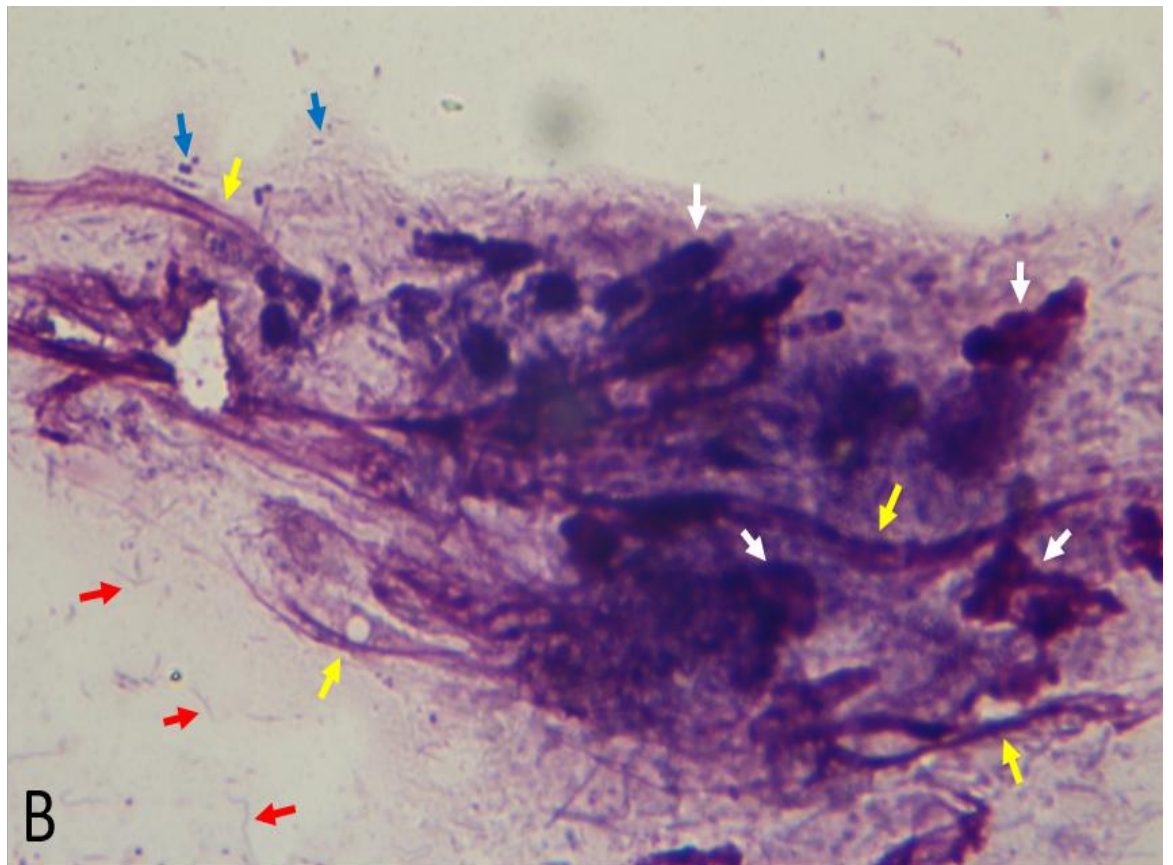
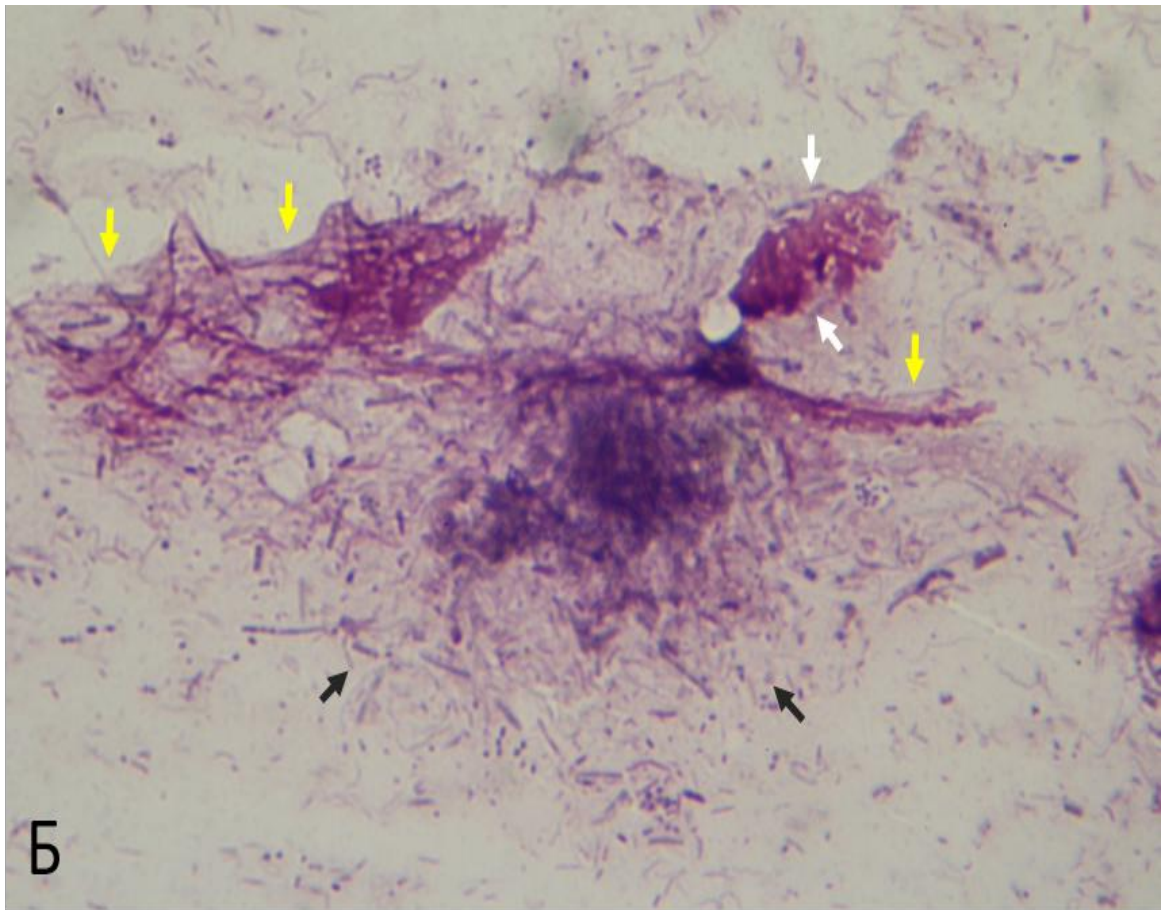


Рис. 4.2. А-Б. Мікроколонії *Actinobacteria* spp. у цитологічному препараті матеріалу із ПК пацієнта із ГП, фарбування за Грамом, СП, x1000.

Цей самий матеріал було також забарвлено за Романовським-Гімзою із метою дослідити цитологічні аспекти взаємодії локальних мікробних угруповань із елементами тканини пацієнта за умов ГП (рис. 4.3. А-Г). Такий підхід дозволив виявити велику кількість фібрину та лейкоцитів, що було асоційовано з різною мікрофлорою, в тому числі тією, що спостерігалась за умов забарвлення за Грамом. Така цитологічна картина є цілком очікуваною, адже, як зазначалося вище, багаточисельні фактори запалення підтримують неспецифічні запальні механізми за умов ГП. Результати дослідження продемонстрували розповсюдженність фібрину, що, цілком можливо, пов'язано із провокуванням фібриногенезу факторами патогенності багаточисельної мікрофлори.





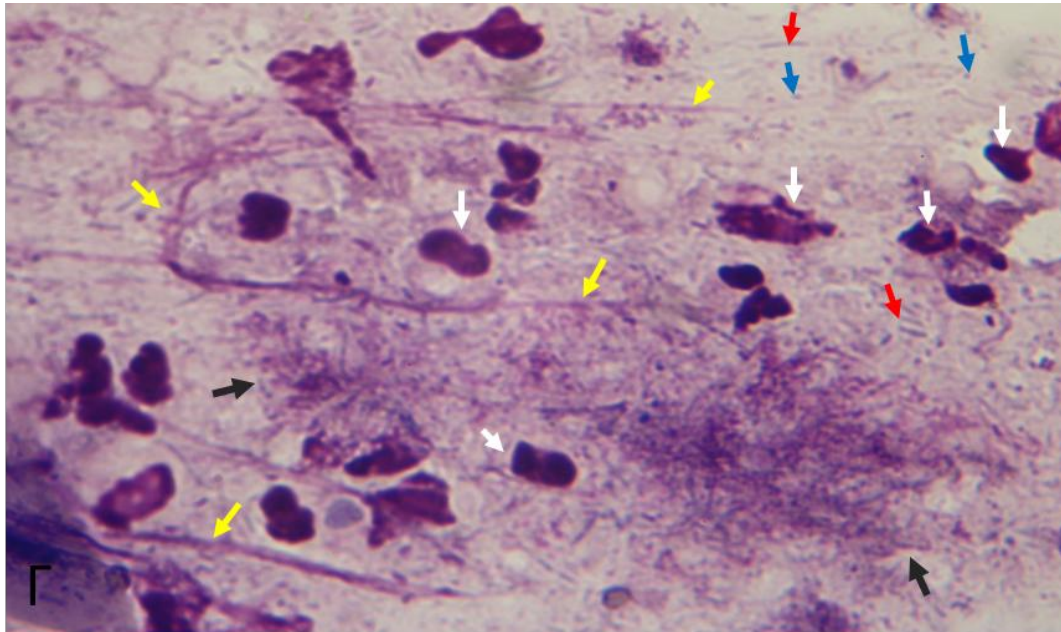


Рис. 4.3. А-Г. Цитологічний препарат матеріалу із ПК пацієнта із ГП, фарбування за Романовським-Гімзою, СП, x1000. Стілками відповідного кольору позначено: червоний – бактерії паличковидної форми, синій – бактерії коковидної форми, чорний - мікроколонії актиноміцетів, жовтий – фібрин, білий – лейкоцити.

З метою вивчення патогенетичних особливостей перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з НВС проведено детальний цитохімічний аналіз матеріалу із ПК пацієнта з ГП, а також було використано альтернативний метод світлового мікроскопічного аналізу – КЛСМ. Це дозволило оцінити різноманіття морфологічних типів бактерій та виявити клініко-патогенетичні особливості перебігу запалення при ГП на рівні осередку інфекційного процесу – в зоні біоплівки. Було досліджено архітектуру мікробного біофільму, виявлено утворення локальних мікроколоній різних мікроорганізмів та ознаки запального процесу через присутність великої кількості лейкоцитів (Рис.4.4). Виявлені чисельні лейкоцити, що атакували біофільм та відносилися до нейтрофілів, і відіграють важливу роль у розвитку ГП. В препаратах також було знайдено локальні полімеризовані волокна фібрину. Волокна фібрину, що

спестерігалися на рис. 4.3. А-Г, було також знайдено у препараті за умов специфічного забарвлення, при чому, волокна фібрину були також тісно пов'язані із біофільмом (рис. 4.4, праворуч). Є данні, що такий фібриноген є фактором додаткової стимуляції розвитку анаеробного парадонтопатогену P_g через його фібриногенолітичну та фібринолітичну активності [136]. Результати дослідження продемонстрували, що що волокна фібрину візуалізувалися барвником для специфічного забарвлення ДНК (рис. 4.4. А-Б). Той факт, що фібрин виявився ДНК-позитивним, хоча представляє собою полімеризований протейн, указує на те, що розчинний фібриноген полімеризувався у фібрин в умовах присутності великої кількості позаклітинної ДНК.

Комбіноване забарвлення метаболічно активних та метаболічно неактивних бактеріальних клітин та позаклітинної ДНК комбінацією барвників SYBR green та eDNA stain виявило велику кількість позаклітинної ДНК в препараті (рис. 4.5. А-Б). Зокрема, було візуалізовано велику кількість лейкоцитів, що було вкрито позаклітинною ДНК, та значний матрикс біофільму, що містив позаклітинну ДНК, в якій було вбудовано метаболічно активні бактеріальні клітини із невеликою кількістю дклітин дріжджів.



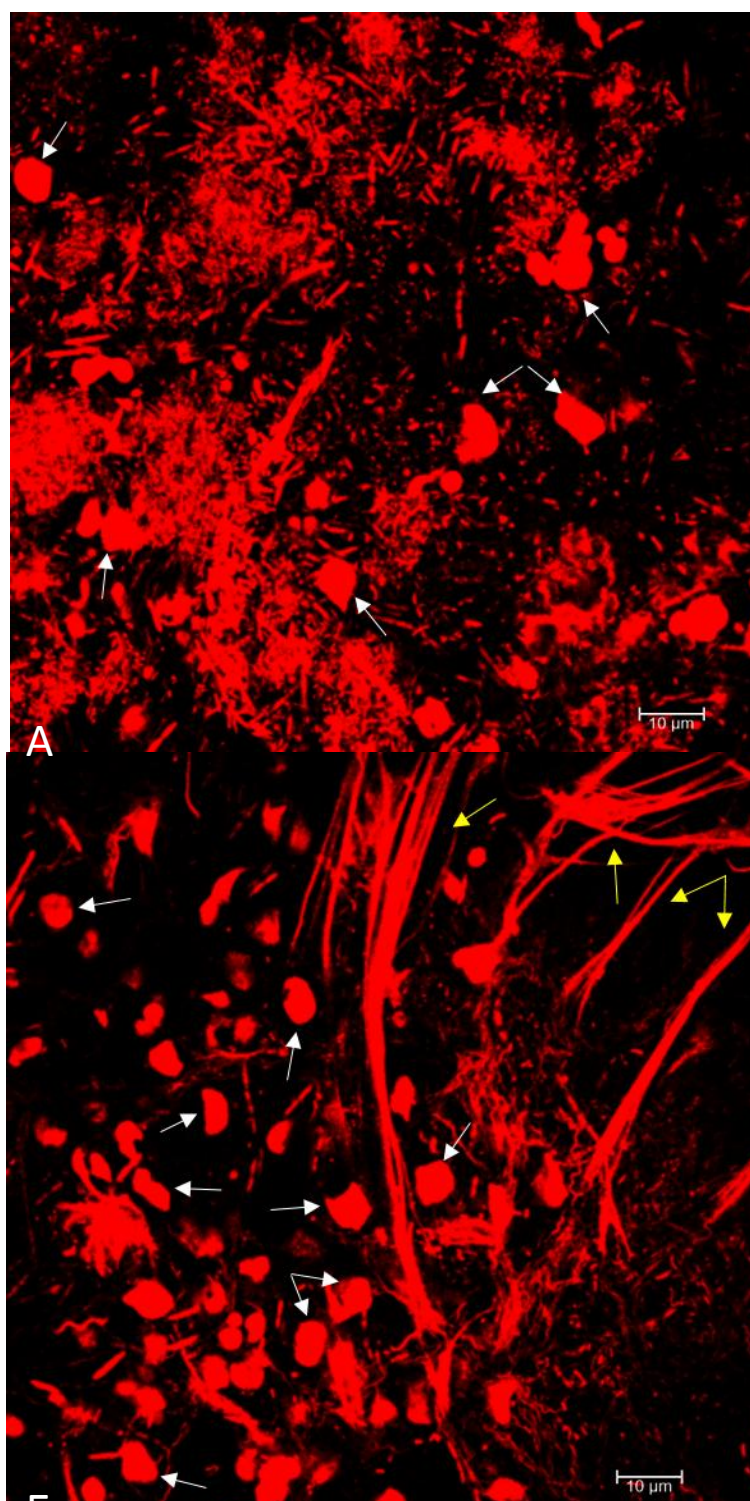


Рис. 4.4. А-Б. Складна просторова архітектура мікробного біофільму ПК пацієнта із ГП, фарбування бромістим етидієм. Даний біофільм є чинником сильного хронічного запального процесу, який супроводжується значною кількістю лейкоцитів (відмічено білими стрілками) та вивільненням фібрину (жовті стрілки). КЛСМ.

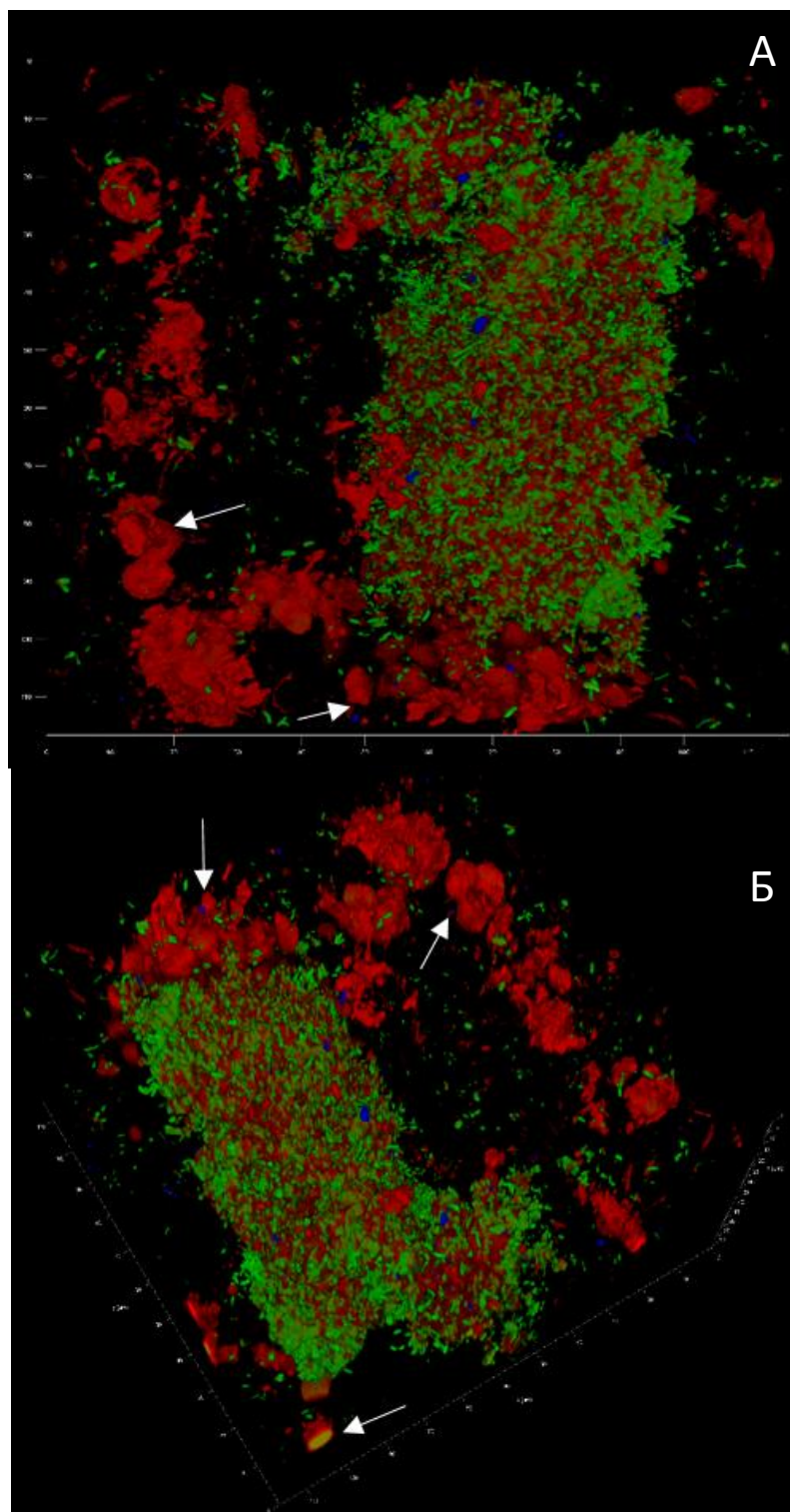


Рис. 4.5. А-Б. Архітектура мікробного біофільму ПК пацієнта із ГП, фарбування SYBR green, eDNA stain і калькофлуор вайтом. Зеленим вибірково забарвлено бактерії, що утворили біофільм, красним забарвлено позаклітинну ДНК і, зокрема, лейкоцити, що вкрити цією позаклітинною ДНК (білі стрілки). Синім представлено поодинокі клітини дріжджових грибів, ймовірно, *Candida* spp. КЛСМ.

Результати дослідження продемонстрували, що волокна фібрину містили багато ДНК і це є наслідком запального процесу та активації нейтрофільних позаклітинних пасток (NET — neutrophil extracellular traps) – механізму неспецифічної клітинної імунної відповіді, що підсилює процес запалення. Ці пастки дозволяють нейтрофілам знищувати позаклітинні патогени при мінімальному пошкодженні клітин господаря. Велика кількість фібринових волокон та їхні значні розміри свідчать про травмування тканин у місті запалення, що є передумовою до транзиторної бактеремії.

Цей самий матеріал було досліджено молекулярно-генетичним методом на наявність ключових некультивованих бактеріальних парадонтопатогенів та кандид (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Наявність парадонтопатогенів у ПК за умов ГП

Дослідження	Пародонтальный карман	
	Кількість, Lg	Результат
ЗБО	6,9	+
Aa	0	—
Pg	0	—
Pi	1,6	+
Tf	6,7	+
Td	2,1	+
Ca	0	—

Дослідження показало, що зразок містив велику загальну кількість бактерій, при чому, загальна кількість бактеріального генетичного маркеру

майже на три порядки перевищувала референтне значення. Результати дослідження продемонстрували, що у зразку було ідентифіковано три найважливіших парадонтопатогена, які відносять до червоного комплексу [56], а саме P_i, T_d та T_f, при чому, саме T_f було виявлено у кількості, на декілька порядків більше, ніж має бути у нормі, а саме – 6,7 Lg при допустимому нормальному значенні до 4,3 Lg. Таким чином, у даному зразку головним діагностично значущим парадонтопатогеном була саме T_f. Цей парадонтопатоген проявляє комплексну вірулентність, особливо, у присутності інших бактерій в біофільмі, зокрема, T_f проявляє значний синергізм із фузобактеріями та T_d, яку також було ідентифіковано у матеріалі пацієнта із ГП [56]. Одним із механізмів парадонтопатогенезу є підвищена протеазна активність та здатність T_f до індукції апоптозу. Ці властивості дозволяють T_f викликати локальну імуносупресію та проявляти фібринолітичну активність [87]. З даних літератури відомо, що генетично T_f є дуже близькою до P_g [136]. Такі властивості домінуючого парадонтопатогену добре корелюють із цитологічною картиною, що спостерігалась (рис. 4.3.-4.4.). Як зазначалося, у зразку було виражено утворення фібрину, на якому утворювалися мікроколонії біоплівки ПК. Також цікаво, що молекулярно-генетичний тест не виявив у зразку маркерів Са в той час як класичний мікробіологічний посів виявив наявність цього гриба, а мікроскопія підтвердила його розповсюдженість у зразку. Це пов'язано із низкою діагностичних труднощів із пробопідготовкою зразків для ПЛР, що мали містити грибну мікрофлору. Таким чином, анаеробна мікрофлора з глибини ПК пацієнта із ГП містила анаеробну некультивовану парадонтопатогенну мікрофлору в той час як культивована мікрофлора не містила діагностично значущих рівнів парадонтопатогенів. Тому, для визначення якісного і кількісного складу парадонтопатогенних мікроорганізмів в пародонтальних карманах та поширеності парадонтопатогенної анаеробної некультивованої мікрофлори застосовували саме молекулярно-генетичне дослідження за допомогою рчПЛР як

найоптимальніший метод дослідження парадонтопатогенів у пацієнтів із ГП. Цей самий рчПЛР було також застосовано для виявлення відповідної парадонтопатогенної мікрофлори у біологічному матеріалі (серцевого клапану) у пацієнтів з аортальним і мітральним вадами клапана (основна група). Дослідження проводили додатково на видалених клапанах серця під час операції.

Через зростаючі стандарти у діагностиці і лікування складних запальних станів, молекулярно-генетичні методи наразі використовуються все частіше. Таким чином, рчПЛР стає сучасним валідованим методом дослідження у діагностиці бактеріємій та септичних станів, який підвищує стандарти діагностики та дозволяє виявляти некультивовані анаеробні парадонтопатогени не тільки в пародонтальному кармані, а і в матеріалах серця.

4.2. Визначення основних парадонтопатогенів за допомогою молекулярно-генетичного дослідження вмісту пародонтальних карманів у обстежуваних пацієнтів.

Лабораторні дослідження включали визначення загального бактеріального обсіменіння (ЗБО) (стафілококовою та стрептококовою мікрофлорою), наявність парадонтопатогенної мікрофлори (*Tannerella forsythus* (*Bacteroides forsythus*), *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* *Treponema denticola*), а також наявність грибкового обсіменіння (*Candida albicans*) у пародонтальних карманах і в уражених клапанах серця в пацієнтів із клапанною патологією серця. Із цією метою використовували мікробіологічний метод дослідження – полімеразну ланцюгову реакцію (ПЦР).

Метод заснований на багаторазовому виборчому копіюванні певної ділянки нуклеїнової кислоти ДНК за допомогою ферментів у штучних умовах (*in vitro*). При цьому відбувається копіювання тільки тієї ділянки, яка відповідає заданим умовам, і тільки в тому випадку, якщо вона присутня в

досліджуваному зразку. Для вивчення мікробного пейзажу використовували тестову систему «Стоматофлор» (реєстраційне посвідчення в Україні № 12407/2013 від 15.2.2013). Набір реагентів «Стоматофлор» включає: суміш для ПЛР-ампліфікації, специфічну для всіх бактерій, що дозволяє визначати загальну бактеріальну масу; суміші, специфічні для мікроорганізмів, і суміш для ампліфікації геномної ДНК людини (контроль взяття клінічного матеріалу (КВМ); внутрішній контрольний зразок (ВК), призначений для оцінки ефективності протікання полімеразної ланцюгової реакції. КВМ використовується для виключення помилок переданалітичного етапу.

Програма клінічного дослідження відповідає вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством і чинним нормативно-правовим актом України: Постанови КМУ від 9.11.2004 р. № 1497, наказу МОЗ України від 3.8.2012 р. № 616 «Про затвердження правил проведення клінічних досліджень медичної техніки та виробів медичного призначення та типового положення про комісію з питань етики» та Державної служби України з лікарських засобів, Наказу МОЗ України № 690 від 23.9.9 р. зі змінами та доповненнями, внесеними Наказом МОЗ № 5-23 із 12 липня 2012 р.

Результати мікробіологічного дослідження вмісту пародонтальних карманів у обстежуваних пацієнтів свідчить про високий ступінь обсіменіння мікроорганізмами, в тому числі і пародонтопатогенними. Результати дослідження виявили ЗБО у всіх пацієнтів основної групи 87 (100%), і склали в ПК (5,55 (5,00-5,78) Lg).

Рівень обсіменіння Tf у чоловіків був статистично значуще вище ($U = 671,5$; $p = 0,009$) і склав $Me = 6,0$; IQR: 5,5 - 6,6 Lg ніж у жінок $Me = 5,0$; IQR: 3,3 - 6,1 Lg. Загальна бактеріальна забрудненість пародонтальних карманів у чоловіків також відрізнялася в більшу сторону на статистично значущому рівні ($U = 680,0$; $p = 0,01$), і становила $Me = 6,9$; IQR: 5,7 - 7,7 Lg, тоді, як у жінок $Me = 5,7$; IQR: 5,1 - 7,3 Lg (Таб. 4.3).

Таблиця 4.2.1

Поширеність представників пародонтопатогенної мікрофлори
у чоловіків та жінок

Показник	Чоловіки	Жінки	U , p
	Q ₁	Q ₁	
	Me	Me	
	Q ₃	Q ₃	
Тf	5,5	3,3	671,5 0,009
	6,0	5,0	
	6,6	6,1	
ЗБО	5,7	5,1	680,0 0,01
	6,9	5,7	
	7,7	7,3	

U - критерий Мана-Уитни

p – рівень значущості

Результати дослідження продемонстрували взаємозв'язок між віком хворих і показником рівня обсіменіння Рg $\rho = 0,28$, p = 0,009, ЗБО - $\rho = -0,23$, p = 0,029 карманов.

При розділенні вибірки на 5 вікових груп (до 30, 30-39, 40-49, 50-59, за 60) статистично значимо від групуючої змінної залежали рівень обсіменіння Рg $\chi^2_4 = 18,6$, p = 0,001, Рі $\chi^2_4 = 12,9$, p = 0,012, ЗБО - $\chi^2_4 = 10,6$, p = 0,031. (Таб. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

Поширеність пародонтопатогенної мікрофлори взаємності від віку

Патоген	До 30	30-39	40-49	50-59	За 60
	Q ₁	Q ₁	Q ₁	Q ₁	Q ₁
	Me	Me	Me	Me	Me
	Q ₃	Q ₃	Q ₃	Q ₃	Q ₃
Aa	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	0,000	0,000	1,100	0,000	0,900
	3,175	0,125	3,925	1,900	2,400
Pg	0,000	1,300	0,275	4,400	3,925
	0,000	4,500	2,000	5,250	4,350
	1,825	6,700	4,300	6,900	6,100
		p = 0,14	p = 0,048	p = 0,002	p = 0,12
Pi	3,375	0,000	0,000	0,000	0,000
	4,700	0,000	0,500	2,850	1,000
	5,925	3,800	2,325	3,800	2,900
		p = 0,008			
Tf	5,050	2,850	3,450	3,775	4,900
	6,600	4,900	5,000	5,700	5,100
	7,100	6,800	7,375	6,025	5,625
Td	0,000	0,000	1,700	,375	0,000
	5,500	,850	2,700	3,550	3,800
	6,075	5,700	4,875	4,975	4,200
Ca	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	0,000	0,000	0,000	0,000	0,725
ЗБО	6,000	5,425	5,100	5,100	4,950
	7,100	6,650	5,600	6,500	5,500
	7,775	7,600	6,900	7,700	5,700
					p = 0,04

Пародонтопатогенний мікроорганізм Aa був виділений у 30 обстежених пацієнтів (34,5 %). Найбільш значущим було поєднання трьох пародонтопатогенних мікроорганізмів в досліджуваному матеріалі з ПК. Так, в основній групі пародонтопатоген Tf був виявлен у 87 (100%), Pg – 76 пацієнтів (87,4 %) і Td – 71 (81,6 %). Поширеність в даній вибірці пародонтопатогенного мікроорганізму як Pi в ПК становила 41,4 % (36 пацієнтів).

Застосування системної антибактеріальної терапії зумовило наявність грибкової флори у вмісті ПК –Са була зареєстрована у 18 пацієнтів (20,7 %) (Таб. 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

Поширеність пародонтопатогенної мікрофлори

Пародонто- патогенний мікроорганізм	основна група			група контролю		
	Абс.	P, %	m, %	Абс.	P, %	m, %
Aa	30	34,5	5,1	22	36,7	6,2
Pg	76	87,4	3,6	48	80,0	5,2
Pi	36	41,4	5,3	40	66,7	6,1
Tf	87	100,0	3,1	58	96,7	2,3
Td	71	81,6	4,2	40	66,7	6,1
Ca	18	20,7	4,3	4	6,7	3,2

У групі контролю найбільш висока обсіменінність була такими пародонтопатогенами, як Pg - частота розповсюдженості склала 80 % (40 чол.), Tf- 96,7 % (58 пацієнтів) та Td – 66,7% (40 чол.). Частота зустрічаємості в вибірці пародонтопатогенного мікроорганізму Pi в ПК

склала 66,7 % (40 чел.), а Aa в ПК зустрівся в 36,7 % (22 чел.). У 4 пацієнтів (6,7%) була зареєстрована грибкова флора Ca (Рис.4.2.1).

Результати дослідження продемонстрували, що в основній групі статистично значимо частіше зустрічалася грибкова флора ($\chi^2 = 5,49$; $\phi = 0,19$; RR = 1,18, 95% CI: 1,04 – 1,34; $p = 0,02$) та облигатний анаероб Td ($\chi^2 = 4,29$; $\phi = 0,17$; $p = 0,04$). Ризик ураження ПК Td у хворих з набутими вадами серця збільшується в 2 рази (RR = 1,81, 95% CI: 1,03 – 3,20; $p = 0,04$). Тоді, як в контрольній групі статистично значимо частіше зустрічався облигатний анаероб Pi ($\chi^2 = 9,09$; $\phi = 0,25$; RR = 1,61, 95% CI: 1,19 – 2,19; $p = 0,003$).

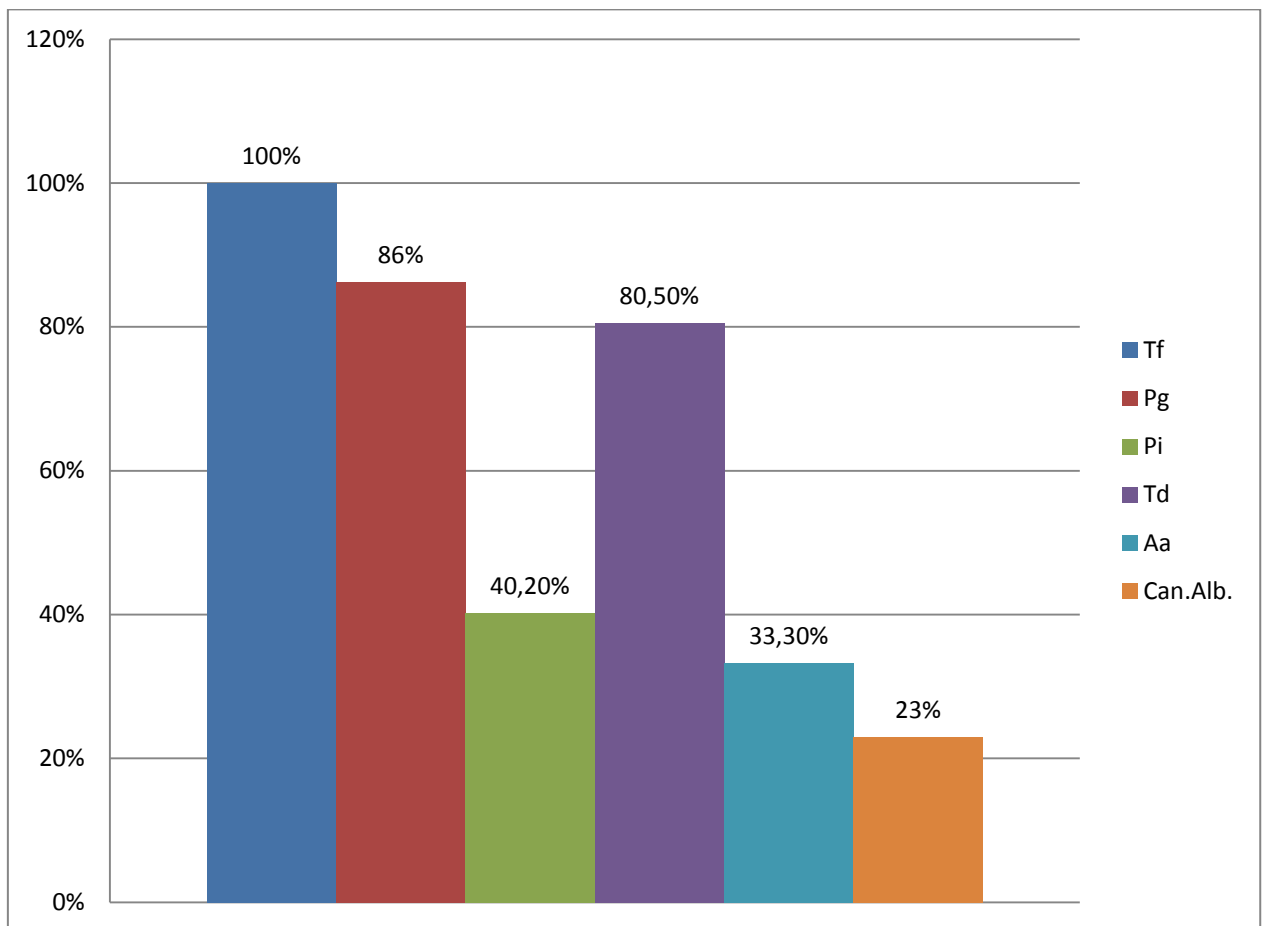


Рис. 4.2.1. Поширеність основних пародонтапатогенів в ПК пацієнтів з набутими вадами серця. *Candida albicans* (Ca), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Prevotella intermedia* (Pi) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg).

Оскільки вагомим значенням в прогресуванні ГП є стадія захворювання ми провели порівняльний аналіз в залежності від перебігу ГП в даних кагортах пацієнтів.

Результати мікробіологічних досліджень показали, статистично значущі відмінності обсіменіння ПК в залежності від перебігу ГП (таб. 4.2.4).

Таблиця 4.2.4

Ступінь обсіменіння пародонтального карману

Мікроорганізми	Загострений перебіг Me (IQR)	Хронічний перебіг Me (IQR)	рівень значущості відмінностей p
Загальне бактеріальне обсіменіння, Lg	6,5 (5,7 – 6,9)	5,1 (4,5 – 5,6)	0,001
<i>P. gingivalis</i> , Lg	4,95 (3,25 – 5,40)	2,0 (1,25 – 4,10)	0,003
<i>T. forsythensis</i> , Lg	5,1 (4,98 – 5,73)	3,9 (3,3 – 5,5)	0,010
<i>T. denticola</i> , Lg	3,60 (0,00 – 5,60)	1,85 (1,57 – 4,20)	0,366
<i>P. intermedia</i> , Lg	0,00 (0,00 – 0,77)	0,50 (0,00 – 2,60)	0,535
<i>A. actinomycetemcomitans</i> , Lg	0,00 (0,00 – 0,60)	0,00 (0,00 – 1,80)	0,366
<i>Candida albicans</i> , Lg	0,00 (0,00 – 1,27)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,826

При хронічному перебігу захворювання показник ЗБО був статистично значуще нижче ($U=7,0$, $p=0,001$) і змінювався від $\min=2,5$ до $\max=6,0$ Lg, середина вибірки була $Me=5,1$ Lg, значення показника обсіменіння 50% обстежених пацієнтів знаходився в межах IQR: 4,5 – 5,6 Lg. При гострому перебігу захворювання показник обсіменіння пародонтальних карманів збільшився більше чим на порядок і склав $\min - \max: 7,2 - 5,6$ Lg, $Me=6,5$ Lg, IQR: 5,7 – 6,9 Lg.

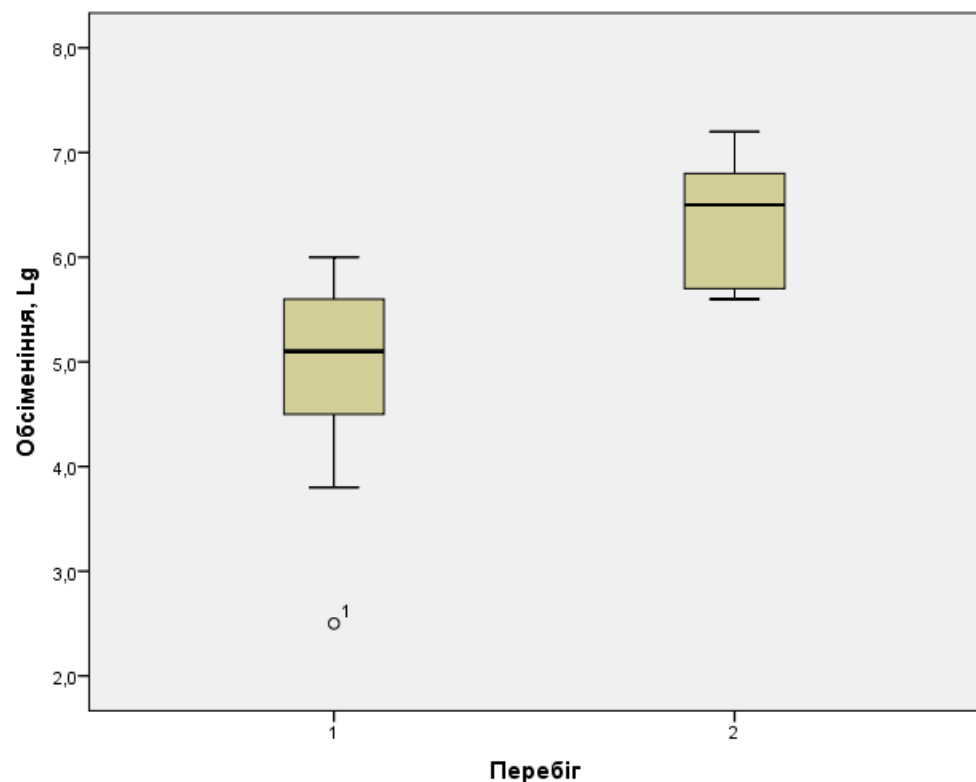


Рис. 4.2.2. Загальне бактеріальне обсіменіння пародонтальних карманів (Lg). 1 – група пацієнтів з хронічним перебігом, 2 – група пацієнтів з загостреним перебігом.

Статистично значущі відмінності обсіменіння пародонтальних карманів були зареєстровані такими пародонтапатогенами, як P_g ($U=38,5$, $p=0,003$) і T_f ($U=48,0$, $p=0,01$) (Рис. 4.2.2, Рис. 4.2.3).

При загостреному перебігу захворювання показники обсіменіння пародонтальних кишень P_g збільшуються на 2 порядки і становлять від $\min =$

1,9 до $\max = 6,1$ Lg, середина вибірки становила $Me = 5,0$ Lg, значення показника обсіменіння 50% пацієнтів знаходилося в межах IQR: 3,3 - 5,4 Lg.

При хронічному перебігу захворювання нижня межа ступеня обсіменіння пародонтальних карманів зменшилась на декілька порядків і становила $\min - \max: 0,0 - 4,6$ Lg, середина вибірки становила $Me = 2,0$, IQR: 1,3 - 4,1 Lg.

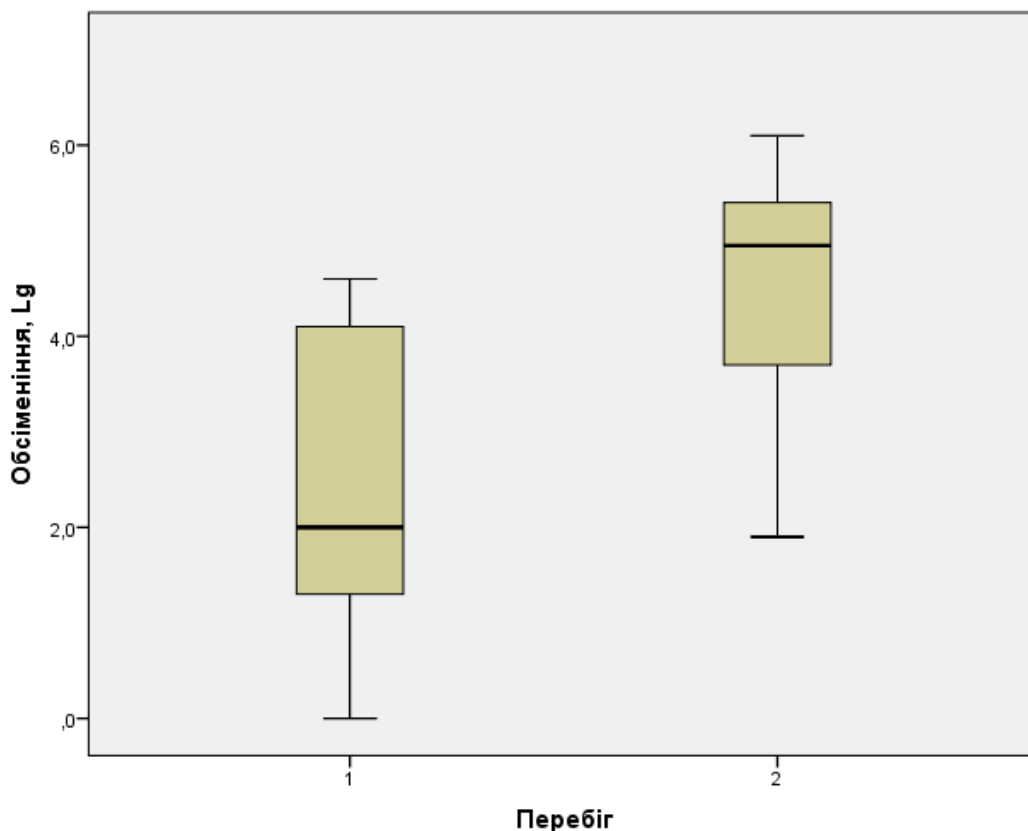


Рис. 4.2.3. Обсіменіння пародонтальних карманів *Porphyromonas gingivalis* (Lg). 1 – група пацієнтів з хронічним перебігом, 2 – група пацієнтів з загостреним перебігом.

У разі хронічного перебігу ми бачимо великий розкид показників обсіменіння Tf від $\min = 0,0$ до $\max = 6,0$ Lg, середина вибірки становила $Me = 3,9$ Lg, значення показника обсіменіння 50% пацієнтів знаходилося в межах IQR: 3,3 - 5,5 Lg.

При загостреному перебігу захворювання нижня межа ступеня обсіменіння пародонтальних карманів збільшувалася на п'ять порядків і становила $\min = 4,9$, верхня межа становила $\max = 5,73$ Lg, середина значень показника у вибірці зросла більш ніж на два порядки $Me = 6,5$ Lg, так само як і інтерквартильний розмах IQR: 5,7 - 6,9 Lg.

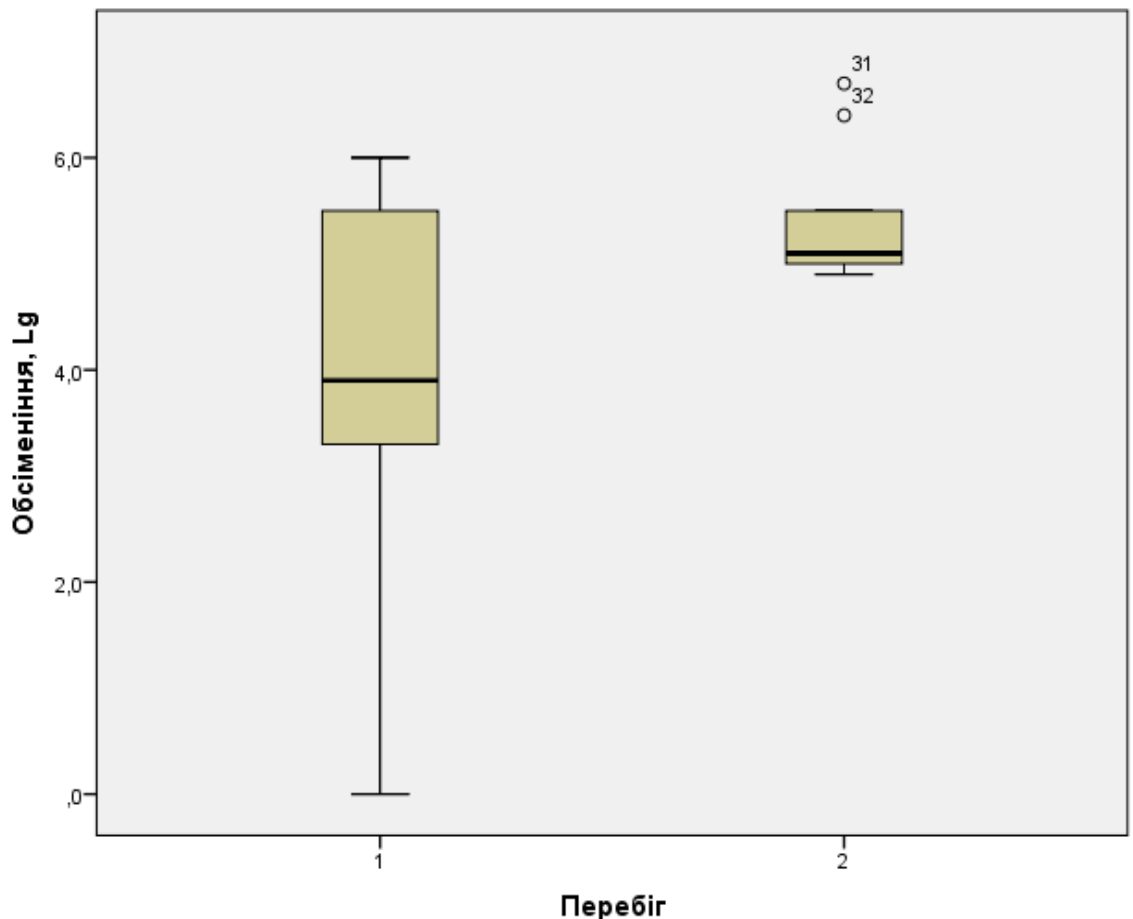


Рис. 4.2.4. Обсіменіння пародонтальних карманів *Tannerella forsythus* (Lg). 1 – група пацієнтів з хронічним перебігом, 2 – група пацієнтів з загостреним перебігом.

4.3. Визначення основних пародонтапатогенів за допомогою молекулярно-генетичного дослідження на видалених клапанах серця.

Забір матеріалу із клапанів серця проводився під час оперативного втручання, що включало заміну клапана серця з дотриманням усіх правил

асептики. Матеріал брався в одноразові стерильні контейнери з розрахунку «один клапан – один контейнер» для запобігання контамінації. Якщо час від моменту забору до доставки матеріалу становив більше двох годин, то він зберігався в холодильнику при температурі $6\pm 2^{\circ}\text{C}$. Транспортне середовище не використовувалось. Такий метод був використаний для того, щоб виключити додаткове (навіть мінімальне) розведення матеріалу при проведенні дослідження. Кожна пробірка була промаркована відповідним чином і супроводжувалась направленням із зазначенням необхідних даних.

Клапани серця подрібнювали на більш дрібні фрагменти за допомогою стерильних ножиць і пінцета, при цьому для кожного нового зразка брались окремі набори інструментів. Далі подрібнені зразки заливали 1,0 мл стерильного 0,9 % розчину хлориду натрію (фізіологічний розчин) з використанням стерильних одноразових наконечників з аерозольним фільтром, рекомендованих для застосування в цій методиці. Пробірки залишались на 20 хвилин при кімнатній температурі для екстракції мікробної маси в розчин. Через кожні 5 хвилин пробірки струшували протягом 10–15-ти секунд на вортексі для покращення екстракції. Після закінчення екстракції пробірки центрифугували на вортексі при 1000 об./хв. протягом 30 секунд для осадження крапель. Отриманий екстракт в об'ємі 100 мкл вносився в окрему промарковану відповідним чином пробірку типу «Еппендорф». У пробірки з екстрактом вносили по 300 мкл лізуючого розчину й далі виділяли нуклеїнові кислоти згідно з інструкцією про застосування комплекту реагентів «Проба-НК». Інтерпретація отриманих результатів проводилась відповідно до рекомендацій виробника.

Результати визначення рівня ЗБО та поширеності основних пародонтопатогенних мікроорганізмів на видалених клапанах серця продемонстрували, що умовно-асептичний інтраопераційний матеріал (видалені мітральний і аортальний клапани серця) містили велику кількість бактерій з групи пародонтопатогенів.

Рівень ЗБО склав (3,7 (3,3-3,9) Lg). Високий рівень обсіменіння в біологічному матеріалі (на видалених мітральному і аортальному клапанах серця) був зареєстрований у такого пародонтопатогенного мікроорганізму, як Pg– 59,8% (52 хворих). У 35 пацієнтів (40,2%) був виявлений на видалених клапанах мікроорганізм Td, у 32 пацієнтів (36,8%) Tf. У 9 пацієнтів (10,3%) зареєстрували пародонтопатогенний мікроорганізм Pi. У 9 пацієнтів (10,3%) мікроорганізм Aa був зареєстрований на клапані при відсутності його в пародонтальних карманах. Грибкова флора Ca була зареєстрована у 6 пацієнтів (6,9%) на клапанах серця (Рис. 4.3.1).

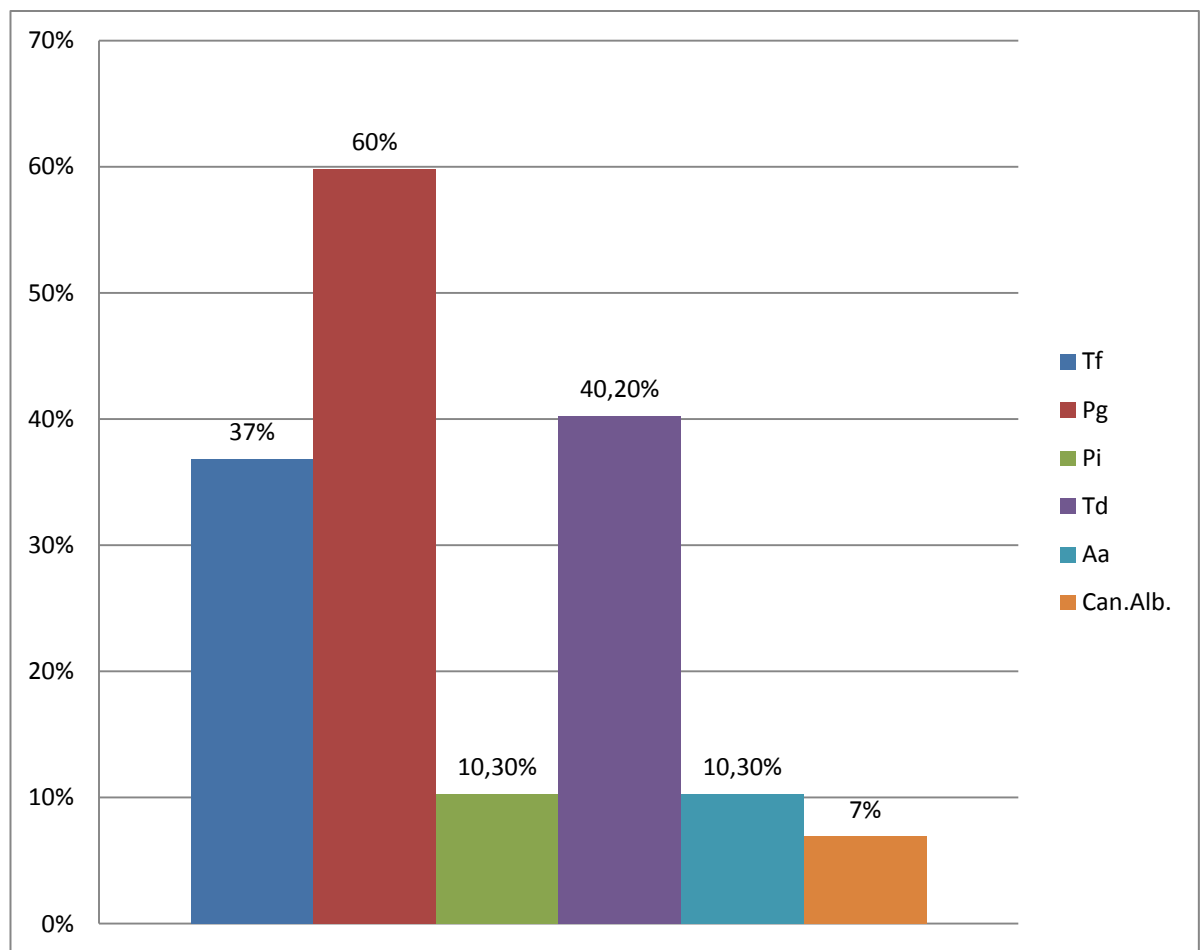


Рис. 4.3.1. Поширеність основних пародонтапатогенів на видалених клапанах серця. *Candida albicans* (Ca), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Prevotella intermedia* (Pi) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg).

Проводили визначення гендерних особливостей обсіменіння біологічного матеріалу у пацієнтів з набутими вадами серця із ГП.

Результати дослідження продемонстрували статистично значущу різницю ($U = 300,0, p = 0,027$) між обсіменінням біологічного матеріалу (видалений клапан серця) і мікроорганізмом Tf для чоловіків і жінок ($Me = 2,2$; IQR: 1,4 - 5,1 и $Me = 1,3$; IQR: 0,0 - 3,9).

Проводили визначення рівня обсіменіння біологічного матеріалу у стоматологічних пацієнтів молодого, середнього та похилого віку з набутими вадами серця із ГП. Результати дослідження продемонстрували, що найбільша кореляція проявляється з обсіменінням таким мікроорганізмом як Tf - $\rho = -0,31$, $p = 0,014$. Також високі показники були зареєстровані для ЗБО $\rho = -0,275$, $p = 0,034$.

Обсіменіння клапану серця таким представником пародонтопатогенної мікрофлори як Pi $\chi^2_4 = 11,8$, $p = 0,019$, Tf - $\chi^2_4 = 13,8$, $p = 0,008$, Td - $\chi^2_4 = 9,469$, $p = 0,024$, також мала кореляційні взаємозв'язки з віком. (Таб. 4.3.1).

Таблиця 4.3.1

Рівень обсіменіння пародонтопатогенною мікрофлорою клапану серця в залежності від віку

Патоген	До 30	30-39	40-49	50-59	За 60
	Q ₁	Q ₁	Q ₁	Q ₁	Q ₁
	Me	Me	Me	Me	Me
	Q ₃	Q ₃	Q ₃	Q ₃	Q ₃
Aa	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	0,000	0,000	1,100	0,000	0,900
	1,175	0,125	1,925	1,900	1,400
Pg	0,000	1,300	0,275	4,400	3,925
	0,000	4,500	2,000	5,250	4,350
	1,825	1,700	2,300	2,900	6,100
		$p = 0,14$	$p =$	$p =$	$p = 0,12$

			0,048	0,002	
Pi	0,375	0,000			
	0,700	0,000	0,000	0,000	0,000
	5,925	0,800	0,500	0,850	0,000
		p = 0,008	0,325	0,800	0,900
Tf	0,050	0,850	0,450	0,775	
	0,600	0,900	0,000	1,000	0,900
	1,100	0,800	1,375	1,025	1,100
			p = 0,008	p = 0,008	1,625
Td	0,000	0,000	0,700	,375	0,000
	0,500	0,850	0,700	0,550	0,800
	1,075	1,700	1,875	1,975	1,200
Ca	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	0,000	0,000	0,000	0,000	0,725
ЗБО	0,000	0,425	0,100	0,100	0,950
	1,100	1,650	1,600	1,500	1,500
	1,775	1,600	1,900	1,700	5,700 p = 0,04

Результати молекулярно-генетичного аналізу мікробіологічного профілю інтраопераційних матеріалів клапанів продемонстрували, що рівень ЗБО на видалених клапанах серця статистично значуще залежить від перебігу генералізованого пародонтиту ($U=59,0$, $p=0,04$) (Таб. 4.3.2).

Таблиця 4.3.2

Ступінь обсіменіння видалених аортальних і мітральних клапанів серця

Мікроорганізми	Загострений перебіг Me (IQR)	Хронічний перебіг Me (IQR)	рівень значущості відмінностей
Загальне бактеріальне обсіменіння, Lg	3,85 (3,65 – 4,03)	3,6 (3,3 – 3,83)	0,04
<i>P. gingivalis</i> , Lg	1,10 (0,00 – 1,97)	1,25 (0,00 – 1,90)	0,02
<i>T. forsythensis</i> , Lg	0,00 (0,00 – 0,14)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,795
<i>T. denticola</i> , Lg	0,00 (0,00 – 1,10)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,734
<i>P. intermedia</i> , Lg		0,00 (0,00 – 0,00)	0,984
<i>A. actinomycetemcomitans</i> , Lg	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,984
<i>Candida albicans</i> , Lg	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,857

У разі хронічного перебігу ми бачимо великий розкид показників обсіменіння від $\min = 0,0$ до $\max = 4,0$ Lg, середина вибірки становила $Me = 3,6$ Lg, значення показника обсіменіння 50% пацієнтів знаходилося в межах IQR: 3,3 - 3,8 Lg. При гострому перебігу захворювання нижня межа ступеня обсіменіння клапану серця збільшувалася на три порядки і становила $\min =$

3,1 верхня межа становила $\max = 4,1$ Lg, середина значень показника у вибірці зросла більш ніж на три порядки $Me = 3,9$ Lg, так само як і інтерквартильний розмах IQR: 3,7 - 4,0 Lg (Рис.4.3.2).

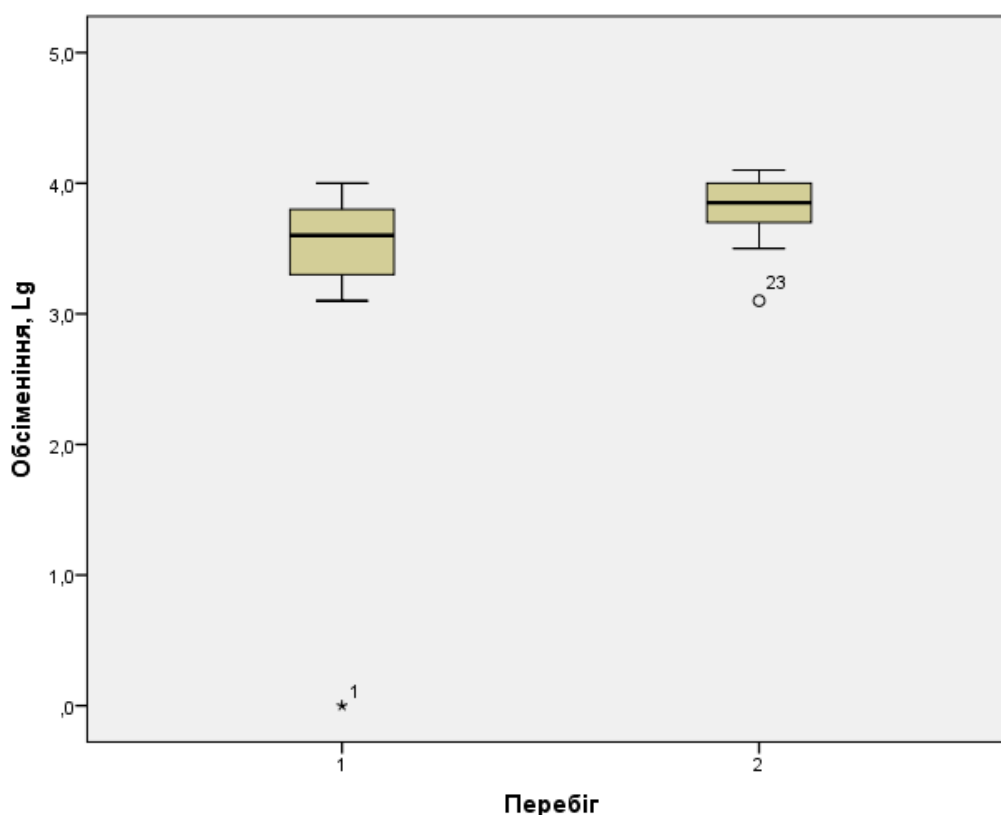


Рис. 4.3.2. Загальне бактеріальне обсіменіння видалених клапанів серця (Lg) в залежності від перебігу генералізованого пародонтиту. 1 – група пацієнтів з хронічним перебігом, 2 – група пацієнтів з загостреним перебігом.

Аналіз основних патогенів на видалених мітральному і аортальному клапанах серця не продемонстрував статистично значущих відмінностей рівня обсіменіння в залежності від перебігу генералізованого пародонтиту, що може бути пов'язаним з системним застосуванням антибіотиків широкого спектру дії в період підготовки пацієнта до оперативного втручання. Якщо в пародонтальних кишнях ми фіксували статистично значущу різницю показників в залежності від перебігу патологічного процесу, то для біоматеріалу клапанів серця цього не спостерігалось. Середина вибірки для P_g становила $Me=1,25$ Lg, інтерквартильний розмах IQR: 0,0 – 1,9 Lg при хронічному перебігу, при гострому перебігу середина вибірки склала $Me=1,1$ Lg, інтерквартильний розмах IQR: 0,0 – 1,98 Lg ($U=104,5$, $p=0,83$) (

Рис.16). При хронічному перебігу середина вибірки показників обсіменіння Tf склали $Me=0,0$ Lg, інтерквартильний розмах IQR: $0,0 - 1,4$ Lg, у разі загострення захворювання $Me=0,0$ Lg, IQR: $0,0 - 1,4$ (U=103,0, $p=0,79$) (Рис.4.3.3).

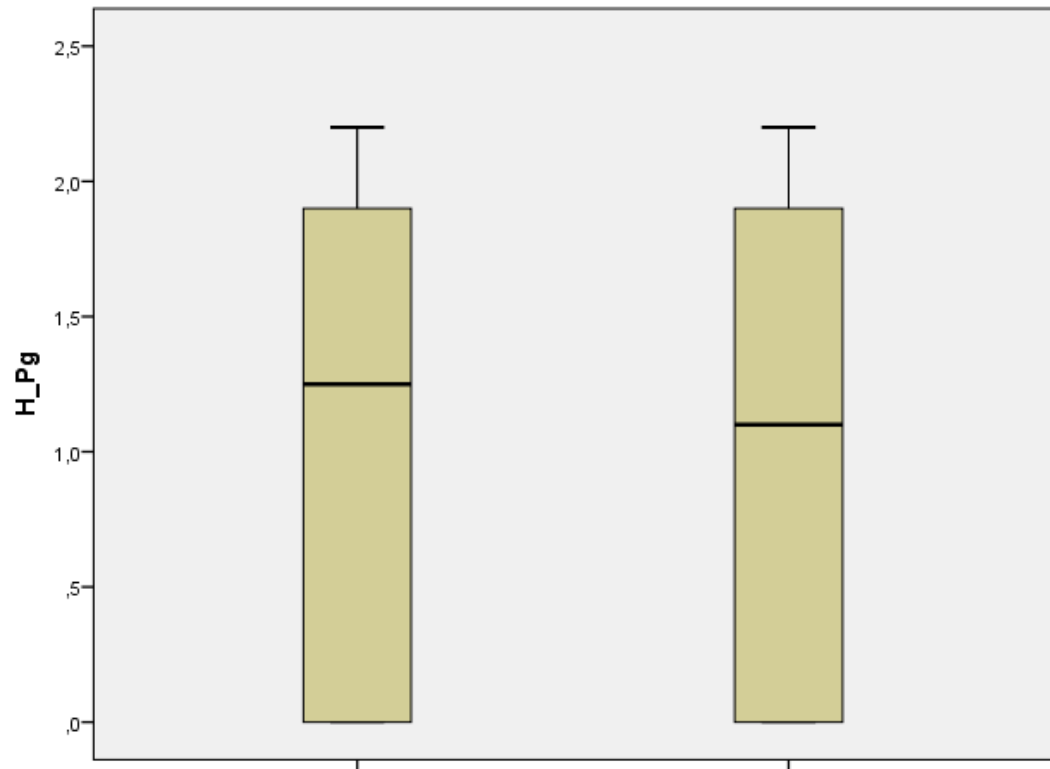


Рис. 4.3.3. Обсіменіння видалених клапанів серця (Lg) *Porphyromonas gingivalis* (Pg) в залежності від перебігу генералізованого пародонтиту у пацієнтів з клапанною патологією ($p=0,02$).

Підсумовуючи дані результати досліджень свідчать, що рчПЛР підвищує стандарти діагностики та дозволяє виявляти некультивовані анаеробні парадонтопатогени не тільки в пародонтальному кармані, а і в матеріалах серця. Найбільша розповсюдженість в ПК пацієнтів з набутими вадами серця була зареєстрована у таких представників парадонтопатогенної мікрофлори Tf був виявлен у 87 (100%), Pg – 76 пацієнтів (87,4 %) і Td – 71 (81,6 %). При гендерному розподілі найбільш значущі показники відмічались для Tf. Рівень обсіменіння Tf у чоловіків був статистично значуще вище (U =

671,5; $p = 0,009$) і склав $Me = 6,0$; IQR: 5,5 - 6,6 Lg ніж у жінок $Me = 5,0$; IQR: 3,3 - 6,1 Lg. ЗБО в ПК у чоловіків також відрізнялася в більшу сторону на статистично значущому рівні ($U = 680,0$; $p = 0,01$), і становила $Me = 6,9$; IQR: 5,7 - 7,7 Lg, тоді, як у жінок $Me = 5,7$; IQR: 5,1 - 7,3 Lg. Зареєстровані кореляційні взаємозв'язки між обсіменінням пародонтопатогеном Pg і віком хворих ($Pg \chi^2_4 = 18,6$, $p = 0,001$). Результати дослідження продемонстрували, що перебіг ГП впливає на обсіменіння в ПК на тках представників пародонтопатогенної мікрофлори як Pg ($U=38,5$, $p=0,003$) і Tf ($U=48,0$, $p=0,01$). Високий рівень обсіменіння в біологічному матеріалі (на видалених мітральному і аортальному клапанах серця) був зареєстрований у такого пародонтопатогенного мікроорганізму, як Pg– 59,8% (52 хворих). Результати дослідження продемонстрували статистично значущу різницю ($U = 300,0$, $p = 0,027$) між обсіменінням біологічного матеріалу (видалений клапан серця) і мікроорганізмом Tf для чоловіків і жінок ($Me = 2,2$; IQR: 1,4 - 5,1 и $Me = 1,3$; IQR: 0,0 - 3,9). Рівень обсіменіння ЗБО на видалених клапанах серця статистично значуще залежить від перебігу генералізованого пародонтиту ($U=59,0$, $p=0,04$). Статистично незначущі відмінності обсіменіння клапану серця було зареєстровано таким пародонтопатогеном, як Pg $Me=1,25$ Lg, що може бути пов'язано з прийманням пацієнтів системних антибактеріальних препаратів з метою профілактики ІЕ.

Основні положення розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Вітовський Р.М., Мазур І.П., Слободяник М.В./ Поширеність пародонтопатогенної мікрофлори в пацієнтів із клапанною патологією серцево – судинної системи // Сучасна стоматологія 2/2018, с. 24 – 30.
2. Витовский Р.М., Мазур И.П., Слободяник М.В./ Микробиомы пародонтальных карманов и биологического материала у пациентов с генерализованным пародонтитом и клапанной патологией сердца// Стоматология Эстетика Инновации 2/2018, с. 185 – 201.
3. Витовский Р.М., Мазур И.П., Слободяник М.В./ Микробний пейзаж пародонтопатогенної мікрофлори порожнини рота і на клапанах серця у пацієнтів з клапанною патологією серця // Стоматологія Казахстанна №1 – 2(14). – 2018. – с. 17 – 23.
4. Виступ на з'їзді Асоціації стоматологів України « Національна програма профілактики основних стоматологічних захворювань як складова державної системи охорони здоров'я » (Київ, 2018).

РОЗДІЛ 5

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ З НАБУТИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

5.1 Встановлення взаємозв'язків між бактеріальним ураженням тканин пародонта та бактеріальним ураженням видалених клапанів серця у пацієнтів в залежності від стадії протікання генералізованого пародонтиту

Нами було проаналізовано кількість зустрічаємих представників пародонтопатогенної мікрофлори одночасно в ПК і на видаленому клапані серця пацієнтів з набутими вадами серця.

Результати молекулярно-генетичного досліджень продемонстрували одночасну наявність основних пародонтопатогенів в пародонтальному кармані і на поверхні видалених клапанів серця у пацієнтів з супутньою патологією – набуті вади серця.

Застосування системної антибактеріальної терапії зумовило наявність грибової флори у вмісті пародонтальних карманів і на поверхні видалених клапанів серця. Грибкова флора - Са була зареєстрована у 3 пацієнтів (3,4%) як в пародонтальному кармані, так і на видалених клапанах серця (Таб.5.1).

Таблиця 5.1

Поширеність ДНК основних пародонтопатогенів в ПК і на видалених
клапанах серця

Вид	Карман				Клапан				Карман+ клапан			
	n	P	m	Δ	n	P	m	Δ	n	P	m	Δ
Pg	76	87,4	3,6	7,0	52	59,8	5,3	10,3	45	51,7	5,4	10,5
Aa	30	34,5	5,1	10,0	9	10,3	3,3	6,4	1	1,1	1,1	2,2
Pi	36	41,4	5,3	10,3	9	10,3	3,3	6,4	4	4,6	2,2	4,4
Tf	87	100,0	4,2	4,2	32	36,8	5,2	10,1	31	35,6	5,1	10,1

Td	71	81,6	4,2	8,1	35	40,2	5,3	10,3	23	26,4	4,7	9,3
Ca	18	20,7	4,3	8,5	6	6,9	2,7	5,3	3	3,4	2,0	3,8

У 45 (51,7%) обстежуваних виявлено P_g як в пародонтальному кармані так і на клапані серця. Одночасне ураження пародонтопатогеном T_f зареєстровано у 31 (35,6%) обстежених, а T_d у 23 (26,4%), що свідчить про високий ступінь ймовірності гематогенного шляху обсіменіння клапанів серця мікробіотою порожнини рта. Пародонтопатогенний мікроорганізм A_a був виявлений у 34,5% в пародонтальних карманах, але на клапанах цих пацієнтів він не був зареєстрований. Частота ідентифікації пародонтопатогенного мікроорганізму P_i в пародонтальному кармані і на клапані серця склала 4 (4,6%) випадку. (Рис.5.1).

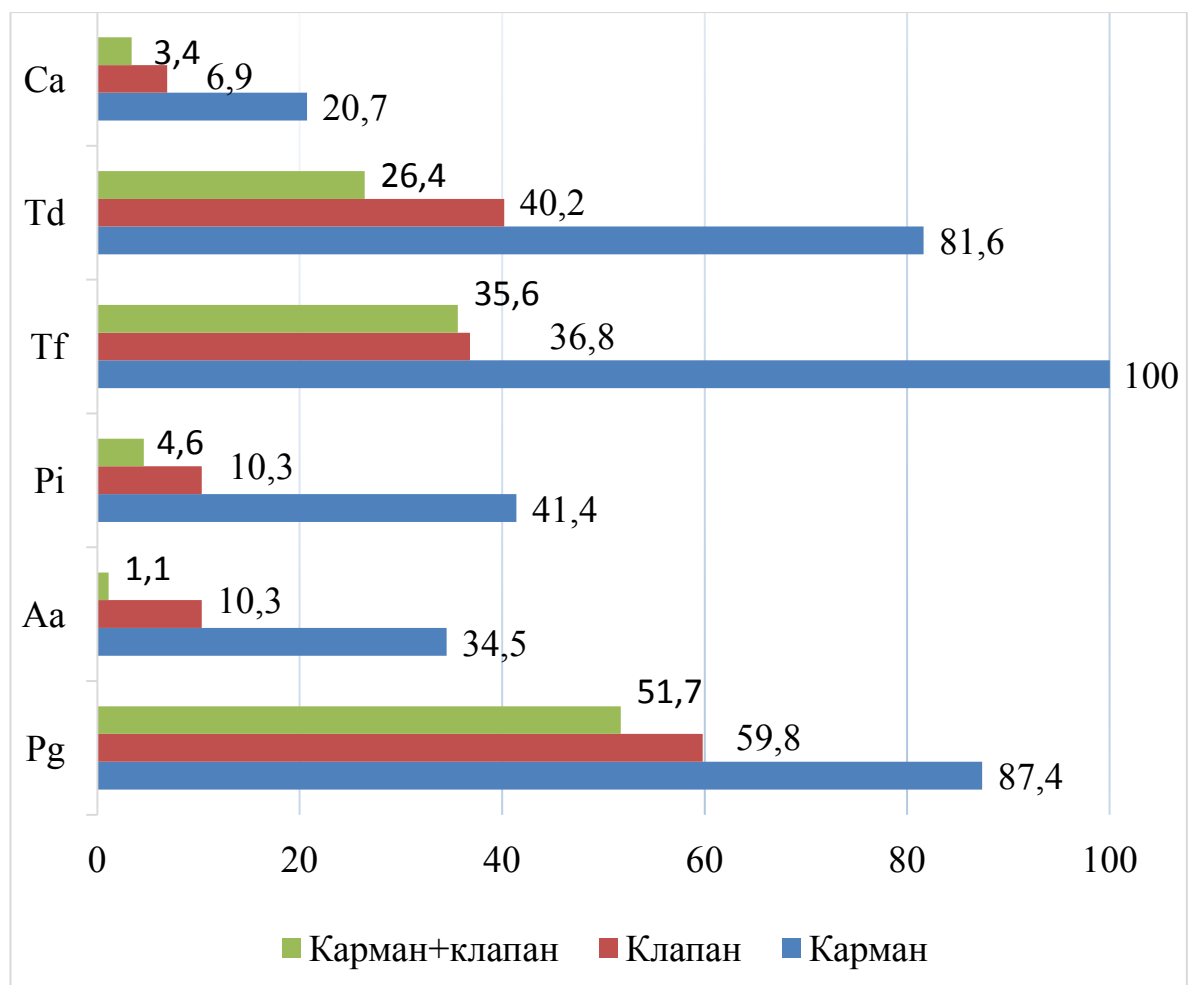


Рис. 5.1. Поширеність основних пародонтапатогенів, %. *Candida albicans* (Ca), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Prevotella intermedia* (Pi) *A. actinomycetemcomitans* (Aa), *P. gingivalis* (Pg).

Існує статистично значуща залежність виявлення Pg на клапанах серця при виявленні цього патогена в пародонтальних кишнях ($\chi^2 = 18,71$; $\phi = 0,46$; $p = 0,0001$) Імовірність наявності патогена на клапанах зростає більш ніж в 6 разів (RR = 6,75, 95% CI: 1,04 – 43,63). На відміну від Pg, пародонтопатоген Td, при виявленні в кишнях, ми статистично значимо частіше не виявимо на клапані ($\chi^2 = 9,86$; $\phi = -0,34$; RR = 2,70, 95% CI: 1,14 – 6,42; $p = 0,002$).

Оцінка внутрішньо-системної організації пародонтопатогенних мікроорганізмів

Реалізуючи завдання дослідження, була проведена оцінка внутрішньо-системної організації пародонтопатогенних мікроорганізмів, яка вивчалась за допомогою кореляційного аналізу (Таб.5.2). При використанні коефіцієнту рангової кореляції умовно оцінювалась тіснота взаємозв'язку. Значення коефіцієнту взаємозв'язку рівнів 0,3 і менше вважались показниками слабкої тісноти, значення більше 0,4, але менше 0,7 – показниками помірної тісноти зв'язку. Значення 0,7 і більше - показник високої тісноти зв'язку.

Останнім часом були досягнуті значні успіхи в розумінні патогенезу та природної історії захворювань пародонту. В даний час широко визнається, що в захворюваннях тканин пародонта беруть участь безліч бактерій, а не окремих мікроорганізмів. Фактично, початок запалення тканин пародонту спричиняється колонізацією субгінгівальної області пародонтальними бактеріями [100]. На поверхнях зубів, наприклад, ранні або первинні колонізатори - переважно стрептококи та актиноміцети. З часом, частки цих грампозитивних факультативно анаеробних бактерій зменшуються, і в

кінцевому підсумку грамнегативні анаероби стають більш встановленими, особливо на межі зубів і ясен [100].

Тим не менше, складні взаємодії між бактеріальною флорою та механізмами захисту приймаючої сторони значно впливають на баланс між бактеріальною агресією та захистом організму, і таким чином створюється біотоп [104].

У нашому дослідженні виявлено зв'язки високої тісноти взаємодії між Td - Tf ($\rho = 0,76$, $p = 0,001$), помірної тісноти Td - Pi ($\rho = 0,52$, $p = 0,001$), а так само зворотний зв'язок слабкої тісноти Td - Aa ($\rho = -0,23$, $p = 0,03$) всередині пародонтальних карманів пацієнтів основної групи. Крім Td пародонтопатоген Pi був помірно пов'язаний з Pg ($\rho = 0,32$, $p = 0,002$) і Tf ($\rho = 0,38$, $p = 0,001$), з Aa ($\rho = -0,28$, $p = 0,008$) спостерігався зворотній зв'язок. (Табл 5.2).

Таблиця 5.2

Залежність показників рівня обсіменіння в основній групі,
 ρ -Спірмена, $n = 87$

	Aa	Pg	Pi	Tf	Td	Ca
Aa	1	-0,465** 0,001	-0,283** 0,008	-0,005 0,96	-0,230* 0,032	-0,359** 0,001
Pg	-0,465** 0,001	1	0,323** 0,002	0,248* 0,021	0,06 0,58	-0,05 0,647
Pi	-0,283** 0,008	0,323** 0,002	1	0,383** 0,001	0,515** 0,001	-0,103 0,342
Tf	-0,005 0,96	0,248* 0,021	0,383** 0,001	1	0,760** 0,001	0,081 0,455
Td	-0,230* 0,032	0,06 0,58	0,515** 0,001	0,760** 0,001	1	-0,131 0,227

CA	-0,359**	-0,05	-0,103	0,081	-0,131	1
	0,001	0,647	0,342	0,455	0,227	

** - Кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння)

* - Кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння)

У зв'язку з передопераційним призначенням системних антибіотиків характер зв'язку в біоті основної та контрольної груп відрізнявся. Так само як і в основній групі виявлено зв'язки високої тісноти взаємодії між Td - Tf ($\rho = 0,72$, $p = 0,001$), помірної тісноти Td - Pi ($\rho = 0,67$, $p = 0,001$). Якщо в основній групі рівень обсіменіння Ca обернено слабо корелював з обсіменінням Aa, то в контрольній групі рівень обсіменіння Ca обернено слабо корелював з обсіменінням Pi ($\rho = 0,67$, $p = 0,001$). Звертає увагу факт збільшення рівня обсіменіння Aa зі зменшенням обсіменіння Pg ($\rho = -0,47$, $p = 0,001$), Pi ($\rho = -0,28$, $p = 0,008$), Td ($\rho = -0,23$, $p = 0,032$), Ca ($\rho = -0,36$, $p = 0,001$) в основній групі, тоді як в контрольній ми спостерігаємо прямий зв'язок помірної тесноти Aa з Pg ($\rho = 0,48$, $p = 0,001$) і Tf ($\rho = 0,36$, $p = 0,004$). (Таб. 5.3)

Таблиця 5.3

Залежність показників рівня обсіменіння в групі контролю, ρ -Спірмена, p .
N = 60

	Aa	Pg	Pi	Tf	Td	Ca
Aa	1	0,478**	-0,037	0,364**	0,109	0,14
		0,001	0,777	0,004	0,407	0,285
Pg	0,478**	1	0,008	0,125	-0,005	0,018
	0,001		0,953	0,341	0,971	0,894
Pi	-0,037	0,008	1	0,495**	0,674**	-
	0,777	0,953		0,001	0,001	0,314*
Tf	0,364**	0,125	0,495**	1	0,720**	0,059

	0,004	0,341	0,001		0,001	0,655
Td	0,109	-0,005	0,674**	0,720**	1	0,067
	0,407	0,971	0,001	0,001		0,609
CA	0,14	0,018	- 0,314*	0,059	0,067	1
	0,285	0,894	0,014	0,655	0,609	

** - Кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння)

* - Кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння)

В даному дослідженні при кореляційному аналізі зв'язку обсіменіння патогенами клапанів серця і пародонтальних карманів у зв'язку з малою вибіркою не враховувався гендерний та віковий фактор.

За даними аналізу найбільшу ступінь взаємодій з представниками субгінгівальної мікробіоти всередині біоплівки ($p \leq 0,001$) було виявлено для пародонтопатогену *Pg*, що говорить про синергізм даного мікроорганізма з іншими для кращої колонізації. Виявлено зв'язки високої взаємодії між *P.g* - *T.f* ($\rho = 0,72$, $p = 0,001$), помірної тісноти *P.g* - *T.d* ($\rho = 0,44$, $p = 0,01$), між *P.g* - *P.i* ($\rho = 0,47$, $p = 0,006$) всередині пародонтальних карманів пацієнтів основної групи. За даними аналізу найбільшу ступінь взаємодій з представниками субгінгівальної мікробіоти всередині біоплівки ($p \leq 0,001$) було виявлено для пародонтопатогену *Pg*, що говорить про синергізм даного мікроорганізма з іншими для кращої колонізації.

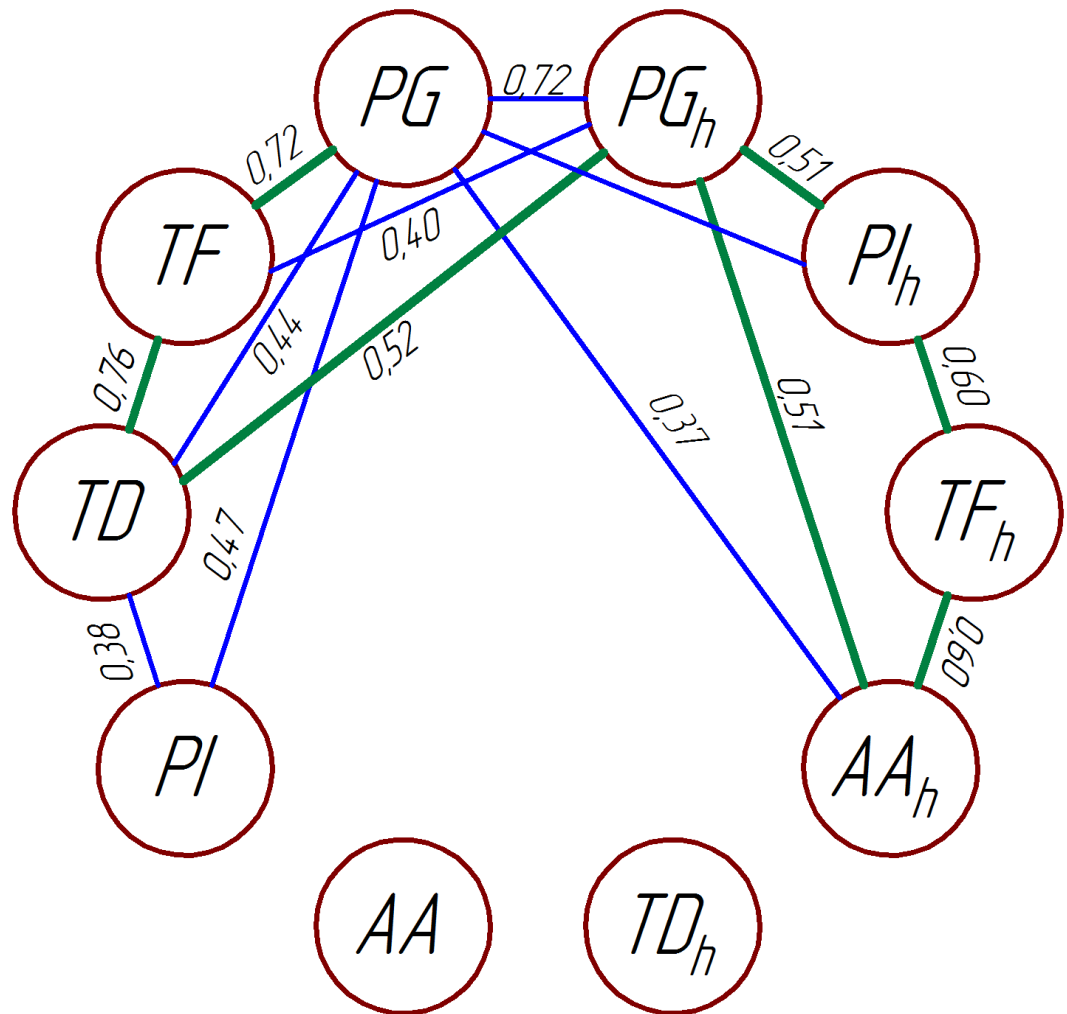


Рис. 5.2. Зв'язок між ступенем заселеності пародонтопатогенними мікроорганізмами *Tannerella forsythia* (TF), *Treponema denticola* (TD), *Prevotella intermedia* (PI), *A. actinomycetemcomitans* (AA), *Porphyromonas gingivalis* (PG). Нижній індекс h вказує, що показник відноситься до біоматеріалів серця. Зеленим кольором виділені кореляції значущі на рівні 0,01, синім - на рівні 0,05.

Було встановлено, що від обсіменіння пародонтального карману пародонтопатогеном P_g залежить обсіменіння клапану серця ($\rho = 0,72$, $p = 0,01$) (рис. 4). Також існує статистично значущий зв'язок помірної тісноти ($\rho = 0,40$, $p = 0,03$) показника ЗБО пародонтальних карманів з показником ЗБО прооперованих клапанів. Така кореляція між обсіменінням саме *Porphyromonas gingivalis* пародонтального карману на уражений клапан серця узгоджується з сучасними даними про вірулентність даного представника мікробіоти.

Лінійна регресійна модель залежності обсіменіння видалених клапанів від ступеня заселеності пародонтальних карманів.

Для виявлення ступіні обсіменіння клапану використовували регресійний аналіз, який дозволяє зробити висновок не лише про взаємозв'язок між показниками, а і дати математичний опис залежності між ними у вигляді лінійних функцій.

Для побудови моделі скористалися функцією автоматизованого лінійного моделювання прикладного статистичного пакета програми «IBM SPSS Statistics 20». Для підбору моделі використовували прямий кроковий метод. Як критерій для включення/виключення використовували Інформаційний критерій запропонований Хіроцугу Акаїке в 1974 році. В результаті побудови стандартної моделі для цільової змінної «Обсіменіння клапану серця» використовуючи предиктор обсіменіння ПК для таких пародонтопатогенних мікроорганізмом як Pg (Таб.5.4, 5.5) (Рис.5.3).

Таблиця 5.4

Показники залежності для Pg

	Змінні	
	Залежна	Незалежна
	H_Pg	Pg
Число позитивних значень	43	77
Число нулів	19	15
Кількість Відсутність у користувача	0	0
відсутніх Відсутність в системі значень	30	0

Показники залежності для Pg

	Змінні	
	Залежна	Незалежна
	H_Pg	Pg
Число позитивних значень	43	77
Число нулів	19	15
Кількість Відсутність у відсутніх користувача значень	0	0
Відсутність в системі	30	0

Застосовували метод виключення Гауса з вибором головного елемента.

Діагональний елемент (k 1) k k a – , на який проводилось ділення на k -му кроці. Коли головний елемент близький був до нуля по абсолютній величині, то знаходили у відповідному (k – му) стовпці максимальний за модулем елемент і переставляли рядки місцями так, щоб цей елемент став головним, тим самим, зменшили погрішність обчислень і округлень.

$$K(n) = \frac{2n(n+1)(n+2)}{2} + n(n-1)$$

де n – розмірність системи, тобто пропорційна кубу числа невідомих (O(n) 3).

Рівняння	Сводка для моделі					Оцінка Параметрів
	R-квадрат	F	ст.св.1	ст.св.2	Значимість	b1
Лінійна	0,854	355,8	1	61	0,0001	0,562

Зведення та оцінка параметрів регресійної моделі взаємозв'язку між обсіменінням клапану серця і обсіменінням ПК пацієнтів із ГП

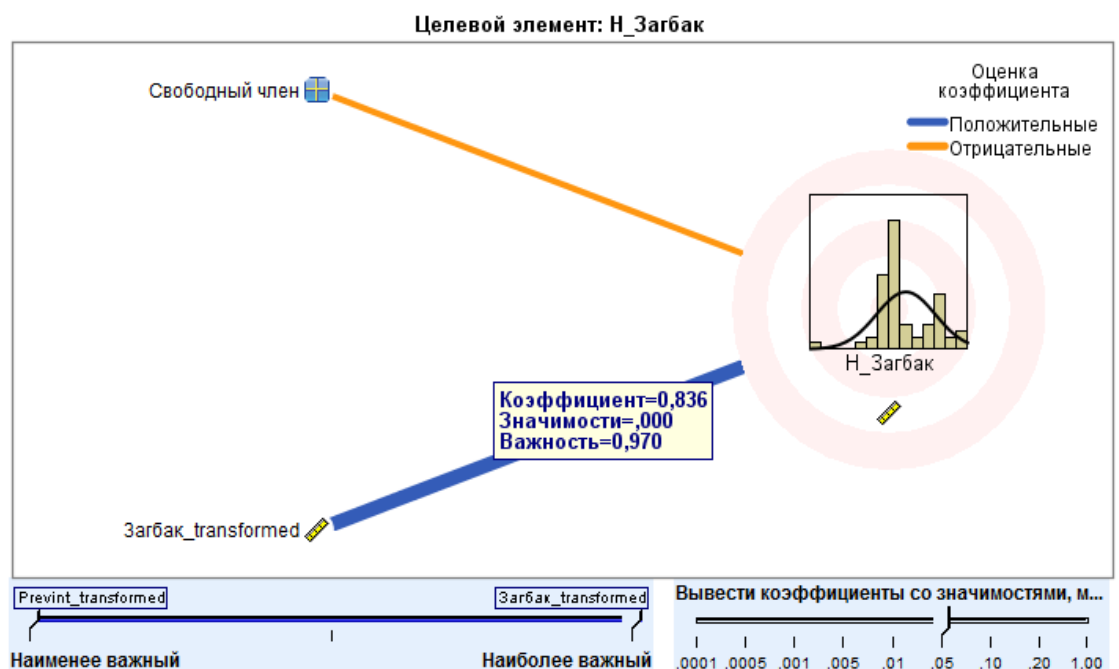


Рис. 5.3. Лінійна модель прогнозування залежності обсіменіння клапану P_g від показника пародонтальної кишені

На підставі вимірних пар значень вивели рівняння регресійної прямої, до якої наближається сукупність точок, що відповідають парам

значень між обсіменінням ПК та обсіменінням видаленого клапану серця і побудували модель. Отримали наступний вигляд рівняння регресії $Pg_h = 0,56 \times Pg$; ($R^2 = 0,85$; $95\%CI_b: 0,50 - 0,62$, $p \leq 0,001$).

Показник статистичної значущості обсіменіння пародонтопатогенним мікроорганізмом Pg знайдений при дисперсійному аналізі $p \leq 0,001$, що свідчить про те, що регресійна модель, побудована на основі даних стратифікованої вибірки справедлива для всієї сукупності подібних пацієнтів. Значення тесту Дурбина-Уотсона на автокореляцію становить 2,1, тобто близько 2. Це говорить про відсутність систематичних зв'язків між залишками. Результати дослідження продемонстрували, що у пацієнти з набутими вадами серця виявлений лінійний достовірний ($p \leq 0,001$) взаємозв'язок між обсіменінням ПК і обсіменінням видаленого клапану серця пародонтопатогенним мікроорганізмом Pg (Рис 5.4).

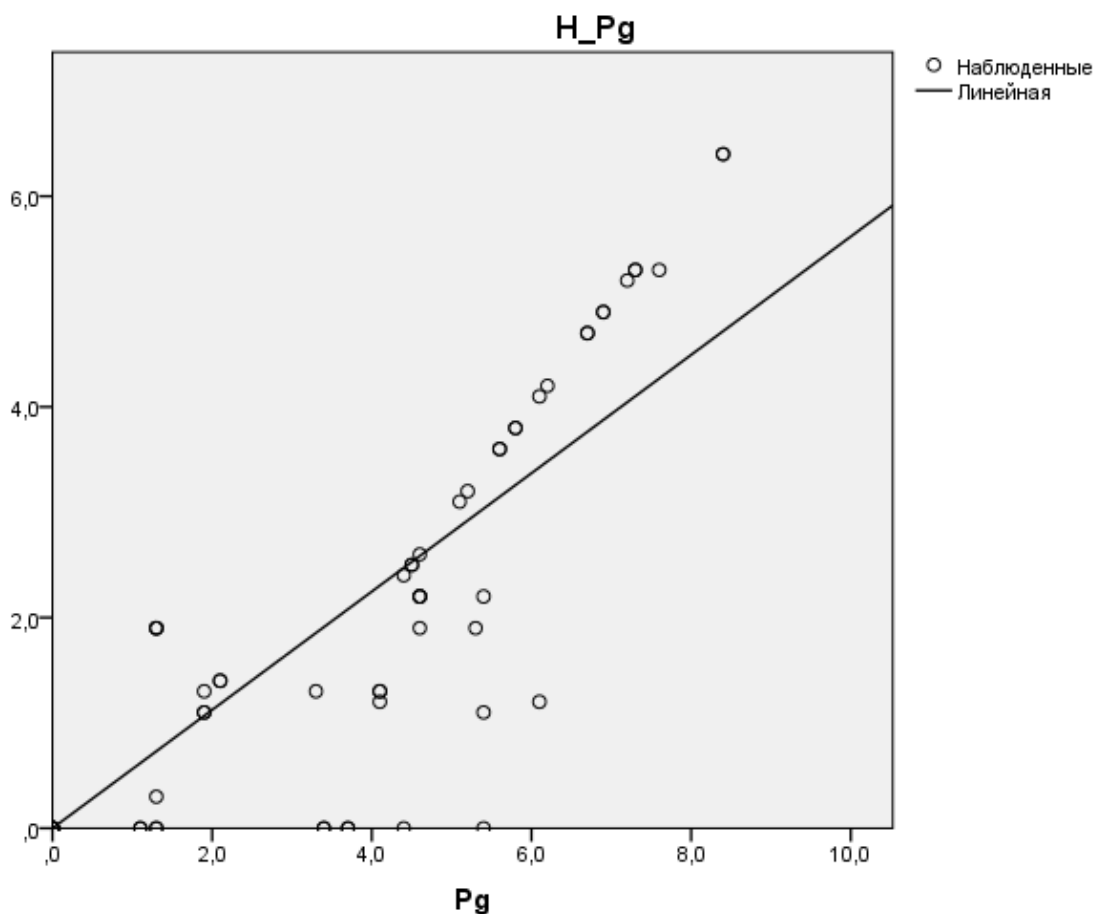


Рис. 5.4 Регресійна модель взаємозв'язку між обсіменінням клапану серця і обсіменінням ПК у пацієнтів із ГП на тлі набутих вад серця.

Найбільша залежність у пацієнтів із ГП на тлі клапанної патології серця виявили між обсіменінням клапану серця і обсіменінням ПК ЗБО (Таб.5.6). Отримали наступний вигляд рівняння регресії $ZBO_h = 0,82 \times ZBO - 0,93$; ($R^2 = 0,82$; $95\%CI_{const}: 1,64 - 0,22$, $p=0,01$; $95\%CI_b: 0,67 - 0,96$, $p \leq 0,001$).

Таблиця 5.6

Показники залежності ЗБО

	Переменные	
	Зависимая	Независимая
	Н_Загбак	Загбак
Число положительных значений	61	92
Число нулей	1	0
Количество отсутствующих значений	0	0
Отсутствие у пользователя		
Отсутствие в системе	30	0

Таблиця 5.7

Зведення та оцінка параметрів регресійної моделі взаємозв'язку між обсіменінням клапану серця і обсіменінням ПК пацієнтів із ГП

Рівняння	Сводка для моделі					Оцінка параметрів	
	R-квадрат	F	ст.св.1	ст.св.2	Значимість	Константа а	b1
Лінійна	0,796	234,2	1	60	0,0001	-1,028	0,888

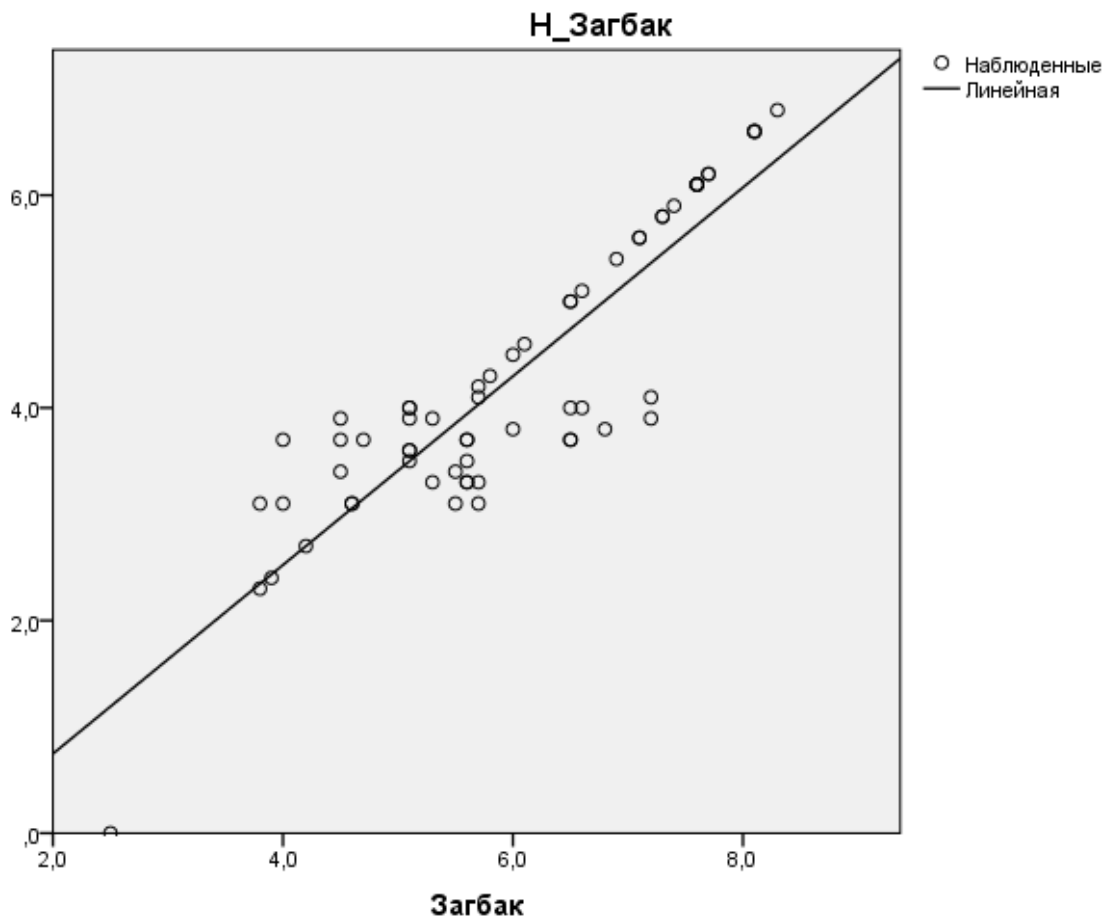


Рис. 5.5. Регресійна модель взаємозв'язку між обсіменінням клапану серця і обсіменінням ПК у пацієнтів із ГП на тлі набутих вад серця ($p \leq 0,001$).

Лінійна модель прогнозування залежності загального бактеріального обсіменіння клапану від показника біоценозу пародонтальної кишені (Рис.5.6).

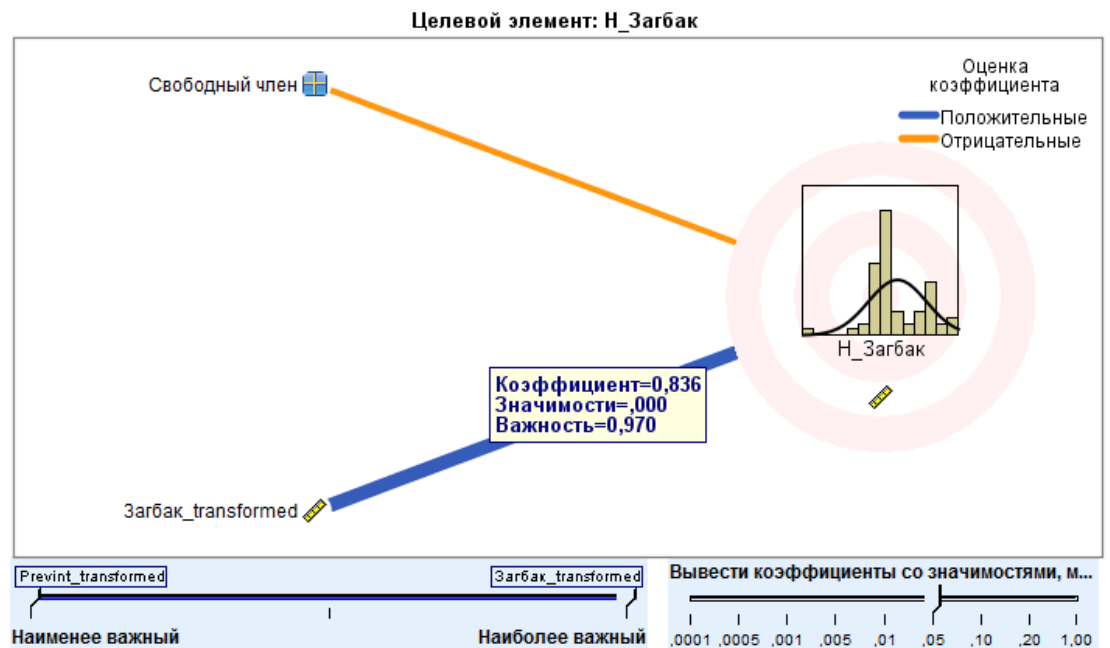


Рис. 5.6 Лінійна модель прогнозування залежності загального бактеріального обсіменіння клапану від показника біоценозу пародонтальної кишені ($p \leq 0,001$).

Значення коефіцієнту R: 0,80 - 0,90 підтверджують, якість лінійної моделі, яка була побудована в результаті проведення регресійного аналізу, що свідчить про тісний зв'язок між показником ступіні заселення пародонтальних карманів та результатами дослідження матеріалу серцевих клапанів. Статистична значущість в отриманій моделі складає менш за 0,001. Це свідчить про те, що регресійна модель, що побудована на основі даних пацієнтів, які потрапили у виборку, справедлива для популяції в цілому.

Виявлені кореляційні взаємозв'язки показників обсіменіння під час ГП при набутих вадах серця, обґрунтовують необхідність санації порожнини рота перед оперативним втручанням. Пацієнти із генералізованим пародонтитом на фоні клапанної патології повинні бути проінформовані про вплив пародонтопатогенної мікрофлори на серцево – судинну систему та проліковані з метою профілактики виникнення транзиторної бактеремії.

5.3 Обґрунтування удосконалення схем профілактики захворювань тканин пародонта у хворих із клапанною патологією серця

Для обґрунтування необхідності лікування захворювань тканин пародонта у пацієнтів з НВС було відібрано 20 пацієнтів. Клінічні дослідження (клініко – лабораторне обстеження і лікування) були проведені на групі хворих, які мали захворюваннями тканин пародонту на тлі супутньої патології НВС. Всім пацієнтам проведено комплексне обстеження тканин пародонта за загальноприйнятою схемою.

Стан тканин пародонта оцінювали за характером змін індексу ІГ, ПМА, індексу кровоточивості ясен перед лікуванням і після. Для вивчення поширеності пародонтопатогеної мікрофлори проводили мікробіологічне дослідження за допомогою ПЛР – методу вмісту ПК до лікування і через 3 міс. після лікування.

Пацієнтам проводили лікування згідно 566 Наказу МОЗ України (2004) в рамках заходів передбачених у фазі І лікування генералізованого пародонтиту:

1. Професійна гігієна порожнини рота;

- зняття над ясенних і під ясенних зубних відкладень, полірування всіх поверхонь зубів кюретами Грейсі;
- часткове усунення місцевих травматичних факторів: полірування поверхні пломб, реставрацій, усунення навислих країв пломб;

2. Мотивація пацієнта до виконання лікувально-профілактичного гігієнічного режиму та проведення інструктажу;

- навчання пацієнта навичкам використання індивідуальних гігієнічних засобів для профілактики утворення бактеріального нальоту;

Пацієнтам додатково в якості антибактеріального засобу застосовували дентальну вкладку з пролонгованою дією PerioCher в ПК з глибиною зондування ≥ 5 мм.

5.3.1 Клінічна та індексна оцінка ефективності лікування хворих генералізованим пародонтитом на тлі набутих вад серця.

Хворі на ГП на тлі НВС через 3 міс. після пародонтологічного лікування відмічали покращення стану в порожнині рота : відсутність відчуття дискомфорту в порожнині рота, відсутність кровоточивості при подразненні, відсутність неприємного запаху з рота. Об'єктивно спостерігалось: ясна блідо – рожевого кольору, відсутність кровоточивості при зондуванні ПК, відсутність ексудації з ПК, глибина ПК була в межах 3 – 4 мм.

Аналіз динаміки показників пародонтологічних індексів у хворих ГП на тлі НВС був проведений перед лікуванням і порівнювали з аналогічними показниками пацієнтів через 3 міс. Результати проведеного дослідження визначення індексу гігієни (ІГ) порожнини рота продемонстрували, що початковий показник у пацієнтів із ГП та НВС мав високий рівень індексу, який характеризується як поганий та становив $3,9 \pm 1,01$ бала. Показник ІГ через 3 місяці був достовірно менший ($p=0,045$) чим до лікування та становив $1,94 \pm 1,01$ бала, який характеризується як задовільний.

Зареєстрована позитивна динаміка папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (ПМА), що характеризує активність запального процесу в тканинах пародонта. До лікування цей показник становив $24,2 \pm 5,1\%$. Аналіз змін індексу після лікування продемонстрував, що проведення професійної гігієни порожнини рота, навчання правелам гігієни і застосування місцевого антисептику з пролонгованою дією призвів до зменшення запалення в тканинах пародонта і становив $12,3 \pm 1,1\%$ ($p = 0,011$).

При вивченні динаміки коефіцієнту кровоточивості ясен за індексом Муллемана-Саксеру було зареєстровано достовірне зниження $p < 0,05$. До лікування індекс кровоточивості становив $1,93 \pm 0,7$ балів, після лікування він знизився в 2,3 рази і становив $0,9 \pm 0,01$ балів . Дані результати говорять

про зменшення прогресування патологічного процесу в тканинах пародонта (Таб. 5.3.2).

Таблиця 5.3.2

Показник	До лікування	Через 3 міс.	p
	Me (IQR)	Me (IQR)	
Індекс гігієни ротової порожнини	2,94 (1,00–1,50)	3,9 (0,90–1,40)	0,043
Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс	12,3 (23,18–42,54)	24,2 (29,62–42,71)	0,001
Індекс кровоточивості	1,3 (2,40–4,60)	1,93 (2,00–4,20)	0,007

Проводили клініко – мікробіологічне оцінювання ефективності пародонтологічного лікування у пацієнтів із НВС. Результати статистичного аналізу продемонстрували, що у пацієнтів з НВС ступінь обсіменіння ПК пародонтопатогенними мікроорганізмами достовірно менша 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 ($\chi^2 = 3,2$, $p = 0,07$), чим до лікування (Таблиця 5.3.3.).

Таблиця 5.3.3.

Вид	До лікування				Після лікування			Порівняння
	n	P	m	Δ	n	P	m	χ^2 ; p
Pg	20	100	16,1	16,1	0	0	16,1	40,0; < 0,001
Aa	8	40,0	11,2	22,0	0	0	16,1	10,0; 0,002
Pi	9	45,0	11,4	22,4	0	0	16,1	11,6; < 0,001

Tf	20	100	16,1	16,1	0	0	16,1	40,0; < 0,001
Td	17	85,0	8,2	16,1	0	0	16,1	29,6; < 0,001
Ca	3	15,0	8,2	16,1	0	0	16,1	3,2; 0,07

Результати дослідження продемонстрували, що в основній групі статистично значимо зменшилась кількість представників пародонтопатогенної мікрофлори після лікування ГП.

Таким чином, лікування генералізованого пародонтиту призводить до стабілізації дистрофічно – запального процесу в тканинах пародонта і призводить до пригнічення розповсюдженості представників пародонтопатогенної мікрофлори. Підсумовуючи вище сказане лікування захворювань тканин пародонта пацієнтам з набутими вадами серця підвищує ефективність лікування основної патологіє, запобігає виникненню транзиторної бактеремії.

Клінічний випадок.

Пацієнт Медчук І.В., 45 р., госпіталізований до Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. Н.М. Амосова з діагнозом стеноз аортального клапана.

Анамнез: Аортальний стеноз тяжкого ступеню, діагностовано кілька місяців тому, з моменту проявів тяжкої серцевої недостатності (СН). За місяць до госпіталізації проходив стаціонарне лікування. Після виписки рекомендацій не дотримувався. В анамнезі хронічний гайморит, пневмонія, виразкова хвороба шлунка, перфорація і операція в 1995 році. Неодноразово приймав системну антибактеріальну терапію для лікування системних захворювань.

Лікування: оперативне лікування набутої вади серця, протезування аортального клапану (Рис.5.3.1).

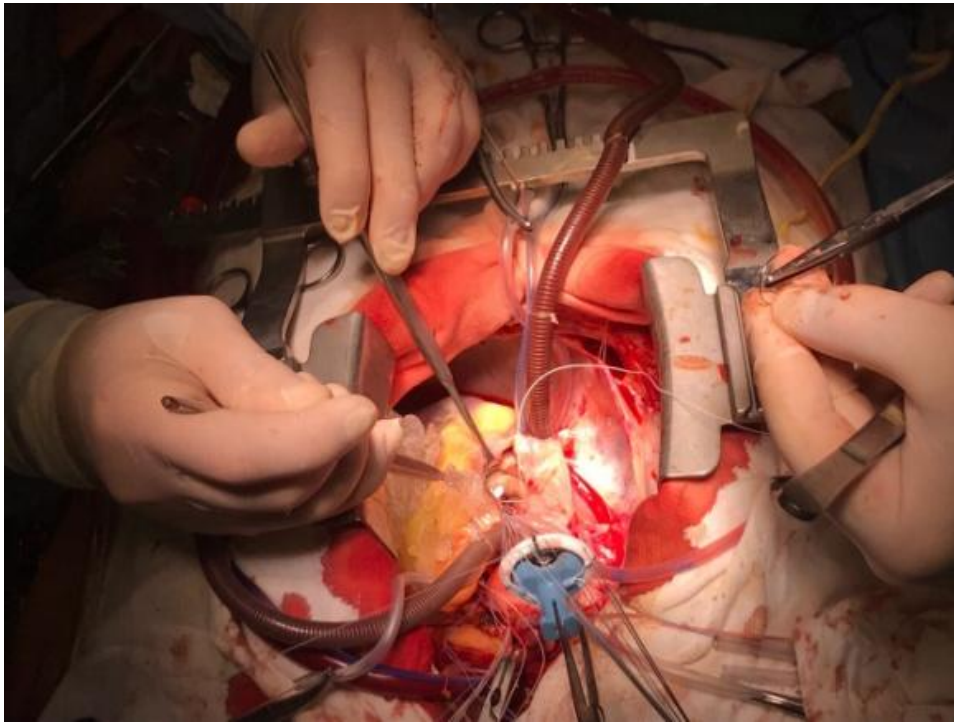


Рис.5.3.4. Протезування аортального клапану

Стоматологічний статус. Скарги відсутні. Індекс гігієни за Федорова - Володкіною склав – 5,5 балів (дуже поганий). Пародонтальні кармани до 4 мм, рецесія ясен 2 – 4 мм (рис. 5.5.5).



Рис.5.3.2. Визначення індексу гігієни

Діагноз: генералізований пародонтит, I - II ступеня тяжкості, хронічний перебіг.

Лабораторні дослідження: результати мікробіологічного дослідження вмісту ПК на дистальній поверхні зуба 46 (рис.6) і в біологічному матеріалі (аортальний клапан серця) (рис.7). У таблиці 1 представлені результати кількісного аналізу мікробного обсіменіння пародонтального карману і біологічного матеріалу (аортальний клапан серця).

Таблиця 5.3.4.

Мікробіологічне дослідження вмісту пародонтальних карманів і в біологічному матеріалі

Дослідження	Пародонтальный карман		Аортальный клапан сердца	
	Lg	Результат	Lg	Результат
Загальна бак. маса	5,6	+	3,7	+
Aggregatibacter actinomycetemcomitan	–	–	–	–
Porphyromonas gingivalis	–	–	–	–
Prevotella intermedia	–	–	–	–
Tannerella forsythia	2,4	+	–	–
Treponema denticola	1,6	+	–	–
Candida albicans	3,4	+	2,0	+

РЕЗУЛЬТАТ АНАЛІЗУ № 1206-1213
 методом ПЛР (*Скиссесі*)
 (вказати якого)
 « 5 » 03 2011 р.
 (дата взяття біоматеріалу)
 Прізвище, І.,П. *Мегве* *Г В* вік
 Заклад *У.У.* відділення *стом. клін. Психосом.*
 Медична карта № *Амосов*
 При дослідженні (вказати матеріал) *ПК*

ДНК <i>Sal. бакт. mass</i> -	5,6 Лг
ДНК <i>Actinob. actinom.</i> -	не виявлено
ДНК <i>Porphyrom. gingivalis</i> -	не виявлено
ДНК <i>Prevotella intermedia</i> -	не виявлено
ДНК <i>Tannerella forsyth.</i> -	2,4 Лг
ДНК <i>Treponema denticola</i> -	1,6 Лг
ДНК <i>Candida albicans</i> -	3,4 Лг
ДНК <i>Кві</i>	3,7 Лг



Рис.5.3.3. Результати мікробіологічного дослідження вмісту ПК (забір матеріалу з ПК на дистальній поверхні 46 зуба).

РЕЗУЛЬТАТ АНАЛІЗУ № 1214-1221
методом ПЛР (*ДНК*)

(вказати якого)
« 6 » 03 2017 р.
(дата взяття біоматеріалу)

Прізвище, І.,П. *Місєв* вік *55*
Заклад *СіОШ. клініч. «Міссонна»*
Медична карта № _____
При дослідженні (вказати матеріал) *кшанач (Амосова)*

ДНК <i>Sal. бакт. шасо-</i>	<i>3,7 Gy</i>
ДНК <i>Actinob. actinom -</i>	<i>не вивчено</i>
ДНК <i>Porphyrom. gingivalis -</i>	<i>не вивчено</i>
ДНК <i>Prevotella intermedia -</i>	<i>не вивчено</i>
ДНК <i>Tannerella forsyth. -</i>	<i>не вивчено</i>
ДНК <i>Candida albicans -</i>	<i>2,0 Gy</i>
ДНК <i>Treponema denticola -</i>	<i>не вивчено</i>
ДНК <i>КВМ</i>	<i>4,8 Gy</i>



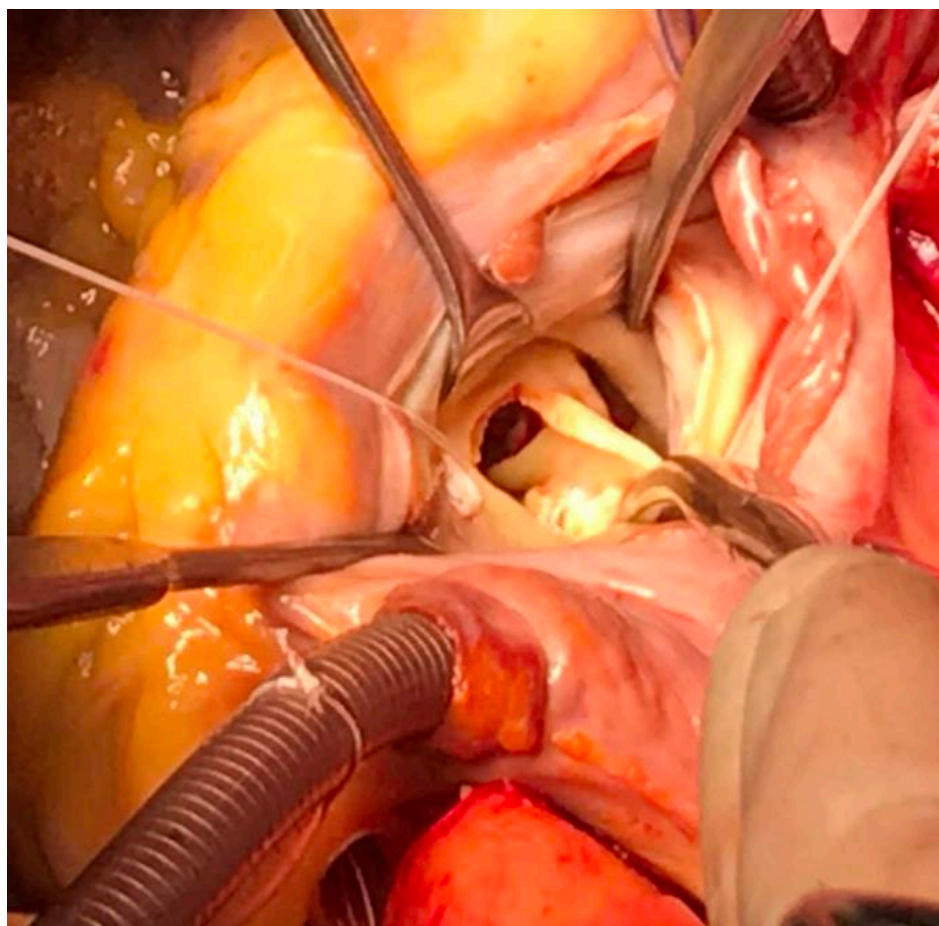
Рис.5.3.4. Результати мікробіологічного дослідження в біологічному матеріалі (аортальний клапан серця).

Клінічний випадок 2

Пацієнт Цел–ко А.В., 41 р., госпіталізована до Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. Н.М. Амосова з діагнозом стеноз мітрального клапана.

Анамнез: Псоріаз, оперативне втручання первинне. На момент обстеження приймала цефтріаксон, амікацин курсом 2 тижні, в пацієнтки 2 тижні була температура 37,8.

Лікування: оперативне лікування набутої вади серця, протезування мітрального клапану (Рис.5.3.5).



Стоматологічний статус. Рухомість зуба 1.1 Скарги відсутні. Індекс гігієни за Федорова - Володкіною склав – 5,5 балів (дуже поганий). Пародонтальні кармани в зубі 1.1 = 10 мм. (рис. 5.3.6).



Діагноз: генералізований пародонтит, II - III ступень тяжкості, загострений перебіг.

Лабораторні дослідження: результати мікробіологічного дослідження вмісту ПК на дистальній поверхні зуба 1.1 (рис.5.3.6) і в біологічному матеріалі (мітральний клапан серця) (рис.5.3.7). У таблиці 5.3.6 представлені результати кількісного аналізу мікробного обсіменіння пародонатального карману і біологічного матеріалу (мітральний клапан серця).

Мікробіологічне дослідження вмісту пародонтальних карманів і в біологічному матеріалі

Дослідження	ПК		Мітральний клапан серця	
	Lg	Результат	Lg	Результат
Общая бак. масса	4,7	+	3,7	+
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	–	–	–	–
Porphyromonas gingivalis	2,1	+	1,4	+
Prevotella intermedia	2,6	+	–	–
Tannerella forsythia	3,9	+	1,3	+
Treponema denticola	2,0	+	–	–
Candida albicans	–	–	–	–

РЕЗУЛЬТАТ АНАЛІЗУ № 7317-7324
методом ПЛР (якісний)
(вказати якого)
« 11 » 07 2016 р.
(дата взяття біоматеріалу)

Прізвище, І., П. Цешоренко О. В. вік _____
Заклад _____ відділення стом. "Пилоненко"
Медична карта № _____ (Амосова)
При дослідженні (вказати матеріал) ПК

ДНК Заг. бак. маса	- 4,7 кг
ДНК Actinobac. actinomyc	- не виявлено
ДНК Porphyromonas gingivalis	- 2,1 кг
ДНК Prevotella intermedia	- 2,6 кг
ДНК Tannerella forsythensis	- 3,9 кг
ДНК Treponema denticola	- 2,0 кг
ДНК Candida albicans	- не виявлено
ДНК К.В.М.	- 2,5 кг

Рис.5.3.7. Результати мікробіологічного дослідження вмісту ПК (забір матеріалу з ПК на дистальній поверхні 1.1 зуба).

РЕЗУЛЬТАТ АНАЛІЗУ № 6903-6910
методом ПЛР (якісний)
(вказати якого)
« 21 » 06 2016 р.
(дата взяття біоматеріалу)

Прізвище, І., П. Цешоренко О. В. вік _____
Заклад _____ відділення стом. "Пилоненко"
Медична карта № _____ (Амосова)
При дослідженні (вказати матеріал) клапан серця

ДНК Заг. бак. маса	- 3,7 кг
ДНК Actin. actinomycetecum	- не виявлено
ДНК Porp. gingivalis	- 1,4 кг
ДНК Prev. intermedia	- не виявлено
ДНК Tan. forsythensis	- 1,3 кг
ДНК Trep. denticola	- не виявлено
ДНК Cand. albicans	- не виявлено
ДНК К.В.М.	- 4,5 кг

Рис.5.3.7. Результати мікробіологічного дослідження в біологічному матеріалі (мітральний клапан серця).

Основні положення розділу висвітлені в наступних публікаціях:

7. Мазур І.П., Слободяник М.В. / Протизапальні лікарські засоби для місцевого застосування у стоматології // Современная стоматология. – 2014. - № 5. – С. 28 – 32
8. Мазур И.П., Слободяник М.В. / Системные антибактериальные препараты в пародонтологии // Современная стоматология. – 2016. - №1. – С. 42 – 46
9. Мазур И.П., Слободяник М.В. / Применение Ретіосір для местного лечения заболеваний тканей пародонта // Дентаклуб. – 2017. - №12. – С. 9 – 13
10. Витовский Р.М., Мазур И.П., Слободяник М.В., Мартыщенко И.В. / Взаимосвязь патологии сердечно – сосудистой системы и заболеваний тканей пародонта // Вісник серцево – судинної хірургії. – 2018. - №1. – С. 72 – 78
11. Слободяник М.В. / Клініко – патогенетичні особливості перебігу захворювань тканин пародонта у пацієнтів з набутими вадами серця // Зб. тез 40-вої ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки «ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ: ДОСЯГНЕННЯ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ». – Київ, 2017. – С. 26–27.
12. Слободяник М.В. / Особливості перебігу захворювань пародонта у пацієнтів з набутими вадами серця / та / Корекція клапанних пошкоджень при хірургічному лікуванні первинних пухлин серця // Зб. тез [«Симпозіум молодих вчених»]. – Київ, 2018. – С. 28–29.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ДАНИХ

Спільність патогенетичних механізмів розвитку, такі як гормональні та імунні розлади, порушення обміну, генетично обумовлені або вікові зміни, результат впливу ліків або нераціональне харчування, вплив шкідливих звичок (паління) генералізованого пародонтиту (ГП) і серцево – судинної патології (ССП) сприяє появі численних досліджень в цьому напрямку з встановленням спільних чинників агресивності та взаємообтяження.

Відомо, що захворювання тканин пародонту – це імунно – запальні захворювання. Патогенна та умовно патогенна мікрофлора порожнини рота визнається одним з провідних факторів в етіології запальних захворювань пародонту [53, 66, 71]. Результати бактеріологічних досліджень і вивчення складу під ясенного зубного нальоту свідчать про багато комплексний склад мікрофлори при захворюваннях пародонту. Серед представників мікроорганізмів зустрічаються різні види стрептококів, в тому числі гемолітичний, фузобактерії, актіноміцети, найпростіші, специфічні грам негативні бактерії, такі як *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. В карманах глибиною більше 6 мм переважають представники анаеробної мікрофлори, які мають патогенні властивості і утворюють групу пародонтопатогенних мікроорганізмів. Вони мають високу адгезію, інвазивні і токсичні властивості, просуваючись під ясна, пошкоджують епітелій зубодесневої борозни [37]. Найважливішими факторами вірулентності пародонтопатогенів є ендотоксини, які є за своїм хімічним складом ліпополісахаридами, які взаємодіють з імуноглобулінами А, G, М і різними компонентами комплементу [53, 148, 214].

Набуті вади серця (НВС) — поширене захворювання і часто потребує оперативного втручання. Збільшення середнього віку пацієнтів із

НВС асоціюється із вищою частотою коморбідної патології, що зумовлює високий ризик при оперативному втручанні й потребує прийняття рішення про проведення комплексного хірургічного лікування. Іншим важливим аспектом сучасної НВС є зростання кількості пацієнтів, у яких проблема зберігається і після проведення операції. Велика кількість факторів зумовлює вибір оптимального способу лікування у конкретного пацієнта із урахуванням коморбідної патології.

Протягом останніх двох десятиліть з'являються повідомлення про асоціацію між запаленням в тканинах пародонта і серцево-судинною патологією. Для пародонтиту характерна підвищена секреція прозапальних і катаболічних цитокінів, в першу чергу активаторів ІЛ-1 β , ФНП- α . Порушення цілісності слизової оболонки порожнини рота, епітеліального бар'єру тканин пародонта, а також підвищена екскреція ІЛ-1 β , ФНП- α спричинюють виділення каскаду інших цитокінів, наприклад, ІЛ-6, медіаторів запалення, наприклад, простагландинів (ПГЕ2), і ферментів, що володіють деструктивним потенціалом. При ІХС і атеросклерозі в запальний процес втягуються такий самий тип імунокомпетентних клітин, які впливають на зростання атеросклеротичної бляшки і вносять свій вклад в її дестабілізацію з подальшим тромбоутворення. Так результати дослідження [54], продемонстрували, що рівень в сироватці маркерів запалення значно вище у пацієнтів з ГП, а високий вміст факторів запалення вказує на підвищений ризик розвитку кардіологічних захворювань [146, 150, 173]. Результати дослідження групи зарубіжних дослідників під керівництвом [45] свідчать про підвищення ризику атеросклерозу коронарних артерій у пацієнтів з генералізованим пародонтитом [138].

Важливим питанням даного взаємозв'язку залишається чи впливають захворювання тканин пародонта на інші серцево – судинні захворювання, такі як набуті вади серця. Відповідно до завдань дослідження було проаналізовано стоматологічний статус пацієнтів з набутими вадами серця. Результати аналізу розподілу пацієнтів з набутими вадами серця за

віком і статтю свідчив, що більшу частину становили пацієнти молодого віку за класифікацією ВООЗ 43 (49,4%), у гендерному аспекті переважають жінки 48 (55,2%). Під час проведення дисперсійного аналізу статистичних характеристик стоматологічних індексів пацієнтів за віком і статтю результати продемонстрували, що у всіх хворих (100 %) наявні захворювання тканин пародонта. У структурі захворювань тканин пародонта серед досліджуваних хворих діагностували I ступінь ГП (24,1%) у 21 пацієнта. У 61 пацієнта зареєстровано II ступінь тяжкості ГП (70,1%). III ступінь тяжкості було встановлено у 5 пацієнтів (5,8%). Встановлено, що за індексами загального стоматологічного здоров'я суттєві відмінності спостерігалися між всіма віковими групами. Отримані результати свідчать, що з віком поширеність індексу КПВ статистично значуще збільшується $\chi^2_2 = 12,6$, $p = 0,03$, і становить для молодого віку: Me = 13,0; IQR: 6,0 - 20,0; Range: 6,0 - 20,0, середнього: Me = 22,0; IQR: 16,0 - 25,0; Range: 6,0 - 28,0, похилого: Me = 24,0; IQR: 23,0 - 28,0; Range: 20,0 - 28,0. Разом з тим, статистично значуще $\chi^2_2 = 9,6$, $p = 0,04$ зменшується показник кількості зубів, для молодого віку: Me = 25; IQR: 19 - 27; Range: 7 - 28, середнього: Me = 16; IQR: 11 - 20; Range: 3 - 28, похилого: Me = 9; IQR: 7 - 14; Range: 0 - 19. Порівняльний аналіз індексів, що свідчать за тяжкість пародонтиту у хворих різних вікових груп демонстрував достовірні відмінності за IГ, ПМА і ПІ, що свідчить за їх погіршення із збільшенням віку хворих. Аналіз результатів дослідження стоматологічного стану пацієнтів із НВС в залежності від статі виявили, що у жінок частота генералізованих захворювань тканин пародонта була вищою, чим у чоловіків, але не досягнула рівня статистичної значущості ($p > 0,05$), що може бути пов'язане з кількістю обстежених зубів.

Ретельний порівняльний аналіз індексів продемонстрував, що у всіх обстежених хворих з ГП та супутньою патологією клапанного апарату на фоні низького рівня індивідуальної гігієни порожнини рота не визначався високий показник запальних процесів в тканинах пародонта (індекс ПМА – $24,2 \pm 5,1\%$) ($p < 0,05$), коли в контрольній групі без супутньої патології він

склав (індекс ПМА – $35,1 \pm 4,3\%$) ($p < 0,05$). Це було пов'язано з системним прийманням пацієнтами антибактеріальних препаратів з метою профілактики ІЄ. Результати дослідження продемонстрували, що індекс кровоточивості у пацієнтів з супутньою патологією (54,0%) відмічався переважно профузною кровоточивістю (IV ступінь). Розповсюдженість IV ступеню показника кровоточивості за індексом Муллемана-Саксеру пов'язане з системним застосуванням препаратів для зменшення агрегації тромбоцитів (антиагрегантів). В той час як в контрольній групі переважала II ступінь показника кровоточивості (лінійно-точкове кровотеча по краю вершини сосочка). Проаналізувавши активність імунно-запальної відповіді тканин пародонта дійшли до висновку, що приймання пацієнтами системних антибактеріальних препаратів з метою профілактики інфекційного ендокардиту вплинуло на імунно – запальну ланку патогенезу ГП, що зумовило збільшення відсотка хворих з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту. У пацієнтів основної групи більший відсоток хворих з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту 66 (75,9%), коли в контрольній групі генералізований пародонтит з хронічним перебігом був зареєстрований у 27 пацієнтів (45%).

Результати лабораторних – мікробіологічних досліджень продемонстрували, що для визначення якісного і кількісного складу парадонтопатогенних мікроорганізмів в пародонтальних карманах та поширеності парадонтопатогенної анаеробної некультивованої мікрофлори застосовували саме молекулярно – генетичне дослідження за допомогою рчПЛР як найоптимальніший метод дослідження парадонтопатогенів у пацієнтів із ГП. Дослідження класичним мікробіологічним методом із застосуванням усіх рекомендованих поживних середовищ для визначення культивованих мікроорганізмів продемонстрував набір умовно-патогенних мікроорганізмів і не виявив парадонтопатогенних бактерій, які є анаеробами і належать до «червоного комплексу» парадонтопатогенів. Результати

цитологічного дослідження того ж зразка стандартними та розширеними методами прямої світлопольної мікроскопії із забарвленням за Грамом дозволили виявити значну кількість клітин дріжджів роду *C. albicans* (Ca) та значну кількість представників *Actinobacteria* spp., які відносяться до некультивованих мікроорганізмів. Результати дослідження забарвлення за Романовським-Гімзою дозволили виявити велику кількість фібрину та лейкоцитів, що було асоційовано з різною мікрофлорою і підходить для досліджень цитологічних аспектів взаємодії локальних мікробних угруповань із елементами тканини пацієнта за умов ГП. Таким чином, рчПЛР стає сучасним валідованим методом дослідження у діагностиці бактеріємій та септичних станів, який підвищує стандарти діагностики та дозволяє виявляти некультивовані анаеробні парадонтопатогени не тільки в пародонтальному кармані, а і в матеріалах серця. Наявність згустку фібрину є наслідком зляканої хронізації запального процесу та може бути достовірним діагностичним маркером хронічного запалення у ПК [90].

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.

Посилення неспецифічного клітинного імунітету в тканинах пародонта підтверджує активація нейтрофільних позаклітинних пасток, які було виявлено в матеріалі ПК із застосуванням КЛСМ. Зарубіжними авторами Volker Brinkmann et al. [159] було описано, що нейтрофіли генерують позаклітинні волокна, або позаклітинні нейтрофільні пастки, які є структурами, складеними з гранул та ядерних складових, які роззброюють і вбивають бактерії позаклітинно.

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.

Результати мікробіологічного дослідження вмісту пародонтальних карманів у обстежуваних пацієнтів свідчить про високий ступінь обсіменіння мікроорганізмами, в тому числі і пародонтопатогенними. ЗБО було встановлено для всіх пацієнтів основної групи 87 (100%), і склала в пародонтальних карманах (5,55 (5,00-5,78) Lg). Так, в основній групі пародонтопатоген Tf був виявлен у 87 (100%). Рівень обсіменіння Tf у чоловіків був статистично значуще вище ($U = 671,5$; $p = 0,009$) і склав $Me = 6,0$; $IQR: 5,5 - 6,6$ Lg ніж у жінок $Me = 5,0$; $IQR: 3,3 - 6,1$ Lg порівняно з іншими представниками пародонтопатогенної мікрофлори. Представники пародонтопатогенної мікрофлори були індефіковані в Pg (87,4 %) і Td (81,6%) в ПК пацієнтів з набутими вадами серця. Ризик ураження ПК Td у хворих на НВС збільшується в 2 рази ($RR = 1,81$, 95% CI: 1,03 – 3,20; $p = 0,04$). Застосування системної антибактеріальної терапії зумовило наявність грибкової флори у вмісті ПК – Ca була зареєстрована у 18 пацієнтів (20,7 %).

Беручи до уваги, що вагомим значенням в прогресуванні ГП є стадія захворювання ми провели порівняльний аналіз в залежності від перебігу ГП в даних кагортах пацієнтів. Статистично значущі відмінності обсіменіння пародонтальних карманів були зареєстровані такими пародонтопатогенами, як Pg ($U=38,5$, $p=0,003$) і Tf ($U=48,0$, $p=0,01$). Результати мікробіологічних досліджень показали, статистично значущі відмінності обсіменіння ПК для ЗБО ($U=7,0$, $p=0,001$).

Аналіз основних патогенів на видалених мітральному і аортальному клапанах серця не продемонстрував статистично значущих відмінностей

рівня обсіменіння в залежності від перебігу генералізованого пародонтиту, що може бути пов'язаним з системним застосуванням антибіотиків широкого спектру дії в період підготовки пацієнта до оперативного втручання. Результати мікробіологічного дослідження із застосуванням ПЛР тестування вмісту пародонтальних кишень і біологічного матеріалу (віддалені клапани серця) продемонстрували, що пародонтопатогенних мікроорганізм *Pg* має найбільш велику поширеність, як в ПК $86,7 \pm 12,4\%$, так і на клапанах серця $60,0 \pm 17,8\%$ ($p < 0,01$). Існує статистично значуща залежність виявлення *Pg* на клапанах серця при виявленні цього патогена в пародонтальних кишнях ($\chi^2 = 18,71$; $\phi = 0,46$; $p = 0,0001$) Імовірність наявності патогена на клапанах зростає більш ніж в 6 разів ($RR = 6,75$, $95\% \text{ CI: } 1,04 - 43,63$). Аналіз літературних джерел свідчить, що стоматологічні маніпуляції супроводжуються кровоточивістю, що уможливорює проникнення мікробіоти в загальний кровотік. У зв'язку з цим стоматологічні маніпуляції та оперативні втручання є фактором ризику розвитку транзиторної бактеріємії і, як результат – системного інфекційного захворювання. У кров потрапляють ті мікроорганізми, які контамінують ушкоджену ділянку. Причиною септичного ендокардиту зазвичай є транзиторна бактеріємія. *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus viridans* (25 % хворих) після потраплення в судинне русло можуть контамінувати уражені ділянки ендокарда і призводити до розвитку інфекційного ендокардиту. У 40 % пацієнтів з ентерококовим ендокардитом в анамнезі розвитку захворюванню протягом двох останніх місяців передували зазначені стоматологічні й хірургічні втручання. Ризик бактеріємії значно підвищується за наявності інфекційних захворювань порожнини рота. У ході досліджень [23], які вивчали поширеність транзиторної бактеріємії після стоматологічних маніпуляцій, було продемонстровано, що на 15 – й хвилині від початку лікування у 44,1 % пацієнтів зареєстровано наявність патогенної мікрофлори в кров'яному руслі - *Staphylococcus aureus* (16,3%), *Staphylococcus pyogenes* (11,6%), *Streptococcus viridans* (14,0%). На 30 – й

хвилині від початку стоматологічних маніпуляцій виявляли 16,2 % пацієнтів цю патогенну мікрофлору. Вища вірогідність розвитку транзиторної бактеріємії спостерігається при захворюваннях пародонта, оскільки пародонтальні кармани містять велику кількість мікрофлори. Стоматологічні маніпуляції та оперативне втручання в порожнині рота є чинником ризику транзиторної бактеріємії і як результат — системного інфекційного захворювання. В роботі Forner і співавтори [77] показали, що гематогенне поширення бактерій після ультразвукового зняття зубних відкладень (скейлінгу) було значно виражене у хворих на генералізований пародонтит порівняно з пацієнтами з гінгівітом і здоровими людьми. При генералізованому пародонтиті ступінь бактеріємії залежить від вираженості запалення і кількості кровоточивих ділянок під час зондування пародонтальних карманів.

На підставі цього Американська асоціація серцево-судинних захворювань (AHA) рекомендує проводити антибіотикопрофілактику перед стоматологічними маніпуляціями, що супроводжуються значною кровотечею (такими як пародонтальна хірургія, скейлінг і професійна гігієна) у групах високого ризику щодо розвитку інфекційного ендокардиту. Окрім того, нині відповідно до Європейських рекомендацій з лікування інфекційного ендокардиту антибіотикопрофілактику проводять при стоматологічних маніпуляціях, пов'язаних з екстракцією зуба або процедурами на періапикальних поверхнях зубів. Однак бактеріємія спостерігається навіть за відсутності стоматологічних втручань, під час індивідуальної гігієни, особливо в пацієнтів з вираженим запаленням тканин пародонта. АНА констатує, що «пацієнтам з ризиком інфекційного ендокардиту (ІЕ) слід встановити і підтримувати задовільний стан здоров'я органів порожнини рота, щоб скоротити потенційні джерела бактеріальної дисемінації». Це зумовило практику призначення антибіотиків для профілактики ендокардиту до проведення інвазивних стоматологічних втручань. Робоча група Європейської Асоціації Пародонтології і Американської Академії

Пародонтології в 2013 році опублікувала результати біологічних та епідеміологічних досліджень. Результати досліджень показали, що статистично значущі ризики для розвитку захворювань серця і судин, незалежні від встановлених серцево-судинних факторів ризику, були в осіб із захворюваннями пародонта [87].

У дослідженнях [66] було продемонстровано, що до пародонтологічного лікування частота виявлення мікроорганізмів в периферичній крові становила 7,5%. Висока забрудненість культур крові мікроорганізмами була виявлена відразу після пародонтологічного лікування 70%, через 30 хв. показники знизилися до 25%. В периферичній крові висока поширеність була у пародонтопатогена *Porphyromonas gingivalis* – 37,5 %. Клінічні дослідження показали, що у 106 (49,4%) з 219 аналізованих пацієнтів була позитивна бактеріємія. Більш частими бактеріями були *S. viridans*, *A. actinomycetemcomitans* *P. gingivalis*, *M. micros* і види *Streptococcus* і *Actinomyces*, хоча методи ідентифікації мікробіологічних аналізів в дослідженнях були різними [2]. Існує також думка, що мікроорганізми порожнини рота і їх ендотоксини можуть травмувати ендотеліальну стінку судин. Збільшується кількість доказів того, що пародонтопатогенна мікрофлора може безпосередньо сприяти патогенезу атеросклерозу шляхом підвищення кількості прозапальних цитокінів, що потрапляють в кровотік [56].

Інші дослідження [90] показали, що *Streptococcus sanguis* і *Porphyromona gingivalis* індукують агрегацію і активацію тромбоцитів за допомогою експресії колагеноподібних білків. Агреговані білки можуть грати роль у формуванні атероми і утворення тромбу [45]. В подальших роботах ідентифікували пародонтопатогенну мікрофлору в атеромах сонних артерій людини. Після оперативного втручання (каротидної ендартеректомії) на п'ятдесяти наявних атероматозних бляшках автори за допомогою ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції) ідентифікували наявність бактеріальної 16S рДНК, специфічною для пародонтопатогенних мікроорганізмів.

Тридцять відсотків зразків були позитивними для *B. Forsythus*, 26 % – для *P. gingivalis*, 18 % – для *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* і 14 % – для *P. intermedia* [28]. Ці дані узгоджуються з результатами Р. J. Ford і співавторів, які в зразках сонної артерії виявляли наявність *P. Gingivalis* в 100% обстежуваних зразків, *F. Nucleatum* – в 84 %, *T. Forsythia* – в 48 %, *Chlamydia pneumoniae* – в 30 %, *Helicobacter pylori* і *Haemophilus influenzae* – в 4 %. В експериментальній моделі на тваринах ін'єкції *P.g* зумовили кальцифікацію атеросклеротичних бляшок на стінках судин. Збільшення тривалості впливу мікроорганізму призвело до збільшення атеросклеротичних бляшок на стінках посудини і більшого звуження просвіту [37]. В іншому експериментальному дослідженні на тваринах продемонстрували, що інфікування *P. gingivalis* призвело до збільшення кількості молекул адгезії судинних клітин 1 (VCAM – 1), рівня сироваткового ІЛ – 6 і тканинного фактора [38]. В іншому експериментальному дослідженні на кроликах було показано, що тварини з експериментально індукованим пародонтитом мали більші скупчення ліпідів в аорті порівняно з групою тварин зі здоровими тканинами пародонта ($p < 0,05$). Відзначалася позитивна кореляція між тяжкістю пародонтита і ступенем осадження ліпідів [30]. На експериментальній моделі було показано, що *P.g* у високій концентрації може індукувати апоптотичну загибель ендотеліальних клітин судин [67]. За нашими даними результати визначення рівня ЗБО та поширеності основних пародонтопатогенних мікроорганізмів на видалених клапанах серця продемонстрували, що умовно – асептичний інтраопераційний матеріал (видалені мітральний і аортальний клапани серця) містили велику кількість бактерій з групи пародонтопатогенів. Рівень ЗБО (3,7 (3,3-3,9) Lg). Рівень обсіменіння в біологічному матеріалі (на видалених мітральному і аортальному клапанах серця) був зареєстрований у всіх представників пародонтопатогенних мікроорганізмів: *Pg* – 59,8%, *Td* – 40,2%, *Tf* – 36,8%, *Pi* – 10,3%, *Aa* – 10,3% був зареєстрований на клапані при відсутності його в ПК, *Ca* – 6,9%. Результати молекулярно – генетичного аналізу

мікробіологічного профілю інтраопераційних матеріалів клапанів продемонстрували, що рівень ЗБО на видалених клапанах серця статистично значуще залежить від перебігу генералізованого пародонтиту ($U=59,0$, $p=0,04$). Наші дані ми порівнювали з єдиним дослідженням Francisco Artur Forte Oliveira et al., 2019 року, в якому приймали участь 42 пацієнта, яких готували до заміни клапану серця з приводу стенозу аорти. В пацієнтів досліджували над'ясенні, під'ясенні зубні відкладення і слину в ПК до 4 мм. Результати дослідження продемонстрували, що пародонтопатогенні мікроорганізми Pg, Td, Pi були ідентифіковані одночасно в декількох клапанах серця і тільки 10,6% (5) клапанів не були інфіковані мікроорганізмами. За даними дослідження найбільше обсіменіння клапанів серця було зареєстровано для S. Mutans 89,3%, який не входив в мету нашого дослідження, на другому місці Pi – 19,1%, Pg – 4,2%, Td – 2,1%. Наявність Pi в тканинах видаленого клапану серця статистично значимо різнилась порівняно з Pg ($P \frac{1}{4} 0.025$) та Td ($P \frac{1}{4} 0.007$) разів, що може бути пов'язано з глибиною карманів.

Аналіз основних патогенів на видалених мітральному і аортальному клапанах серця не продемонстрував статистично значущих відмінностей рівня обсіменіння в залежності від перебігу генералізованого пародонтиту, що може бути пов'язаним з системним застосуванням антибіотиків широкого спектру дії в період підготовки пацієнта до оперативного втручання. Результати мікробіологічного дослідження із застосуванням ПЛР тестування вмісту пародонтальних кишень і біологічного матеріалу (видалені клапани серця) продемонстрували, що пародонтопатогенних мікроорганізм Pg має найбільш велику поширеність, як в ПК $86,7 \pm 12,4\%$, так і на клапанах серця $60,0 \pm 17,8\%$ ($p < 0,01$). Існує статистично значуща залежність виявлення Pg на клапанах серця при виявленні цього патогена в пародонтальних кишнях ($\chi^2 = 18,71$; $\phi = 0,46$; $p = 0,0001$) Імовірність наявності патогена на клапанах зростає більш ніж в 6 разів (RR = 6,75, 95% CI: 1,04 – 43,63).

Опираючись на дискусійні питання щодо взаємодії між представниками пародонтопатогенної мікрофлори нами був проведений кореляційний аналіз для визначення внутрішньо-системної організації пародонтопатогенних мікроорганізмів. Пародонтопатоген P_g в порівнянні з іншими представниками мікроорганізмів, має більше взаємодій всередині біоплівки. Виявлено зв'язки високої тісноти P_g - T_f ($\rho = 0,72$, $p = 0,001$), помірної тісноти P_g - T_d ($\rho = 0,44$, $p = 0,01$) та P_g - P_i ($\rho = 0,47$, $p = 0,006$) всередині пародонтальних карманів. Існує кореляція показника обсіменіння пародонтального карману P_g з обсіменінням клапану серця ($\rho = 0,72$, $p = 0,01$). Також існує статистично значущий зв'язок помірної тісноти ($\rho = 0,40$, $p = 0,03$) показника ЗБО пародонтальних карманів з показником ЗБО прооперованих клапанів.

Для виявлення ступіні обсіменіння клапану використовували регресійний аналіз, якій дозволяє зробити висновок не лише про взаємозв'язок між показниками, а і дати математичний опис залежності між ними у вигляді лінійних функцій. Автоматизоване лінійне моделювання показало, що ступінь заселення пародонтальної кишені впливала на результати дослідження клапану. Встановлено наявність лінійної залежності між ступенем обсіменіння клапану серця і ступенем обсіменіння ПК P_g ($p \leq 0,001$). Використовуючи регресійний метод аналізу результатів мікробіологічних досліджень представлено наступне рівняння $Pg_h = 0,56 \times P_g$; ($R^2 = 0,85$; 95% CI_b: 0,50 – 0,62, $p \leq 0,001$), в якому індекс “h” відноситься до показника для клапану; 95%CI_b - 95% довірчий інтервал кутового коефіцієнта. Результати дослідження продемонстрували, що у пацієнтів з НВС був виявлений достовірний ($p \leq 0,001$) взаємозв'язок між обсіменінням клапану серця ЗБО і обсіменінням ПК. Отримали наступний вигляд рівняння регресії $ZBO_h = 0,82 \times ZBO - 0,93$; ($R^2 = 0,82$; 95% CI_{const}: 1,64 - 0,22, $p = 0,01$; 95% CI_b: 0,67 – 0,96, $p \leq 0,001$). індекс “h” відноситься до показника для клапану; 95%CI_b - 95% довірчий інтервал кутового

коефіцієнта, 95% CI_{const} - 95% довірчий інтервал вільного члена. Значення коефіцієнту R: 0,80 - 0,90 підтверджують, якість лінійної моделі, яка була побудована в результаті проведення регресійного аналізу, що свідчить про тісний зв'язок між показником ступеню обсіменіння пародонтальних карманів та результатами дослідження матеріалу серцевих клапанів. Аналіз взаємозв'язку між обсіменінням ПК і клапану серця іншими представниками пародонтопатогеної мікрофлори такими як, P_i, T_f, T_d, A_a у пацієнтів із ГП продемонстрував, що у пацієнтів на фоні НВС при побудові регресійної моделі не було виявлено достовірної лінійної залежності між ними. На підставі даних про високий рівень кореляції між рівнем обсіменіння в ПК і на прооперованих клапанах серця з НВС для P_g і ЗБО в комплексне лікування ГП є необхідним системне застосування антибактеріальної терапії. Результати дослідження продемонстрували достовірне значення імунно – запальної відповіді макроорганізму на дію пародонтопатогенної мккрофлори після лікування захворювань тканин пародонта, що зменшує ризик транзиторної бактеремії у пацієнтів з набутими вадами серця.

Лікувально – реабілітаційні заходи у стоматологічних хворих спрямовані на причини розвитку захворювання – етіотропне лікування; механізми розвитку патологічних процесів у тканинах пародонту і слизової оболонки порожнини рота – патогенетичне лікування та клінічні прояви захворювання – симптоматичне лікування. Вивчення механізмів патогенезу захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота необхідне для обґрунтування застосування лікарських засобів. Хронічний перебіг запальних та імунних реакцій тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота зумовлює синтез каскаду прозапальних і проостеопоротичних цитокінів. На сьогодні розроблено та запропоновано значну кількість лікарських засобів для місцевої протизапальної терапії запальних процесів у тканинах пародонту і слизовій оболонці порожнини рота. Ефективність застосування протизапальних засобів у стоматології обґрунтовано великою кількістю

досліджень, як вітчизняних так і закордонних. Тому при виборі фармакологічних препаратів для лікування захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота перевагу віддають лікарським засобам з комплекс-ною дією, які локально впливають на різні ланки патогенетичного механізму виникнення захворювань тканин пародонту без ускладнень з боку макроорганізму.

інші дослідження показали, що пародонтологічне лікування може значно знизити рівень СРБ в сироватці в крові [15]. Щоб підтримати цю концепцію, автори провели дослідження, в якому вони спостерігали зниження сироваткового рівня СРБ після завершення пародонтологічного лікування[86]. Автори прийшли до висновку, що контроль пародонтиту може бути досягнутий за допомогою нехірургічного пародонтологічного лікування, що значно знижує рівень медіаторів і маркерів гострої іммуно – запальної відповіді. Оскільки СРБ є гострий фазовий білок, коли усувається пародонтопатогенна мікрофлора, яка запустила іммуно – запальну реакцію, рівень СРБ знижується [43].

У зарубіжній літературі наведена й імунологічна гіпотеза взаємозв'язку хронічної інфекції при пародонтиті із серцево – судинними та нейроваскулярними захворюваннями. При генералізованому пародонтиті відбувається аутоімунна реакція проти антигенів бактерій. Унаслідок цього наростає титр специфічних IgA – антитіл проти пародонтопатогенних мікроорганізмів, що може підвищувати ризик аутоімунних реакцій в ендотелію судин.

Таким чином, слід зазначити, що існують невирішені питання про взаємозв'язок генералізованого пародонтиту з набутими вадами серця. З доказової медицини відомі факти впливу генералізованого пародонтиту на ішемічну хворобу серця (ІХС) шляхом іммуно – запальної відповіді на дію ендотоксинів пародонтопатогенної мікрофлори.

Виділення різних мікробних асоціацій пародонтальної інфекції дозволяє пояснити неефективність пародонтологічного лікування щодо

деяких видів патогенних мікроорганізмів. Другим фактором низької ефективності антибіотикотерапії є те, що мікроорганізми поддесневої зубної бляшки утворюють бактеріальних біоплівку - взаємодіє спільність різних мікроорганізмів. Мікроорганізми біоплівки (біофільми) згруповані в мікроколонії, збалансовані за видовим складом і функціональним розподілом членів спільноти і оточені захисним матриксом - комплексом глікозаминогліканов і протеїнів, який не дозволяє проникати антибактеріальним речовинам всередину біоплівки. Тому мікроорганізми в біоплівки більш стійкі до антибіотиків, антимікробних засобів і інших активних агентів. Американська Кардіологічна Асоціація (АКА) випустила нові рекомендації по профілактиці бактеріального ендокардиту. При сучасному підході до профілактики враховують наступні фактори:

- ступінь ризику розвитку інфекційного ендокардиту у пацієнта з певною фоновою серцевою патологією;
- ступінь ризику транзиторної бактеріємії при лікарських маніпуляціях;
- можливі побічні дії антимікробного засобу;
- вибір найдешевшої і найзручнішої схеми профілактики;

У 1997 р. приведена стратифікація ступеня ризику розвитку ендокардиту в залежності від стану серцево – судинної системи, а також приведений перелік стоматологічних процедур при яких проводиться профілактичне призначення антибіотиків.

До групи пацієнтів з високим ризиком, що обов'язково потребують антибіотикопрофілактики, належать пацієнти з:

- ендокардитом в анамнезі;
- штучні клапани серця (включно з біо- і гомологічними протезами);
- вроджені вади серця (тетрода Фалло, один шлуночок, транспозиція магістральних судин);
- пролапс мітрального клапана;

До групи пацієнтів з середнім ризиком, що потребують антибіотикопрофілактики, належать пацієнти з:

- не складні вади серця (мітральний стеноз, недостатність мітрального клапана);
- надбана дисфункція клапана;
- гіпертрофічна кардіоміопатією;
- станами після оперативних втручань на серці у перші шість місяців;

До групи пацієнтів з низьким ризиком що не потребують антибіотикопрофілактики, належать пацієнти з:

- фізіологічними, функціональними серцевими шумами;
- аортокоронарне шунтування (АКШ) в анамнезі;
- хвороба Кавасакі в анамнезі;
- серцеві водії ритму та імплантованими дефібриляторами.

Виділяють стоматологічні процедури при яких антибіотикопрофілактика обов'язкова, найбільшу небезпеку для хворого становлять втручання, що супроводжуються значною та тривалою бактеріємією: видалення зуба; пародонтологічні процедури; видалення зубних відкладені ультразвуковим скалером, кюретаж; ендодонтичне лікування, що виходить за верхівку кореня; реплантація зубів; постановка імплантату; втручання на корені зуба;

Але антибіотикопрофілактика розвитку транзиторної бактеріємії показана усім хворим груп ризику при стоматологічних втручаннях, що супроводжується значною кровотечею.

Рекомендовано призначення антибіотиків за такою схемою:

- 2,0 г амоксицилін перорально за 1 годину до процедури без подальшого прийому;
- при неможливості перорального прийому – 2 г в/м за 30 хв

до прийому;

- при алергії до пеніциліну прийом 600мг кліндаміцину, 2 г цефалексина або цефадоксила перорально за 1 годину до процедури;
- 1,0 г цефазоліну в/м або в/в за 30 хв до прийому.

При тривалій процедурі можливе додаткове призначення антимікробних заходів.

На сьогоднішній день рекомендують частково видаляти цемент, що містить ендотоксини мікроорганізмів (ліпосахарідні комплекси). Дослідження *in vitro* показали, що пов'язані з цементом ендотоксини пригнічують ріст фібробластів і є цитотоксичними (Aleo et al., 1975). Визначити клініцисту ступінь забруднення мікроорганізмами залишився цементу практично неможливо. З цією метою механічну очистку поєднують з хімічною. Підясневих зняття зубних відкладень і кюретаж квадранта / сектанта бажано проводити через день / відвідування. У наступний, після скейлінга, день проводять медикаментозну терапію пародонту.

Результати статистичного аналізу пародонтологічного лікування пацієнтів з набутими вадами серця за такими схемами продемонстрували, що у пацієнтів ступінь обсіменіння ПК пародонтопатогенними мікроорганізмами достовірно менша 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 ($\chi^2 = 3,2$, $p = 0,07$), чим до лікування.

На етапі первинного пародонтологічного лікування проводять консервативну терапію пародонтальних кишень. Механічна обробка коренів зубів і кюретаж пародонтальних кишень ефективні в лікуванні надкостної кишень. Лікування внутрішньокісткових кишень, які утворюються при вертикальній втрати кістки і реєструються

рентгенологічно, більш складно і вимагає проведення додаткових заходів. Основним методом лікування пародонтальних кишень 6 мм і більше вважається хірургічний. Однак, для проведення хірургічних втручань необхідно, щоб була відсутня ексудація з пародонтального кишені (гнійна, серозна), практично була відсутня кровоточивість при зондуванні (допустимі точкова і лінійна кровоточивість).

Таким чином, лікування генералізованого пародонтиту призводить до стабілізації дистрофічно – запального процесу в тканинах пародонта і призводить до пригнічення розповсюдженості представників пародонтопатогенної мікрофлори. Підсумовуючи вище сказане лікування захворювань тканин пародонта пацієнтам з набутими вадами серця підвищує ефективність лікування основної патологіє, запобігає виникненню транзиторної бактеремії.

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 біофільму 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 – набутої вади 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 вадю 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 літератури :

1. Борисенко А. В. Біохімічне обґрунтування комплексного лікування генералізованого пародонтиту/ А. В. Борисенко // Сучасні медичні технології. – 2009. – №2. – С. 69–73.
2. Білоклицька Г. Ф. Моніторинг інноваційного забезпечення за Напрямом стоматологія у сфері охорони здоров'я України за 2009–2014 и / Г. Ф. Білоклицька, А. Є. Горбань, Л. І. Закрутько [та ін.] // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2015. – №3 (65). – С. 49–53.
3. Белоклицкая Г.Ф. Изменение содержания нитритов в сыворотке крови и ротовой жидкости больных генерализированным пародонтитом с сочетанной кардиоваскулярной патологией под влиянием комплексного лечения/ Белоклицкая Г.Ф., Копчак О.В., Стаднюк Л.А., Давидович О.В. // Вісник стоматології. – 2017. - №3. – с. 16 – 22.
4. Белоклицкая Г.Ф. Новые механизмы патогенеза генерализованного пародонтита при кардиоваскулярной патологии / Белоклицкая Г.Ф, Копчак О.В. // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2017. – №1. – с. 22 – 31.
5. Белоклицкая Г.Ф. Пародонтологический статус людей пожилого и старческого возраста / Белоклицкая Г.Ф., Павленко Э.М. // Современная стоматология. – 2013. - № 2. – с.1179.
6. Витовский Р.М. Взаимосвязь патологии сердечно – сосудистой системы и заболеваний тканей пародонта / Витовский Р.М., Мазур И.П., Слободяник М.В., Мартыщенко И.В // Вісник серцево – судинної хірургії. – 2018. - №1. – С. 72 – 78
7. Вітовський Р.М. Поширеність пародонтопатогенної мікрофлори в пацієнтів із клапанною патологією серцево – судинної системи / Вітовський Р.М., Мазур І.П., Слободяник М.В.// Сучасна стоматологія. – 2018. – №2. – с. 24 – 30.

8. Витовский Р.М. Микробиомы пародонтальных карманов и биологического материала у пациентов с генерализованным пародонтитом и клапанной патологией сердца/ Витовский Р.М., Мазур И.П., Слободяник М.В.// Стоматология Эстетика Инновации. – 2018. - №2. – с. 185 – 201.
9. Витовский Р.М. Микробный пейзаж пародонтопатогенной микрофлоры полости рта и на клапанах сердца у пациентов с клапанной патологией сердца // Витовский Р.М., Мазур И.П., Слободяник М.В.// Стоматология Казахстана №1 – 2(14). – 2018. – с. 17 – 23.
10. Вольф Г. Пародонтология / Г. Вольф, Э. Ратейцхак, К. Ратейцхак // МЕД – пресс – информ. – 2008. – с. 548.
11. Грудянов А.М. Взаимосвязь пародонтита и заболеваний сердечно – сосудистой системы / Грудянов А.М. , Ткачева О.Н, Аврамова Т.В. // Стоматология. – 2017. – №1. – с. 4 – 7.
12. Данилевский Н.Ф. Распространенность основных стоматологических заболеваний и состояние гигиены полости рта у населения различных регионов Украины (по обращаемости) /Данилевский Н.Ф., Сидельников Л.Ф, Ткаченко А.Г. // Современная стоматология. – 2003. - №3. – с. 14 – 16.
13. Данилевский Н.Ф. Систематика болезней пародонта/ Данилевский Н.Ф. // Вестник стоматологии. – 1994. №1. – с. 17 – 21.
14. Дрогомирецька М.С. Розповсюдженість зубно – щелепних деформацій і захворювань тканин пародонта в дорослих у різні вікові періоди / Дрогомирецька М.С., Мірчук Б.М., Деньга О.В. // Укр. стоматол. альманах. – 2010. - №1. – с. 517.
15. Зубачик В.М. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонта у формуванні та перебігу пародонтиту / Зубачик В.М., Різник Ю.Б. // Современная стоматология. – 2013. – №4. – с. 50 – 53.

16. Мазур І. П. Сучасний стан стоматологічної допомоги в Україні / Мазур І. П., Павленко О. В. // Здоров'я України. – 2017. – №18 (415). – С. 74 – 75.
17. Білозецький І. І. Частота і особливості ураження пародонта у пацієнтів з ревматоїдним артритом / Білозецький І. І., Грималюк Н.В., Слаба У. С., Зарудна О. І., Маховська О. С., Легка Л. Л., Задорожна Л. В., Лобанова А. Л. // Галицький лікарський вісник. – 2014. – № 4. – С. 6–9 .
18. Білозецький І. І. Стоматологічне здоров'я, кардіоваскулярний ризик і ураження печінки у пацієнтів з ревматоїдним артритом: питання взаємообтяження / Білозецький І. І., Даньків Л. В., Маховський В. П., Лихацька Г. В., Лепявко А. А., Легка Л. Л. // Коморбідні стани в практиці лікаря –інтерніста : наук. – практ. конф., 5 берез. 2015 р. : матеріали конф. – Тернопіль. – 2015. – С. 20–22.
19. Білозецький І.І. Клініко – патогенетичні механізми взаємозв'язку і взаємообтяження генералізованого пародонтиту у хворих з ревматоїдним артритом / Білозецький І.І. // Київ. – 2015.
20. Кавка А.В. Реабілітація хворих на серцево – судинну патологію і захворювання пародонта: деякі аспекти проблеми / Кавка А.В. // Практ. медицина. – 2008. – №4. – с. 49 – 52.
21. Коваленко В.М. Діагностика та лікування клапанних вад серця. Рекомендації Асоціації Кардіологів України / Коваленко В.М., Несукай О.Г.// Український ревматологічний журнал. – 2012. – №49.
22. Копчак О.В. Ультраструктура пародонта при проведенні комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями в умовах застосування PRP / Копчак О.В. , Білоклицька Г.Ф, Стеченко Л.О, Кривошеєва О.І. // Вісн. пробл. біології і медицини. – 2017. – №3. – с. 179 – 188.

23. Копчак О.В. Мікробіоценоз пародонтальних карманів при генералізованому пародонтиті/ Копчак О.В, Волінська Т.Б. // Вісн. пробл. біології і медицини. – 2017. - №2. – с. 360 – 363.
24. Косенко К.Н. Актуальные вопросы состояния и перспективы развития стоматологической помощи сельскому населению / Косенко К.Н, Рейзвих О.Э. // Вісн. Стоматології. – 2012. - №4. – с. 106 – 110.
25. Мазур І.П. Вплив системних імунних порушень на перебіг генералізованого пародонтиту у хворих на ревматоїдний артрит / Мазур І.П., Сміян С.І, Білозецький І.І, Свистун І.І. // Вісн. наук. Досліджень. – 2014. - №4. – с. 81 – 84.
26. Мазур І. П. Особливості перебігу генералізованого пародонтиту при ревматоїдному артриті / І. П. Мазур, І. І. Білозецький // Український ревматологічний журнал. – 2014. – № 3 (157). – С. 47–54.
27. Мазур І. П. Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань пародонта при порушенні системного кісткового метаболізму та їх корекція / Мазур І. П. // д-ра мед. наук: 14.01.22 / – К. – 2006. – 332 с.
28. Мазур І. П. Клініко-морфологічна оцінка перебігу генералізованого пародонтиту в пацієнтів з ішемічною хворобою серця/ І. П. Мазур, К. А. Янішевський// Сучасна стоматологія. – 2018. – №2. – С. 36–39.
29. Мазур І.П. Порушення кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит. Клініко-експериментальне дослідження/ Мазур І.П. // Частина 1. Імплантологія Пародонтологія Остеологія. – 2011. - №4. – с. 65 – 68.
30. Мазур І.П. Микробиологический мониторинг транзиторной бактериемии у стоматологических больных / Мазур И.П., Харченко Н.Л. // Дентальные технологии. – 2010. – № 1. – с.10 – 13.
31. Мазур І.П. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов

- в лечении заболеваний пародонта / Мазур І.П., Ставська Д.М. // Современная стоматология – 2014 – №1. С 32 – 38.
32. Мазур І.П. Протизапальні лікарські засоби для місцевого застосування у стоматології / Мазур І.П., Слободяник М.В. // Современная стоматология. – 2014. — № 5. — С.28 – 32.
33. Мазур І.П. Применение местных антисептических препаратов в лечении заболеваний пародонта / Мазур І.П., Слободяник М.В. //Дентаклуб. – 2015. - № 12. – С.4 – 6.
34. Мазур І.П. Застосування препарату «Орасепт» в комплексному лікуванні захворювань пародонта / Мазур І.П., Супрунович І. М. //Дентаклуб. – 2016. – №9. – с.9 – 10.
35. Мазур І.П. Про стан та перспективи стоматологічної допомоги в Україні / Мазур І.П. //Современная стоматология. – 2017. - №2(86). – с. 69 – 71.
36. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в стоматології: Навч. посіб. для мед. ун-тів, інст., акад./ Мазур І.П., Хайтович М.В., Голопихо Л.І.// Київ. – 2018. – с. 376.
37. Стоматологічна допомога в Україні: основні показники діяльності за 2008 – 2018 рр.: довідник /Під редакцією Вороненко Ю.В., Павленко О.В., Мазур І.П.// Кропивницький: Поліум. – 2018. – с. 212.
38. Мазур І.П. Превенція неінфекційних захворювань: роль стоматолога / Мазур І.П. //Здоров'я України. – 2018. – № 15-16 (436-437). – с. 24-25.
39. Вороненко Ю.В. Стоматологічна допомога в Україні: аналіз основних показників діяльності за 2018 рік : довідник. / Вороненко Ю.В., Мазур І.П., Павленко О.В. // Кропивницький: Поліум. – 2019. – с. 176
40. Мазур І.П. Призначення фармакотерапевтичних препаратів та засобів догляду за порожниною рота в практичній діяльності лікарів – стоматологів: аналітичний огляд опитування лікарів-стоматологів за

- 2017 – 2018 роки. / Мазур І.П., Супрунович І.М., Бакшутова Н.О. // Сучасна стоматологія. – 2019. - №1. – с. 92-97.
41. Мазур І.П. Целіста в лікуванні інфекційно – запальних захворювань порожнини рота/ Мазур І.П., Супрунович І.М., Бакшутова Н.О., Ступницька О.М. //ДентаКлуб. – 2019. – №10. – с. 33 – 36.
42. Мазур І.П. Протимікробна терапія в стоматології. Методичні рекомендації / Мазур І.П., Юнакова Н.М, Хлебас С.В. //Дентаклуб. – 2020. – №4. – с.32 – 37.
43. Мазур І.П. Комбінована антибактеріальна терапія в комплексному лікуванні генералізованого пародонти ту / Мазур І.П., Супрунович І.М., Слободяник М.В., Ананьєва А.В. //Дентаклуб. – 2020. – №5. – с.33 – 38.
44. Вороненко Ю.В. Стоматологічна допомога в Україні: аналіз основних показників діяльності за 2019 рік : довідник. /Ю.В. Вороненко, І.П. Мазур, О.В. Павленко // Кропивницький: Поліум. – 2020. – с. 92.
45. Павленко О. В. Шляхи реформування системи надання стоматологічної допомоги населенню України / О. В. Павленко, О. М. Вахненко // Сучасна стоматологія. – 2013. – № 2. – с. 180–181.
46. Павленко О.В. Сучасні проблеми стоматологічного здоров'я населення України / Павленко О.В. , Головня І.О, Мазур І.П. // Журн. практ. лікаря. – 2005. - №5. – с. 8 – 14.
47. Павленко О.В. Лікувально – реабілітаційні заходи у хворих на генералізований пародонтит / Павленко О.В. , Мазур І.П. // Новини стоматології. – 2003. – №2. – с 4 – 8.
48. Савичук Н.О. Современные подходы к изучению стоматологического здоровья / Савичук Н.О. // Дент. Технологии. – 2010. – №2. – с. 7 – 10.
49. Скочко О.В. Роль некоторых пародонтопатогенных микроорганизмов и Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 в патогенезе атеросклероза / Скочко О.В, Боброва Н.А, Измайлова О.В, Кайдашев И.П. // Журн.

- микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – №5. – с. 83 – 86.
50. Цепов Л.М. Профилактическая пародонтология: от гипотез к практике / Цепов Л.М // Пародонтология. – 2000. – №1. – с. 16 – 18.
51. Цимбалистов А.В. Клиникоморфологическая оценка состояния пародонта при патологии сердечно – сосудистой системы / Цимбалистов А.В, Елисеева А.Ф, Шторина Г.Б. // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2011. – №3(3). – с. 58 – 60.
52. Чумакова Ю.Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонтиту (клініко-експериментальне дослідження) / Чумакова Ю.Г. // [автореферат]. Одеса: Ін-т стоматології АМН України. – 2008. – с. 37.
53. Alfonso Benítez-Páez. Detection of Transient Bacteraemia following Dental Extractions by 16S rDNAPyrosequencing: A Pilot Study/ Alfonso Benítez-Páez, Maximiliano Álvarez, Pedro Belda-Ferre et all // PLoS One. – 2013. – № 8(3). – p. 57782.
54. Alonso-González R. Cardiovascular disease versus periodontal disease: Chronic systemic infection as a link / Alonso-González R, Pérez-Hernández A, Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ // J ClinExpDent. – 2011. – №3. – p. 476.
55. Amano A. Variations of Porphyromonasgingivalis fimbriae in relation to microbial pathogenesis / Amano A, Nakagawa I, Okahashi N, Hamada N. // JPeriodont Res. – 2004. – №39. – p. 136–42
56. Alka S. Waghmare. Bacteremia following scaling and root planing: A clinico-microbiological study / Alka S. Waghmare, Priyanka B. Vhanmane, B. Savitha, Ruhee L. Chawla, and Hiroj S. Bagde J Indian Soc // Periodontol. – 2013. – № 17(6). – p. 725–730.
57. Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana. Dissemination of Periodontal Pathogens in the Bloodstream after Periodontal Procedures/Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana, Leandro Chambrone, Adriana Moura Foz, Hilana Paula Carillo Artese, Mariana de Sousa Rabelo, Cláudio

- Mendes Pannuti and Giuseppe Alexandre Romito // *A Systematic Review* PLoS One. – 2014. – № 9(5). – p.98271.
58. Atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVDs) are a leading cause of death and disability across the developed world and impose a vast burden on healthcare resources. This category of diseases includes // *EFP & MS Media Service* [www.perioworkshop.org]. – 2013.
59. Amano A. Disruption of epithelial barrier and impairment of cellular function by *Porphyromonas gingivalis* / Amano A. // *Front Biosci.* – 2007. – №12. – p. 3965–74. [PubMed]
60. Alexander K. S. Association between gamma fibrinogen levels and inflammation / Alexander K. S., Madden T. E. & Farrell D. H // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2011. – №105. – p. 605–609.
61. Aoyama N. Associations among tooth loss, systemic inflammation and antibody titers to periodontal pathogens in Japanese patients with cardiovascular disease / N. Aoyama, J. I. Suzuki, N. Kobayashi // *J Periodontal Res.* – 2018. – №53 (1). – p. 117–122.
62. Bahekar A. A. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis / Bahekar A.A, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. // *AmHeart J.* – 2007. – № 154. – p. 830 – 837.
63. Balashova N. V. Leukotoxin confers beta-hemolytic activity to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* / Balashova N.V, Crosby J. A, Kachlany S. C. // *Infect Immun.* – 2006. – № 74. – p. 2015–221
64. Blaizot A. Periodontal diseases and cardiovascular events: Meta-analysis of observational studies / Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. // *Int Dent J.* – 2009. – №59. – 197–209. [PubMed]
65. Bokhari SAH. Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers / Bokhari SAH, Khan A. A, Butt A. K, Tatakis D. N // *J Clin Periodontol.* – 2014. – №41. – p. 1048– 1054.

66. Boudoulas H. Valvular heart disease: the influence of changing etiology on nosology / Boudoulas H, Vavuranakis M, Wooley F // *J Heart Valve Dis* 1994. – №3. – p. 516–526.
67. Boudoulas H. Valve disease / Boudoulas H // *Adult Clinical Cardiology Self-Assessment Program, version 7, chapt 19*. Washington, American College of Cardiology Foundation. – 2009.
68. Boudoulas H. Mitral Valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, Mitral Valvular Regurgitation / Boudoulas H, Wooley C // ed 2. Armonk, Futura. – 2000.
69. Bretz W. A. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population / Bretz W. A., Weyant R. J., Corby P. M., Ren D., Weissfeld L., Kritchevsky S. B., Harris T., Kurella M., Satterfield S., Visser M. & Newman A. B. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – №53. – p. 1532–1537
70. Carramolino-Cuéllar E. Relationship between the oral cavity and cardiovascular diseases and metabolic syndrome / Carramolino-Cuéllar E, Tomás I, Jiménez-Soriano // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2014. – № 19 (3). – p. 289-94.
71. Chen Y.W et al. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease / Chen Y.W et al. // *Eur J VascEndovascSurg*. – 2008. – № 35. – p. 153–8.
72. Cairo F. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial / Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, et al. // *J Periodontal Res*. – 2004. – №39. – p. 442–446.
73. D’Aiuto F. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence / D’Aiuto F, Parkar M, Andreaou G, Brett P. M, Ready D, Tonetti M. S // *J Clin Periodontol*. – 2004. – № 31. – p. 402–411.
74. D’Aiuto F. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes / D’Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley J. C // *J Clin Periodontol* 2013. – № 40.

75. D'Aiuto F. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence / D'Aiuto F, Parkar M, Andreaou G, Brett P. M, Ready D, Tonetti M.S. // J Clin Periodontol. 2004. – № 31. – p. 402–11. [PubMed]
76. Dye B. A. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation / Dye B. A, Choudhary K, Shea S, Papapanou P. N.// J Clin Periodontol. 2005. – № 32. – p. 1189–99. [PubMed]
77. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease / De Nardin E // Ann Periodontol 2001. – № 6. – p. 30 – 40.
78. Duval X. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis / Duval X, Alia F, Hoen B. et al. // Clin Infect Dis. – 2006. – № 42 – p. 02 – 07.
79. Dajani A. S. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association / Dajani A. S, Taubert K. A, Wilson W et al. // Circulation. – 1997. – №96. – p. 358–66.
80. Dong B. Overexpression of ACE2 enhances plaque stability in a rabbit model of atherosclerosis / Dong B., Zhang C., Feng J. B et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2008. – № 28. – p. 1270–6.
81. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation / Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. // J Clin Periodontol. – 2006. – № 33(6). – p. 401-7.
82. Forner L. Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling / Forner L, Nielsen C. H, Bendtzen K., Larsen T., Holmstrup P. // J Clin Periodontol. – 2006. – № 33. – p. 724–729.
83. Fernandes A. M. Impact of socio-economic profile on the prosthesis type choice used on heart surgery / Fernandes A. M, Bitencourt L. S, Lessa I.N. et al. // Rev Bras Cir Cardiovasc. – 2012. – № 2. – p. 211 – 216.

84. Fernandes A. M. Evaluation of variables responsible for hospital mortality in patients with rheumatic heart disease undergoing double valve replacement / Fernandes A. M. , Andrade G. M, Oliveira R. M. et al. // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* – 2014. – № 29. – p. 537–542.
85. Fitzgerald J. R. The interaction of bacterial pathogens with platelets / Fitzgerald J. R, Foster T. J, Cox D. // *Nat Rev Microbiol.* – 2006. – № 4. – p. 445–57 [PubMed].
86. Figuero E. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction / Figuero E., Sa´nchez-Beltra´n M, Cuesta-Frechoso S. et al. // *J Periodontol.* – 2011. – № 82. – p. 1469–1477.
87. Fifer K. M. Posi-tron emission tomography measurement of periodontal ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake Is associated with histologically determined carotid plaque inflammation / Fifer K. M., Qadir S., Subraminian S., Vijakumar J., Figueroa A. L. & Truong Q. A. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2011. – № 57. – p. 971–976.
88. Fisher M. A. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney dis-ease / Fisher M. A., Borgnakke W. S. & Taylor G. W. // *Current Opinion in Nephrology and Hyper-tension.* – 2010. – № 19. – p. 519 – 526.
89. Gould F. K. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy / F. K. Gould, T. S. J. Elliott, J. Foweraker, M. Fulford, J. D. Perry, G. J. Roberts, J. A. T. Sandoe and R. W. Watkin // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2006. – № 57. – p. 1035–1042
90. Georg A. Roth. Infection with a periodontal pathogen increases mononuclear cell adhesion to human aortic endothelial cells / Georg A. Roth, Bernhard Moser // *Atherosclerosis* 190. – 2007. – p. 271–281.
91. Gibson F. C. Innate immune signaling and *Porphyromonas gingivalis* accelerated atherosclerosis / Gibson F. C, Yumoto H., Takahashi Y., Chou H. H, Genco C. A. // *J Dent Res.* – 2006. – № 85. – p. 106–121.

92. Geerts SO, Nys M, De MP, et al. / Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity / Geerts S. O, Nys M., De M. P. et al. // *J Periodontol.* – 2002. – № 73(1). – p. 73 – 8.
93. Grenier D. Response of human macrophage-like cells to stimulation *Fusobacteriumnucleatum* ssp. *Nucleatum* lipopolysaccharide / Grenier D, Grignon L. // *Oral MicrobiolImmunol.* – 2006. – № 21. – p. 190–6.
94. Desvarieux M. Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss and atherosclerosis / M. Desvarieux, C. Schvahn, H. Volzke et al. // *Stroke.* – 2004. – № 9. – p. 2029–2035.
95. Hatice Hasturk. Oral Inflammatory Diseases and Systemic Inflammation: Role of the Macrophage / Hatice Hasturk, Alpdogan Kantarci and Thomas E. Van Dyke // *Front Immunol.* – 2012. – № 3. – p. 118.
96. Haraszthy V. I. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques / Haraszthy V.I, Zambon J.J, Trevisan M, Zeid M, Genco R.J. // *J Periodontol.* – 2007. – № 1. – p. 1554–60 [PubMed].
97. Horstkotte D. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology / Horstkotte D., Follath F., Gutschik E. et al. // *Eur Heart J.* – 2004. – № 25. – p. 267–76.
98. Holt S.C. *Porphyromonasgingivalis*, *Treponemadenticola* and *Tannerella forsythia*: the “red complex”, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis / Holt S. C, Ebersole J. L. // *Periodontol 2000.* – 2005. – № 38. – p. 72 – 122.
99. Holt S.C. Factors in virulence expression and their role in periodontal disease pathogenesis / Holt S. C, Bramanti T. E. // *Crit Rev Oral Biol Med.* – 1991. – № 2. – p. 177–281 [PubMed].
100. Holmlund A. *Porphyromonas gingivalis* (Pg) a possible link between impaired oral health and acute myocardial infarction / Holmlund A., Hedin M., Pussinen P. J, Lerner U. H, Lind L. // *Int J Cardiol.* – 2009. – № 148. – p. 148–53.

101. Hayashi C. Pathogen-induced chronic inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and modulation of cell specific innate immune inflammatory pathways / Hayashi C., Gudino C. V, Gibson 3rd F.C et al. // *Mol Oral Microbiol.* – 2010. – № 25. – p. 305–16.
102. Jain A. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model / Jain A., Batista E. L., Serhan C., Stahl G. L., Van Dyke T. E. // *Infect. Immun.* – 2013. – № 71. – p. 6012–6018.
103. Janket S. J. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke / Janket S. J, Baird A. E, Chuang S. K, Jones J. A. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2003. – № 95. – p. 559–69 [PubMed].
104. Jackson C. L. Defining and defending murine models of plaque rupture / Jackson C. L. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – № 27. – p. 973–7.
105. Joshipura K. J. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke / Joshipura K. J, et al. // *Stroke.* – 2003. – № 34. – p. 47–52.
106. Konstantinos Dean Boudoulas. Etiology of VHD / Konstantinos Dean Boudoulas, Jeffrey S. Borer, Harisios Boudoulas. // *Cardiology.* – 2013. – № 126. – p. 139–152.
107. Kinane D. F. Bacteraemia following periodontal procedures / Kinane D. F, Riggio M. P, Walker K. F, Mac Kenzie D., Shearer B. // *J Clin Periodontol.* – 2005. – № 32(7). – p. 708-13.
108. Kinane D. F. Bacteraemia following periodontal procedures / Kinane D. F, Riggio M. P, Walker K. F, Mac Kenzie D., Shearer B. // *J Clin Periodontol.* – 2005. – № 32(7). – p. 708-13.
109. Kuramitsu H. K. Role of periodontal bacteria in cardiovascular disease / Kuramitsu H. K, Qi M., Kang I. C, Chen W. // *Ann periodontal.* – 2001. – № 6. – p. 41–7 [PubMed].

110. Knomo V. T. Burden of valvular heart disease: a population-based study / Knomo V. T, Gardin J., Skelton T. N, Gottdiener J. S, Scott C. G, Enriquez – Sarano M. // *Lancet*. – 2006. – № 368. – p. 1005–1011.
111. Lalla E. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice / Lalla E., Lamster I. B, Hofmann M. A, Bucciarelli L., Jerud A.P, Tucker S., Lu Y., Papapanou P.N, Schmidt A. M. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2003. – № 23(8). – p. 1405-11.
112. Lang R. M. Valvular heart disease. The value of 3-dimensional echocardiography / Lang R. M, Tsang W., Weinert L., Mor-Avi V., Chandra S. // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – № 58. – p. 1933–1944.
113. Lung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease / Lung B., Baron G., Butchart E. G, Delahaye F., Gohlke - Bärwolf C., Levang O. W, Tornos P., Vanoverschelde J. L, Vermeer F., Boersma E., Ravaud P., Vahanian A. // *Eur Heart J*. – 2003. – № 24. – p. 1231–1243.
114. Lockhart P. B. Perio-dontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent asso-ciation / Lockhart P. B. Bolger A. F, Papapanou P. N, Osinbowale O., Trevisan M., Levison M. E. et al. // a scientific statement from the American Heart Association *Circulation*. – 2012. – № 125. – p. 2520 – 44.
115. Lopez R. Serum levels of C-reactive protein in adolescents with periodontitis / Lopez R., Baelum V., Hedegaard C. J. & Bendtzen K. // *Journal of Periodontology*. – 2011. – № 85. – p. 543–549.
116. Marijon E. Rheumatic heart disease / Marijon E., Mirabel M., Celermajer D. S. et al. // *Lancet*. – 2012. – № 379. – p. 953–964.
117. Matsumoto - Nakano M. Contribution of cell surface protein antigen of *Streptococcus mutans* to platelet aggregation / Matsumoto - Nakano M., Tsuji M., Inagaki S. et al. // *Oral Microbiol Immunol*. – 2009. – № 24. – p. 427–430.

118. Mathews M. J. Oral health and coronary heart disease / M. J. Mathews, E. H. Mathews, G. E. Mathews // BMC Oral Health. – 2016. – №16. – P. 122–131. doi 10.1186 / s12903–016–0316–7.
119. Muller H. P. Does chronic periodontitis play a role in the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular disease? / H. P. Muller // An German Gesundheitswesen. – 2002. – №2. – P. 89–98.
120. Monterio A. M. Cardiovascular diseases parameters in periodontitis / A. M. Monterio, M. A. Jardini, S. Alves et al. // J.Periodontal. – 2009. – №11. Vol. 80. – p. 378–388.
121. Naito M. Porphyromonasgingivalis-induced platelet aggregation in plasma depends on Hgp44 adhesin but not Rgp proteinase / Naito M., Sakai E., Shi Y. et al. // Mol. Microbiol. – 2006. – № 59(1). – p. 152–167.
122. Nakano K. Detection of cariogenic streptococcus mutans in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens / Nakano K. , Inaba H., Nomura R. et al. // J Clin Microbiol. – 2006. – № 44. – p. 3313–3317.
123. Nakano K. Serotype distribution of streptococcus mutans a pathogen of dental caries in cardiovascular specimens from Japanese patients / Nakano K., Nemoto H., Nomura R. et al. // J Med Microbiol. – 2007. – № 56. – p. 551–556.
124. Nakano K. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens / Nakano K., Nemoto H., Nomura R. et al. // Oral Microbiol Immunol. – 2009. – № 24. – p. 64 – 68.
125. Nakajima T. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease / Nakajima T., Honda T., Domon H., Okui T., Kajita K., Ito H., Takahashi N., Maekawa T., Tabeta K., Yamazaki K. // J Periodont Res. – 2010. – № 45. – p. 116 – 122.
126. Nomura R. Contribution of the interaction of streptococcus mutans serotype k strains with fibrinogen to the pathogenicity of infective

- endocarditis / Nomura R., Otsugu M., Naka S. et al. // *Infect Immun.* – 2014. – № 82. – p. 5223–5234.
127. Nystroö m-Rosander C. Interactions between chlamydia pneumoniae and trace elements: a possible link to aortic valve sclerosis / Nystroö m-Rosander C, Lindh U, Ilbaöck NG, et al. // *Biol Trace Elem Res.* – 2003. – № 91. – p. 97–110.
128. Otomo-Corgel J. State of the science: chronic periodontitis and systemic health / Otomo-Corgel J., Pucher J. J, Rethman M. P, Reynolds M. A. // *J Evid Based DentPract.* – 2012. – № 12. – p. 20 – 8.
129. Okuda K. Involvement of periodontopathic biofilm in vascular diseases / Okuda K., Kato T., Ishihara K. // *Oral Dis.* – 2004. – № 10(1). – p. 5 – 12.
130. O'Brien-Simpson N. M. Porphyromonas gingivalis RgpA-Kgp proteinase-adhesin complexes penetrate gingival tissue and induce proinflammatory cytokines or apoptosis in a concentration-dependent manner / O'Brien-Simpson N. M, Pathirana R. D, Walker G. D, Reynolds E. C. // *Infect Immun.* – 2009. – № 77(3). – p. 1246–61.
131. Oseko F. IL-17 is involved in bone resorption of mouse periapical lesions / Oseko F., Yamamoto T., Akamatsu Y., Kanamura N., Iwakura Y., Imanishi J. et al. // *Microbiol Immunol.* – 2009. – № 53(5). – p. 287 – 94.
132. Paraskevas S. A. systematic review and meta – analyses on C – reactive protein in relation to periodontitis / Paraskevas S., Huizinga J. D, Loos B. G // *J Clin Periodontal.* – 2008. – № 35. – p. 277 – 90.
133. Pawade T. A. Calcification in aortic stenosis: the skeleton key / Pawade T. A, Newby D. E, Dweck M. R. // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – № 66. – p. 561–57.
134. Pitiphat W. C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population / Pitiphat W., Savetsilp W., Wara-Aswapati N. // *J Clin Periodontol.* – 2008. – № 35. – p. 120–25 [PubMed].

135. Prasad Dhadse. The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in last two decades ? / Prasad Dhadse, Deepti Gattani, and Rohit Mishra // *J Indian Soc Periodontol.* – 2010. – № 14(3). – p. 148–154.
136. Johansson C. S. Periodontitis in patients with coronary artery disease: an 8-year follow-up / C. S. Johansson, N. Ravald, C. Pagonis, A. Richter // *J Periodontol.* – 2014. – №85 (3). – P. 417–425.
137. Ramsdale D. R. Advisory Group of the British Cardiac Society Clinical Practice Committee et al. Prophylaxis and treatment of infective endocarditis in adults: a concise guide / Ramsdale D. R, Turner-Stokes L. // *Clin Med.* – 2004. – № 4. – p. 545 – 50.
138. Reyes L. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology / Reyes L., Herrera D., Kozarov E. // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2013. – № 40. – p. 30 – 50.
139. Saraiva L. IgG sera levels against a subset of periodontopathogens and severity of disease in aggressive periodontitis patients: a cross-sectional study of selected pocket sites / Saraiva L., Rebeis E. S, Martins E. S, Sekiguchi R. T. et al. // *J Clin Periodontol.* – 2014. – № 41. – p. 943–951.
140. Sanz M. Methods of detection of *actinobacillus actinomycetemcomitans*, *porphyromonas gingivalis* and *tannerella forsythensis* in periodontal microbiology, with special emphasis on advanced molecular techniques: a review / Sanz M., Lau L., Herrera D. et al. // *J Clin Periodontol.* – 2004. – № 31. – p. 1034–1047.
141. Salzberg T. N. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis / Salzberg T. N, Overstreet B. T, Rogers J. D, Califano J. V, Best A. M, Schenkein H. A. // *J Periodontol.* – 2006. – №77. – p. 933–39 [PubMed].
142. Socransky S. S. Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients / Socransky S. S, Haffajee A. D, Smith C., Duff G. W. // *J Clin Periodontol.* – 2000. – № 27. – p. 8108.

143. Sugiyama A. Activation of human gingival epithelial cells by cell-surface components of blackpigmentedbacteria:mentation of production of interleukin-8, granulocyte colony-stimulation factor and granulocyte-macrophage colony-stimulation factor and expression of intercellular adhesion molecule 1 / Sugiyama A., Uehara A., Matsushita K., Nakamura R., Ogawa T., Sugawara T. S, Takada H. // *Bact Pathogen.* – 2002. – № 51. – p. 27–33.
144. Supino P.G. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem / Supino P.G, Borer J. S, Preibitsz J., Bornstein A. // *Heart Fail Clin.* – 2006. – № 2. – p. 379–393.
145. Sharma A. Porphyromonasgingivalis platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets / Sharma A., Novak E. K., Sojar H. T. et al. // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2016. – № 15(6). – p. 393–396.
146. Siu S.C. Bicuspid aortic valve disease. State of the art paper / Siu S.C, Silversides C. K. // *J Am Coll Car-diol.* – 2010. – № 55. – p. 2789–2800.
147. Supino P. G. The epidemiology of valvular heart diseases: the problem is growing / Supino P. G., Borer J. S, Yin A., Dillingham E. // *Adv Cardiol.* – 2004. – № 41. – p. 9 – 15.
148. Shweta Dikshit. Fibrinogen Degradation Products and Periodontitis: Deciphering the Connection / Shweta Dikshit // *J Clin Diagn Res.* – 2015. – № 9(12). – p. 10 – 12.
149. Taguchi A. Association between Oral Health and the Risk of Lacunar Infarction in Japanese Adults // A. Taguchi, M. Miki, A. Muto et al. // *Gerontology.* – 2013. – Vol. 59, № 6. – P. 499 – 506.
150. Takahashi Y. Fimbria-dependent activation of pro-inflammatory molecules in porphyromonas gingiva-lis infected human aortic endothelial cells / Takahashi Y., Davey M., Yumoto H. et al. // *Cell Microbiol.* – 2006. – № 8. – p. 738–757.

151. Tatakis D. N. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases / Tatakis D. N. & Kumar P. S. // *Den-tal Clinics of North America*. – 2005. – № 49. – p. 491–516.
152. Teeuw W. J. Treatment of periodonti-tis improves the atherosclerotic profile: a sys-tematic review and meta-analysis / Teeuw W. J., Slot D. E., Susanto H., Gerdes V. E., Abbas,F., D’Aiuto F., Kastelein J. J. & Loos B. G. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2014. – № 41. – p. 70–79.
153. Thanassoulis G. CHARGE Extracoronary Calci-um Working Group: Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis / Thanassoulis G. , Campbell C.Y, Owens D.S, Smith J.G, Smith A.V, Peloso G.M, Kerr K.F, Pechlivanis S, Budoff M.J, Harris T.B, Mal-hotra R, O’Brien K.D, Kamstrup P.R, Nordest-gaard B.G, Tybjaerg-Hansen A, Allison M.A, Aspelund T, Criqui M.H, Heckbert S.R, Hwang S.J, Liu Y, Sjogren M, van der Pals J, Kälsch H, Mühleisen T.W, Nöthen M.M, Cupples L.A, Caslake M, Di Angelantonio E, Danesh J, Rot-ter JI, Sigurdsson S, Wong Q, Erbel R, Kathire-san S, Melander O, Gudnason V, O’Donnell C.J, Post W.S // *N Engl J Med*. – 2013. – №368. – p. 503–512.
154. Toutouzas K. In vivo aortic valve thermal heterogeneity in patients with non-rheumatic aortic valve stenosis: the first in vivo experience in humans/ Toutouzas K., Drakopoulou M., Synetos A., Tsiamis E., Agrogiannis G., Kavantzias N. et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – №52. – p. 758–763.
155. Taramasso M. The grow-ing clinical importance of secondary tricuspid regurgitation. State of the art paper / Taramasso M., Vanermen H., Maisano F., Guidotti A. // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – №59. – p. 703–710.
156. Topilsky Y. Real-time 3-dimensional dynamics of functional mitral regurgitation: a prospec-tive quantitative and mechanistic study/ Topilsky Y., Vaturi O., Watanabe N., Bichara V., Nkomo V., Michelena H. // *J Am Heart Assoc*. – 2013. – №2.
157. Tzemos N. Endothelial function, carotid-femoral stiff-ness, and plasma matrix metalloprotein-ase-2 in men with bicuspid aortic valve and dilated

- aorta / Tzemos N, Lyseggen E., Silversides C., Jamorski M. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – №55. – p. 660–668.
158. Volker Brinkmann. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria / Volker Brinkmann, Ulrike Reichard, Christian Goosmann, Beatrix Fauler, Yvonne Uhlemann et al. // *Science* 303. – 2004. – p. 1532 – 1535.
159. Voř lzke H. Tooth loss is independently associated with the risk of acquired aortic valve sclerosis/ Voř lzke H., Schwahn C., Hummel A. et al. // *Am Heart J.* – 2005. – №150. – p.1198–1203.
160. Wilson K. Preparation of genomic DNA from bacteria / Wilson K. // *Curr Protoc Molecul Biol.* – 2001. – p. 2 – 4.
161. Wu T. et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: The First National Health and Nutrition Examination Survey and its follow-up study / Wu T. et al. // *Arch Intern Med.* – 2000. – № 160. – p. 2749–2755.
162. Wozakowska – Kaplon. Oral health status and the occurrence and clinical course of myocardial infarction in hospital phase: A case-control study / B. Wozakowska-Kaplon, M. Wosowicz, I. Gorczyca-Michta, R. Gorska // *Cardiol. J.* – 2013. – № 4. – p. 370—377.
163. Wu T. Periodontal disease and risk of cerebrovas-cular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study / Wu T. , Trevisan M, Genco RJ et al. // *Arch Intern Med.* – 2000. – №160. – p. 2749 – 2755.
164. Weaver C.T. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties / Weaver C.T., Harrington L.E, Mangan P.R, Gavrieli M, Murphy K.M. // *Immunity.* – 2006. – №24(6). – p. 677– 688.
165. Yakob M. *Prevotellanigrescens* and *Porphyromonasgingivalis* are associated with signs of carotid atherosclerosis in subjects with and without periodontitis / Yakob M., Söder B., Meurman J.H., Jogestrand T., Nowak J., Söder P.Ö. // *J Periodontal Res.* – 2011. – №46. – p.749 – 755.

166. Yuki Akamatsu. Porphyromonasgingivalis induces myocarditis and/or myocardial infarction in mice and IL-17A is involved in pathogenesis of these diseases / Yuki Akamatsu, Toshiro Yamamoto // oral biology 56. – 2011. – p. 1290 – 1298.
167. Ye P. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokines and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense / Ye P. , Rodriguez F.H, Kanaly S, Stocking K.L, Schurr J, Schwarzenberger P et al. // J Exp Med. – 2001. - №4. – p. 519–527.
168. Zaremba M. Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels / Zaremba M, Go'rska R, Suwalski P, et al.// J Periodontol. – 2007. - №78. – p. 322–327.
169. Zahid, T. M. Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants / T. M. Zahid, B.-Y. Wang, R. E. Cohen // J. Oral Implantol. – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 335-346.