

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Щербакова Мария Максимовна

**Междисциплинарный подход в формировании стоматологического
здоровья у детей с сахарным диабетом 1 типа**

3.1.7. Стоматология

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Морозова Наталия Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Наталия Борисовна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Особенности течения сахарного диабета 1 типа у пациентов детского возраста и методы контроля уровня глюкозы в крови	16
1.2 Роль стоматологического здоровья в качестве жизни детей с сахарным диабетом 1 типа	18
1.3 Стоматологический статус детей с сахарным диабетом 1 типа	21
1.4 Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа	24
1.5 Субклинические изменения в тканях пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа: диагностика, лечение и профилактика	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Общая характеристика исследуемых групп	39
2.2 Методы социологического исследования	43
2.3 Методы клинического исследования	45
2.3.1 Индексная оценка стоматологического статуса	47
2.3.2 Оценка показателей нестимулированной ротовой жидкости	52
2.4 Методы лабораторного исследования	54
2.5 Протокол лазерной терапии	59
2.6 Изучение влияния лазерного излучения с длиной волны 635 nm на микроциркуляцию десны по данным лазерной доплеровской флоуметрии	61
2.7 Методы статистической обработки	63
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ	66
3.1 Общая характеристика групп исследования	66
3.2 Оценка качества жизни у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от стоматологического статуса	67

3.3 Стоматологический статус детей с сахарным диабетом 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы	75
3.3.1 Индексная оценка стоматологического статуса у детей с сахарным диабетом 1 типа	75
3.3.2 Качественные и количественные показатели ротовой жидкости у детей с сахарным диабетом 1 типа	83
ГЛАВА 4. СОСТАВ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	90
4.1 Микробиота ротовой жидкости у детей с сахарным диабетом 1 типа	90
4.2 Оценка состава микробиоты зубодесневой борозды у детей с сахарным диабетом 1 типа	93
ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ	98
5.1 Результаты исследования молекулярных маркеров в нестимулированной ротовой и десневой жидкости у детей с сахарным диабетом 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы	98
5.2 Морфологические изменения тканей пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы	106
5.3 Взаимосвязь клинико-стоматологических параметров и молекулярных маркеров в ротовой и десневой жидкостях у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от методов контроля уровня глюкозы в крови	108
5.4 Взаимосвязь клинико-стоматологических параметров и фактора роста эндотелия сосудов у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от методов контроля уровня глюкозы в крови	113
5.5 Определение диагностической значимости провоспалительных цитокинов в нестимулированной ротовой и десневой жидкостях	115
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ	119

6.1 Особенности влияния лазерного излучения с длиной волны 635 nm на микроциркуляцию в области десны по данным лазерной доплеровской флоуметрии	119
6.2 Программа принятия врачебных решений для детей с сахарным диабетом 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	131
ВЫВОДЫ	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146
ПРИЛОЖЕНИЕ А	170
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	174
ПРИЛОЖЕНИЕ В	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) – это аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит образование антител к β -клеткам поджелудочной железы, приводящее к развитию абсолютной инсулиновой недостаточности [1]. Дебют заболевания приходится на детский и подростковый возраст – ключевой этап роста и развития человека. В мире насчитывается более 1,8 млн. детей и подростков (до 18 лет) с СД 1 типа, при этом ежегодно регистрируется более 222 тыс. пациентов детского и подросткового возраста [2].

В Российской Федерации распространенность зарегистрированных случаев для детского и подросткового населения на 2026 год составляет 58 тысяч человек [3]. Именно в этом возрасте патология отличается наиболее быстрым и агрессивным течением: без своевременной инсулинотерапии и контроля уровня глюкозы в крови оно быстро приводит к жизнеугрожающим состояниям, а также к развитию полифакторных хронических осложнений [4, 5].

В настоящее время получены убедительные доказательства о двунаправленной взаимосвязи между воспалительными заболеваниями пародонта и СД 1 типа [6, 7]. Оба заболевания относятся к хроническим воспалительным состояниям. У пациентов с СД 1 типа высока распространенность воспалительных заболеваний пародонта, и наоборот, лица с пародонтопатиями более склонны к осложнениям, связанным с СД 1 типа. Плохо контролируемый диабет изменяет состав микробиоты с превалированием пародонтопатогенных бактерий, угнетением нормофлоры на фоне снижения слюноотделения [6, 8, 9]. Нарушение состава микробиоты способствует образованию биопленок и повышает окислительный стресс, резко усиливая воспалительный ответ местного иммунитета, вызывая массивный выброс провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), при одновременном снижении уровней противовоспалительных

цитокинов [10, 11]. Клинически это проявляется хроническим катаральным гингивитом, кровоточивостью десен и снижением регенеративного потенциала тканей [12, 13].

Наиболее эффективными методами сохранения стоматологического здоровья полости рта у пациентов с СД 1 типа признаны регулярная профилактика и лечение воспалительных заболеваний пародонта в сочетании с улучшением гликемического контроля. Улучшение гликемического контроля снижает системное воспаление, риск осложнений, а лечение воспалительных заболеваний пародонта уменьшает местное воспаление и нарушение микробиоты [14, 15, 16]. Улучшение гликемического контроля при СД 1 типа связано, в первую очередь, с внедрением в клиническую практику, наряду со стандартным методом с помощью глюкометра (СМКГ), таких методов контроля уровня глюкозы, как персонализированный - непрерывный мониторинг (НМГ) и введение инсулина с помощью помпы (НПИИ) [17, 18, 19]. В 2023 году по инициативе Президента Российской Федерации В.В. Путина стартовал Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом», в рамках которого предусмотрено повсеместное обеспечение детского населения страны современными системами НМГ- датчиками для повышения качества жизни данной группы пациентов [18, 20].

Совершенствование методов контроля глюкозы – в частности, внедрение НМГ – могло бы снизить риски развития стоматологических заболеваний. Однако, на сегодняшний день не было найдено исследований, изучающих взаимосвязь между различными методами контроля уровня глюкозы в крови и воспалительными изменениями в тканях пародонта.

Таким образом, дети с СД 1 типа остро нуждаются в персонализированной стоматологической помощи. Необходимо установить диагностически значимые показатели воспаления в тканях пародонта и патогенетические механизмы между ними, на основе этих данных разработать программу принятия врачебных решений, включающую в себя индексную оценку тканей пародонта, характер микробиоты полости рта, молекулярную диагностику, качественную и количественную оценку ротовой жидкости, что позволит сформировать

современный подход к профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа и повышение уровня качества жизни. Такая скоординированная междисциплинарная модель будет способствовать раннему выявлению воспалительных заболеваний пародонта и персонализации лечения.

Степень разработанности темы исследования

Изучение влияния СД 1 типа на стоматологическое здоровье детей проводилось неоднократно, но до сих пор нет систематизированных данных по оценке всех факторов, способствующих развитию воспаления в тканях пародонта, точных диагностически значимых критериев данной патологии, а также клинических рекомендаций, которыми могли бы пользоваться врачи-стоматологи и врачи-эндокринологи в амбулаторной практике.

Многие авторы в своих исследованиях затрагивают то, что воспалительные заболевания пародонта – это осложнение СД 1 типа. В то же время на данный момент стоматологический статус детей с СД 1 типа изучен, но не отражен патогенетический механизм нарушения гомеостаза полости рта при данном заболевании, а также стоматологический статус отдельных групп с разными системами мониторинга уровня глюкозы в крови. Тема персонифицированного и всестороннего подхода к профилактике и лечению воспалительных заболеваний тканей пародонта в зависимости от метода контроля уровня глюкозы не изучалась.

При изучении цитокинового профиля нестимулированной ротовой жидкости у детей с СД 1 типа было выявлено повышенное содержание провоспалительных цитокинов, однако данных цитокинового профиля, отражающего состояние десневой жидкости, не имеется. В настоящее время нет программы принятия врачебных решений, которая бы включала наиболее диагностически значимые факторы воспалительных заболеваний пародонта, и в зависимости от них предлагала бы выбор методики лечения и профилактики. Таким образом, актуальным направлением в стоматологии является создание программ

профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта для детей с СД 1 типа.

Цель и задачи исследования

Цель исследования

Повысить эффективность стоматологической помощи детям с сахарным диабетом 1 типа путем клинико-лабораторного обоснования программы принятия врачебных решений на основе комплексного анализа факторов риска, молекулярной диагностики и математического моделирования.

Задачи исследования

1. Оценить качество жизни у детей с СД 1 типа и выявить взаимосвязь со стоматологическим статусом.
2. Установить особенности стоматологического статуса у детей с сахарным диабетом 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы в крови на фоне оптимального гликемического контроля (НМГ, НМГ и НПИИ, СМКГ).
3. Оценить характер изменения микробиоты полости рта у детей с СД 1 типа, поддерживающих оптимальный гликемический контроль с помощью датчика НМГ.
4. Провести комплексный анализ показателей молекулярных маркеров в нестимулированной ротовой и десневой жидкости у детей с СД 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы в крови и установить диагностически значимые показатели, ассоциированные с риском развития воспалительных заболеваний тканей пародонта.
5. Оценить эффективность применения протокола профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа.
6. Разработать программу принятия врачебных решений для детей с сахарным диабетом 1 типа с учетом разных методов контроля уровня глюкозы в крови.

Научная новизна

Впервые установлено, что стоматологический статус у групп детей с СД 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы в крови (НМГ и СМКГ, НМГ и НПИИ), характеризуется повышением значений десневых индексов РМА и GI, сопряженных со снижением объема и скорости саливации, снижением pH ротовой жидкости, смещением микробиоты полости рта в сторону превалирования пародонтопатогенных микроорганизмов. На основании полученных результатов оформлены базы данных.

Впервые оценен молекулярный профиль десневой жидкости и проведено сравнение с результатами молекулярного профиля нестимулированной ротовой жидкости у детей с СД 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы в крови. Впервые установлены диагностически значимые показатели наличия воспалительных заболеваний пародонта. Данные диагностически значимые показатели объединены в модель влияния контроля уровня глюкозы у детей с СД 1 типа на стоматологическое здоровье.

Разработана программа принятия врачебных решений ЭВМ, позволяющая обобщать и анализировать диагностически значимые данные маркеров развития воспалительных заболеваний пародонта и определять стратегию лечения «Программа для определения алгоритма профилактики и лечения заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа» (Пат. РФ №2025616301 от 14.03.2025 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в установлении взаимосвязи между изменением молекулярных маркеров в ротовой и десневой жидкостях, методами контроля уровня глюкозы в крови и клинικο-стоматологическими параметрами. Данная взаимосвязь позволила дополнить

существующие представления о механизмах развития воспалительных заболеваний в тканях пародонта у данной категории пациентов. Изменения молекулярных маркеров позволяют патогенетически обосновывать выбор персонализированной стратегии в профилактике и лечении воспалительных заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа.

Диссертационное исследование имеет выраженную практическую направленность. При принятии врачебных решений относительно программ профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа рекомендуется использовать программу ЭВМ (Пат. РФ №2025616301 от 14.03.2025 г.). Внедрение программы ЭВМ в клиническую практику при разработке стратегии профилактики и лечения детей с сахарным диабетом 1 типа будет способствовать персонализации лечебного процесса, что, в свою очередь, повысит эффективность стоматологической помощи детям.

Методология и методы исследования

Клиническое исследование включает два последовательных этапа. Первый этап представляет собой проспективное одномоментное многоцентровое исследование включенных пациентов. Второй этап исследования - продольное наблюдение за сформированной когортой пациентов с СД 1 типа, использующих систему НМГ. Работа проведена на кафедре детской стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 18.02.2023 по 20.12.2025 гг. Методология и протоколы были разработаны с учётом ключевых нормативных документов: Хельсинкской декларации (1964, с поправками 2013), статьи 24 Конституции РФ, Приказа Минздрава РФ №266 от 19.06.2003 и национального стандарта GCP (ГОСТ Р 52379-2005).

В работу были включены 137 пациентов в возрасте 13–17 лет (период постоянного прикуса) с установленным диагнозом МКБ-10 E10

«Инсулинозависимый сахарный диабет». Диагноз был верифицирован детскими эндокринологами Областного консультативно-диагностического эндокринологического центра для детей до 18 лет ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница № 2» и ГБУЗ МО «Химкинская клиническая больница» на основании стандартных критериев (клиническая картина, определение уровня глюкозы в крови, общие анализы крови и мочи). Методологической основой исследования были избраны социологические, клинические, лабораторные, функциональные методы исследования, полученные результаты были представлены с помощью описательной статистики.

Этапы исследования одобрены Локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 03-23 от 16.02.2023 года).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен поиск научных публикаций отечественных и зарубежных авторов по теме диссертационного исследования в открытых источниках, по результатам которого выполнен литературный обзор.

Автором самостоятельно осуществлено клиническое обследование 177 детей и сбор данных с последующим занесением их в разработанную медицинскую карту. Автором лично осуществлен забор ротовой и десневой жидкостей.

Автором создан журнал первичных данных, осуществлена их статистическая обработка. Написан автореферат и оригинальный текст диссертации, сформулированы практические рекомендации для врачей-стоматологов.

Положения, выносимые на защиту

1. Стоматологический статус детей с сахарным диабетом 1 типа характеризуется разной степенью интенсивности воспалительных заболеваний тканей пародонта в зависимости от способа контроля уровня глюкозы в крови.

2. У детей с СД 1 типа в ротовой и десневой жидкостях определяется повышенное содержание провоспалительных цитокинов и снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов в зависимости от способа контроля уровня глюкозы в крови.

3. Комплексный анализ показателей стоматологического статуса и уровня молекулярных маркеров в нестимулированной ротовой и десневой жидкостях позволяет выявить диагностически значимые показатели риска развития воспалительных заболеваний пародонта и предложить программу принятия врачебных решений для лечения и профилактики заболеваний пародонта для детей с СД 1 типа с разными способами контроля уровня глюкозы в крови.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология – пункту 2 «Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта». Также диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология – пункту 1 «Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма», пункту 2 «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», пункту 6 «Изучение механизмов,

лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни».

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов исследования, обоснованность сделанных заключений и точность полученных в работе данных базируется на совокупности достаточного объема проведенных клинических исследований, осуществляемых при проведении обследования детей с СД 1 типа в Институте стоматологии им. Е.В. Боровского, Областном консультативно-диагностическом эндокринологическом центре для детей до 18 лет ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница № 2», ГБУЗ Московской области «Химкинская клиническая больница». Совокупности данных о лабораторных исследованиях в необходимом достаточном объеме, корректной статистической обработке полученных результатов.

Материалы диссертации представлены на следующих научно-практических конференциях: I Международная научно-практическая конференция «Современная медицина: взгляд молодого врача» (г. Курск, 2023); XXII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (г. Москва, 2023); Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых «Стоматология XXI века» (г. Тверь, 2023); XV International Scientific Conference #SCIENCE4HEALTH 2024 (г. Москва, 2024); Всероссийский конгресс ординаторов медицинских вузов: «Научно-практическая подготовка ординаторов – основа здоровья населения» (г. Санкт-Петербург, 2024); V Объединенный иммунологический форум (Пушкинские горы, 2024), Российский диагностический саммит (г. Москва, 2025); 3rd International Conference on Primary Care and Public Healthcare (Dubai, UAE, 2025); Практическая эндокринология: Научно-практическая конференция детских эндокринологов

(Санкт-Петербург, 2026), Актуальные проблемы современной стоматологии, посвященная 25-летию стоматологического факультета (г. Витебск, 2026).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 14 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 1 иная публикация по результатам исследования; 3 свидетельства о государственной регистрации базы данных; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры детской стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также внедрены в лечебный процесс детского отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Химкинская стоматологическая поликлиника».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста; включает в себя: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы, в

которых изложены результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Библиография содержит 187 источников, 32 таблицы, 49 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности течения сахарного диабета 1 типа у пациентов детского возраста и методы контроля уровня глюкозы в крови

Сахарный диабет (СД) 1-го типа – одно из основных аутоиммунных заболеваний, развивающихся в детском возрасте, с ежегодным приростом заболеваемости от 3 до 5 % в год [21]. Причиной развития СД 1 типа является разрушение β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что приводит к развитию инсулиновой недостаточности и длительной гипергликемии вследствие аутоиммунных и идиопатических изменений, характеризующихся выраженными нарушениями углеводного обмена [1, 22, 23, 24]. СД 1 типа чаще всего встречается у детей и подростков и протекает в более тяжелой форме. СД 1 типа – это преобладающая форма диабета, составляющая свыше 90% всех случаев у пациентов детского возраста, что кардинально отличает детскую популяцию от взрослой [25, 26, 27]. В настоящее время во всем мире наблюдается значительный рост распространенности этого заболевания среди детей, и с каждым годом этот показатель только увеличивается [2, 23, 28, 29]. Несмотря на достигнутые успехи в области диабетологии, СД 1-го типа у детей и подростков остается серьезной проблемой здравоохранения во многих странах [1]. По данным 11-го издания Атласа диабета Международной диабетической федерации (2025), в 2024 году в мире насчитывалось 9,15 миллиона человек с диагностированным диабетом 1-го типа. Из них 1,81 миллиона (19,8%) – люди моложе 20 лет [1]. В Российской Федерации в 2014 - 2023 годы на учете состояли 22 969 детей и 8758 подростков. Заболеваемость выросла и составила 2,82 % среди детей и 0,97 % среди подростков [30, 31].

Организм ребенка гораздо более восприимчив к нарушениям обмена веществ, что делает СД 1 типа в этом возрасте наиболее агрессивным заболеванием и часто приводит к прогрессирующим нарушениям углеводного обмена, в основе

которого лежит вариабельность гликемии Glycemic Variability (GV) – процесс колебаний между гипогликемией и гипергликемией [32, 33, 34, 35, 36, 37].

Таким образом, контроль уровня глюкозы в крови является ключевым звеном в терапии СД 1 типа и важным фактором снижения риска развития осложнений у данной категории пациентов. Для его реализации осуществляются различные подходы. Традиционным и наиболее распространенным способом является самоконтроль уровня глюкозы (СМКГ) с помощью глюкометра [38]. Этот метод позволяет пациенту в любой момент измерить уровень сахара в капиллярной крови, но дает информацию только на момент измерения, не отражая показатели в динамике, что не позволяет врачу получить полное представление об уровне глюкозы в крови.

Современным и более информативным методом является непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ), который осуществляется с помощью специального датчика (сенсора), устанавливаемого под кожу. В отличие от глюкометра, НМГ обеспечивает динамическое отслеживание уровня глюкозы в режиме реального времени, фиксируя его колебания в течение всего дня и ночи [39].

Инсулинотерапия также является одним из методов контроля уровня глюкозы в крови [40]. Инсулин можно вводить двумя основными способами. Наиболее распространенным является использование шприц-ручки – удобного и доступного устройства для подкожных инъекций. Альтернативным, более технологичным методом является введение инсулина с помощью инсулиновой помпы, что обозначается аббревиатурой НПИИ [26, 40]. Помпа имитирует физиологическую работу поджелудочной железы, обеспечивая круглосуточное автоматизированное введение инсулина с возможностью гибкой коррекции дозы в зависимости от приема пищи и уровня физической активности. Несмотря на современные способы контроля уровня глюкозы в крови, невозможно добиться физиологической нормы. Вследствие этого у данной группы пациентов развиваются осложнения, которые приводят в том числе к повышенному риску развития стоматологических заболеваний различного генеза [6, 41]. Изменение

стоматологического статуса, в свою очередь, может влиять на качество жизни (КЖ) пациентов [42, 43].

1.2 Роль стоматологического здоровья в качестве жизни детей с сахарным диабетом 1 типа

Показатель качества жизни является важнейшим критерием, отражающим физическое, эмоциональное и социальное благополучие человека, страдающего хроническим заболеванием [42, 44]. При СД 1-го типа КЖ приобретает особое значение, поскольку это заболевание требует пожизненного соблюдения сложного режима лечения, постоянного самоконтроля и психологической адаптации.

Многочисленными исследованиями установлено, что СД1 оказывает существенное влияние на все сферы жизнедеятельности пациентов, что обуславливает необходимость комплексной оценки КЖ и его составляющих, как одного из важнейших критериев эффективности проводимой терапии и реабилитационных мероприятий [45, 46, 47, 48].

Проблема взаимосвязи стоматологического здоровья и качества жизни (КЖ) у пациентов с СД 1 типа остаётся в фокусе внимания научного сообщества – её изучают как отечественные, так и зарубежные специалисты. В исследовании Shruti Kulkarni et al. (2024) оценивалась взаимосвязь между стоматологическим статусом и показателем КЖ у детей 11–14 лет с СД 1 типа. Результаты показателя Oral Health-Related Quality of Life (OHRQoL) продемонстрировали статистически значимое снижение КЖ у данной категории пациентов в сравнении со здоровыми сверстниками. Полученные результаты указывают на то, что стоматологические нарушения неблагоприятно отражаются на общем самочувствии и социальном функционировании детей с СД 1 типа [43].

Эти выводы подтверждаются данными исследования типа «случай–контроль», выполненного на выборке из 444 пациентов с СД1 в возрасте 8–14 лет. В нём также зафиксировано существенное снижение OHRQoL у детей и

подростков с СД1, в особенности при неудовлетворительном метаболическом контроле заболевания. Анализ выявил обратную корреляционную связь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и показателями OHRQoL. Результаты продемонстрировали, что риск ухудшения OHRQoL достоверно выше у пациентов с плохим метаболическим контролем: отношение шансов (OR) составило 1,30 для группы 8–10 лет и 1,22 – для группы 11–14 лет, если сравнивать их с пациентами, достигшими хорошего гликемического контроля. Особое внимание в работе уделено социальному благополучию – оно признано одним из ключевых факторов, ухудшающих различные аспекты жизни детей и подростков с СД1. Авторы отмечают существенное влияние социально-экономического статуса и доступности стоматологической помощи на показатели OHRQoL как в группе пациентов с диабетом, так и в контрольной группе [42].

Иные результаты получены в работе Patrícia João et al. (2025), где сравнение показателя OHRQoL у детей с СД1 и здоровых пациентов проводилось с применением опросника ECONIS (Early Childhood Oral Health Impact Scale). В данном исследовании статистически значимых различий в общем уровне КЖ между группами выявлено не было. Вместе с тем у детей с СД1 достоверно чаще регистрировались ксеростомия и изменения вкусовых ощущений. Внутри группы пациентов с СД1 более высокие показатели КЖ ассоциировались с отсутствием кариеса и гингивита, сохранностью вкусовой чувствительности. Таким образом, на КЖ пациентов с СД1 оказывают влияние не только объективные стоматологические заболевания (кариес, гингивит), но и субъективные проявления – в частности, сухость слизистых оболочек полости рта и нарушения вкуса. Этот аспект необходимо учитывать при комплексной оценке КЖ [49].

В исследовании Самедова Ф. В. реализована одновременная оценка КЖ и стоматологического статуса у детей с СД1 с использованием русскоязычной версии общего модуля опросника Pediatric Quality of Life Questionnaire PEDsQL™ 4.0 (Varni J. W. et al., 2001) «Generic Core Scale». Указанный инструмент является многомерным и включает шкалы физического, эмоционального, социального и школьного функционирования; он предназначен для оценки КЖ у пациентов в

возрасте от 2 до 18 лет – как в здоровой популяции, так и при наличии острых и хронических заболеваний. Согласно результатам исследования реализация программы коррекции микроциркуляторных расстройств в пародонте сопровождалась положительной динамикой показателей КЖ, что свидетельствует о целесообразности комплексного подхода к терапии стоматологических осложнений у данной категории больных. Кроме того, в работе подчеркивается высокая распространенность заболеваний пародонта у детей с СД1, которая обусловлена рядом факторов: недостаточной метаболической компенсацией, низким уровнем гигиены полости рта, нарушениями микроциркуляции и трофики тканей пародонта, а также дефицитом гуморального и клеточного звеньев местного иммунитета полости рта [50].

Проведенные исследования убедительно доказывают наличие взаимосвязи между ухудшением стоматологического статуса и снижением показателя КЖ у пациентов с СД1. Для данной категории пациентов стоматологическое здоровье полости рта является неотъемлемой частью общего благополучия и требует пристального внимания в рамках проведения комплексного лечения.

При оценке КЖ у детей с СД1 необходимо учитывать психосоциальный компонент. Стоматологические заболевания ассоциированы со снижением самооценки, трудностями в общении со сверстниками, избеганием социальных контактов. Все эти факторы в значительной степени ухудшают качество жизни данной категории пациентов. Рядом авторов отмечается, что социальное благополучие является одной из наиболее уязвимых сфер у детей и подростков с СД1, а стоматологические нарушения усугубляют имеющиеся психосоциальные проблемы [42, 51]. Учёт психосоциальных аспектов при оценке КЖ и разработке лечебно-реабилитационных программ является необходимым условием повышения эффективности терапии и улучшения КЖ детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

1.3 Стоматологический статус детей с сахарным диабетом 1 типа

Системный характер осложнений СД 1 типа неизбежно отражается на состоянии полости рта. В ранее проведенных исследованиях отмечается, что развитие данного заболевания ассоциируется с такими проявлениями, как поражение твердых тканей зубов, заболевания слизистых оболочек, заболевания пародонта, снижение саливации и как следствие проявление ксеростомического синдрома, нарушение микробиоты полости рта, кандидоз, нарушение вкусовой чувствительности и многими другими [24, 52, 53, 54, 55]. Ключевым фактором развития этих осложнений является изменение гомеостаза ротовой полости [24, 48, 55].

Литературные данные свидетельствуют об ухудшении индивидуальной гигиены полости рта у детей с СД 1 типа по сравнению со сверстниками без хронических заболеваний. Это может быть связано с низкой мотивацией, сосредоточенностью на своем заболевании или недостаточным пониманием важности стоматологического здоровья [24, 56, 57].

Для детей с СД 1 типа регистрируется более высокий риск развития кариеса постоянных и временных зубов, а также и его осложнений по сравнению со здоровыми сверстниками [58]. Частота возникновения поражений твердых тканей зубов зависит от стажа заболевания, уровня гликированного гемоглобина и возраста пациента [58]. Поражение твердых тканей зубов у детей с СД 1 типа описано многими авторами. Так, например, в исследованиях А.К. Иорданишвили и соавт., И.М. Быкова и соавт. проводили динамическое наблюдение стоматологического статуса у детей с СД1 типа с разной продолжительностью заболевания. Исследования продемонстрировали, что у всех детей с СД 1 типа кариес зубов протекал более интенсивно по сравнению с группой пациентов, не имеющих соматических заболеваний, а также увеличивался в зависимости от стажа заболевания [55, 59]. В исследованиях Pachonski et al., Ferizi L. et al., интенсивность кариеса (индекс DMFT) изучали у групп с разным уровнем метаболического контроля. У всех пациентов с СД1 типа отмечалась высокая интенсивность кариеса,

однако у детей с низким метаболическим контролем индекс DMFT характеризовался более высокими значениями. Так, у детей со значением HbA1c $< 7\%$ результат индекса составлял $4,74 \pm 1,80$ балла, у группы пациентов с уровнем HbA1c $> 7\%$ было значение $7,91 \pm 3,94$ ($p \leq 0,05$) балла [60, 61].

По данным теста эмалевой резистентности, интенсивность деминерализации твердых тканей зубов нарастала по мере увеличения длительности основного заболевания: у детей со стажем эндокринопатии до 1 года показатель составил - $19,93 \pm 0,82\%$, в группе от 1 до 5 лет – $30,46 \pm 1,08\%$, при стаже от 5 до 10 лет – $51,74 \pm 1,46\%$, что достоверно превышало значения в группе без соматической патологии ($13,17 \pm 0,46\%$) [55]. В работе Syed S. et al. (2022), посвященной ультраструктурному анализу эмали временных зубов у пациентов с СД1 типа, также были выявлены дегенеративные изменения поверхностного слоя, проявляющиеся разрыхлением структуры и усилением деминерализации, что полностью согласуется с приведенными результатами [62].

У детей с СД 1 типа отмечают изменение качественного и количественного состава показателей слюны. Метаболические нарушения при СД 1 типа негативно влияют на функциональное состояние слюнных желез, что реализуется в снижении их секреторной способности, происходит модификация физико-химических свойств выделяемой ими биологической жидкости, что проявляется в виде изменения конфигурации микрокристаллизации слюны, снижении минерализующего потенциала слюны, снижении показателя pH [63, 64]. Сравнительный анализ состава слюнных показателей у детей с СД 1 типа по сравнению с группой здоровых сверстников выявил разнонаправленные изменения изученных биомаркеров: матриксных металлопротеиназ, фосфолипидов, муцина, гистатина-1, ионов кальция, фосфатов, мочевины [65, 66, 67]. В исследованиях отмечено, дети с СД 1 типа имеют низкий и средний уровни буферной емкости слюны, а также, что у относительно здоровых детей скорость слюноотделения выше ($1,10 \pm 0,14$ мл/мин) по сравнению с детьми с эндокринной патологией ($0,86 \pm 0,16$ мл/мин) [63, 68]. Тем самым, для детей с СД 1 характерна стойкая

гипосаливация, которая может приводить к ощущению сухости во рту - ксеростомии.

Заселение полости рта микроорганизмами рассматривалась в разрезе кариесогенных бактерий и микробиоты, вызывающей воспалительные заболевания пародонта. Для пациентов детского возраста с СД 1 типа и плохим метаболическим контролем заболевания характерно более выраженное таксономическое разнообразие микробиоты по сравнению с пациентами с хорошим уровнем метаболического контроля, а также в сравнении с группой детей без общесоматической патологии [69]. В исследованиях отмечено количественное преобладание таких видов рода бактерий, как *Actinomyces spp.*, *A. actinomycetemcomitans*, *Lactobacillus spp.*, а также бактерии, относящиеся к «красному комплексу» пародонтопатогенов, при этом наиболее встречаемым заболеванием СОПР являются грибковые инфекции в виде кандидоза [70,71,72, 73].

Заболевания пародонта у данной категории пациентов представляют одно из первых осложнений СД 1 типа в полости рта и при отсутствии лечения быстро и агрессивно прогрессируют. Патогенетической основой этих изменений служат нарушения микроциркуляции, обусловленные снижением вазомоторной функции сосудов, развитием эндотелиальной дисфункции и уменьшением перфузии тканей. Высокая распространенность воспалительных заболеваний пародонта среди детей с СД 1 типа подтверждается данными исследований [54, 74, 75, 76, 77]. Так, в работе Scholtz-Evans L. D. J. et al. в 100% случаев были выявлены воспалительные заболевания пародонта [52]. Ferizi-Shabani et al. (2024) обследовали 80 детей с СД 1 типа в возрасте от 10 до 15 лет и установили, что индекс зубного налета (PI) и гингивальный индекс (GI) были достоверно выше у детей с СД 1 типа ($2,04 \pm 0,39$ и $1,18 \pm 0,63$) по сравнению с контрольной группой [78]. Несмотря на значительное число работ, представленных в отечественной и зарубежной литературе, существующие данные остаются фрагментарными. В частности, отсутствуют исследования, детализирующие состояние тканей пародонта у детей с СД 1 типа в зависимости от используемой системы мониторинга уровня глюкозы в крови.

Восполнение данного пробела необходимо для разработки персонализированного подхода профилактики и лечения заболеваний тканей пародонта [74].

1.4 Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа

Дети и подростки с СД 1 типа относятся к категории пациентов с высоким риском развития воспалительных заболеваний пародонта [79, 80, 81]. Указанные заболевания у данной категории пациентов выступают в качестве одного из наиболее ранних стоматологических осложнений СД 1 типа и при отсутствии лечения начинают быстро и агрессивно прогрессировать [53]. В то же время, в отечественных и зарубежных исследованиях получены убедительные доказательства двунаправленной взаимосвязи между воспалительными заболеваниями пародонта и СД 1 типа [82, 83]. Данная взаимосвязь носит реципрокный характер: СД 1 повышает вероятность возникновения пародонтальной патологии, тогда как воспалительные процессы в тканях пародонта, в свою очередь, негативно влияют на гликемический контроль и способствуют ухудшению течения основного заболевания. Установление патогенетической связи между указанным состоянием послужило основой для анализа нового междисциплинарного подхода к решению проблем здоровья полости рта и системных заболеваний [84].

На фоне СД 1 типа регистрируются множественные нарушения гомеостаза полости рта, включающие снижение скорости слюноотделения, изменение pH ротовой жидкости, что в свою очередь изменяет состав микробиоты с превалированием пародонтопатогенных бактерий, угнетением нормофлоры [55, 65, 66]. При этом, значительное влияние на тяжесть и характер течения воспалительных заболеваний пародонта оказывает микробная биопленка,

имеющая в своем составе агрессивные пародонтопатогенные микроорганизмы [85, 86, 87].

Микробиота полости рта человека насчитывает более 700 видов бактерий, а у каждого индивидуума их число может достигать более 100 видов [88, 89]. Согласно экологической гипотезе зубной бляшки, воспалительные заболевания пародонта считаются условно-патогенной эндогенной инфекцией, вызванной нарушением баланса в биопленке зубных отложений. Это нарушение проявляется в переходе от преимущественно грамположительных факультативно-анаэробных бактерий к грамотрицательным облигатно-анаэробным или микроаэрофильным микроорганизмам. Такие изменения происходят из-за сложного взаимодействия макроорганизма с микроорганизмами и взаимодействия самих микробов, что создает анаэробные условия, способствующие росту патогенных видов [90, 91].

Биопленка оказывает патогенное воздействие посредством нескольких взаимосвязанных механизмов. Ее третичная структура обеспечивает взаимодействие различных биомолекул и бактериальным компонентов с поверхностными рецепторами клеток хозяина. Количественный и качественный состав микробных ассоциатов модулирует воспалительный ответ. Комменсальные бактерии способны как усиливать, так и ослаблять агрессивное воспаление, индуцированное патогенными видами [7].

Важную роль играет способность бактерий в составе биопленки модулировать экспрессию Toll-подобных рецепторов на клетках-мишенях, изменяя их способность к распознаванию микробных агентов. Некоторые микроорганизмы в матриксе биопленки могут влиять на продукцию цитокинов путем прямого контакта с клеткой-хозяином или высвобождения растворимых факторов в микроокружение, что модулирует аутокринную регуляцию гомеостаза. Присутствие оральных патогенов также индуцирует изменения экспрессии генов у комменсальных бактерий, стимулируя транскрипцию генов и малых некодирующих РНК [92]. Сложные механизмы взаимодействия микробиоты и организма хозяина указывают на то, что заболевания пародонта не являются классическими инфекциями, вызываемыми одним или несколькими патогенами.

Субгингивальное пространство создает благоприятную среду для микробной колонизации. Для понимания патогенеза необходимо оценивать не только вклад отдельных пародонтопатогенов, но и роль биопленки как единой микробной структуры [69].

S. Sockransky et al. в рамках этиопатогенеза воспалительных заболеваний тканей пародонта предложили классификацию микроорганизмов по пародонтопатогенным комплексам: «красный», «оранжевый», «желтый», «зеленый» и «пурпурный». Данные комплексы сгруппированы в соответствии с их ролью в формировании зубной биопленки и ассоциацией с прогрессированием заболевания [69, 70]. Процесс колонизации начинается с бактерий желтого, зеленого и фиолетового комплексов. Такие виды бактерии, как: *Streptococcus sanguinis*, *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Actinomyces odontolyticus* – первыми прикрепляются к пелликуле зуба, создавая субстрат для формирования биопленки и подготавливая среду для присоединения последующих микроорганизмов. Бактерии оранжевого комплекса (виды: *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*) выполняют функции мостика, подготавливая структурный комплекс для последующей колонизации. Наиболее патогенными признаны бактерии красного комплекса, которые называются поздними колонизаторами. Они напрямую коррелируют с наличием и тяжестью заболевания. К красному комплексу относятся *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia* – они являются ключевым бактериальным маркером активного и тяжелого пародонтита [93, 94].

Кроме того, анализ отечественной и зарубежной литературы за последние десятилетия свидетельствует о все более частом выявлении в пародонтальных очагах патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, не входящих в стандартную классификацию [69]. Помимо указанной группировки, S. Sockransky et al., разработали модифицированные критерии для идентификации истинных пародонтопатогенов, согласно которым патоген должен: чаще встречаться и в большем количестве при заболевании, чем при его отсутствии. Его элиминация должна сопровождаться клинической ремиссией; при его присутствии должна

выявляться иммунная реакция хозяина, приводящая к повреждению тканей; у него должны быть продемонстрированы свойства, способные повреждать ткани хозяина [95, 96]. Вариабельность этих пародонтопатогенов достаточно высока – от универсальной флоры *Haemophilus* (*aeruginosa*, *influenzae*) до достаточно специфических патогенов как, например, *Moraxella spp* и *Helicobacter* [10, 69, 97].

Анализ современной научной литературы свидетельствует о том, что взаимосвязь между СД 1 типа и состоянием микробиоты полости рта у детей является предметом активного изучения [8, 10, 73, 98, 99]. У данной категории пациентов формируется специфический микробный профиль, при этом ключевым модулирующим фактором выступает уровень гликемического контроля.

В работе Aldegheri L. et al., детей с СД1 на уровне родов выявлено снижение содержания *Fusobacterium spp.* и повышение содержания *Atopobium spp.* и *Prevotella spp.* по сравнению с группой здоровых детей. Отмечается перестройка экосистемы микробиоты полости рта: снижение видового разнообразия при одновременном увеличении выравненности микробных сообществ. Эти изменения свидетельствуют о формировании дисбиотического профиля, характеризующегося замещением симбионтных микроорганизмов условно-патогенными видами [10].

В работе Maguolo A. et al. (2023) изучали особенности микробиоты ротовой жидкости у детей с СД 1 типа. В исследование включили 89 пациентов, средний возраст которых составил 12,6 лет. У всех обследованных в слюне выявили ряд микроорганизмов – в частности, виды рода *Actinomyces spp.* *Lactobacillus spp.*, виды *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* и *Streptococcus mutans* присутствовал примерно у половины участников (49,4 %), и его обнаружение чаще встречалось у детей с низким гликемическим контролем. Особенно важно, что более высокая концентрация *S. mutans* и *Veillonella spp.* ассоциировалась с неудовлетворительным контролем уровня глюкозы в крови. Эту связь оценивали сразу по нескольким параметрам – уровню HbA1c, времени в целевом диапазоне (TIR) и времени выше целевого диапазона (TAR). Такая закономерность прослеживалась вне зависимости от возраста, пола ребёнка и даже от того, насколько тщательно он соблюдал гигиену полости рта [70].

Аналогичные данные получены в исследовании Jensen E. D. et al. (2021). Установлено, что уровень гликемического контроля является значимым фактором, определяющим состав микробиоты зубного налёта: чем выше уровень HbA1c, тем разнообразнее микробное сообщество. При этом исследователи подчёркивают, что регулярность чистки зубов и индекс зубного налета также заметно влияют на микробный профиль, причем данное влияние проявляется даже при сопоставимых значениях HbA1c [15].

Формирование устойчивого дисбиоза запускает каскад локальных воспалительных реакций, обусловленных активацией врожденного иммунитета с повышением продукции провоспалительных цитокинов таких, как TNF- α , IL-6 и IL-1 β и нарушением иммунорегуляторных механизмов. Указанные изменения создают порочный круг: воспаление, поддерживаемое дисбиотической микробиотой, усугубляет эндотелиальную дисфункцию и микроциркуляторные нарушения, что, в свою очередь, снижает резистентность тканей пародонта к микробной агрессии и способствует дальнейшему прогрессированию воспаления [10, 100, 101, 102].

Описанные выше локальные воспалительные изменения в тканях пародонта, индуцированные дисбиотической микробиотой, не является изолированными. Они усугубляются системными иммунными нарушениями при СД 1 типа. На этапе манифестации заболевания в сыворотке крови можно регистрируется повышенное содержание интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), выступающих ключевыми медиаторами системного воспаления [103, 104, 105]. В многочисленных исследованиях показано, что у пациентов с СД 1 наблюдается более выраженный дисбаланс местного иммунитета, нарушения локальной иммунной реактивности и дисбаланс тиоловой антиоксидантной системы, что создает предпосылки к хронизации воспалительного процесса [106, 107].

Острота развития воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с СД 1 типа с одной стороны, обусловлена активацией иммунного ответа на количественное и качественное преобладание пародонтопатогенной микрофлоры,

с другой – с преобладающей ролью Т-клеточного иммунного ответа в развитии гингивита. Данные иммунные нарушения потенцируют продукцию провоспалительных цитокинов непосредственно в тканях пародонта. Для оценки цитокинового профиля и выявления рика воспалительных заболеваний пародонта наиболее информативным биоматериалом служит нестимулированная ротовая и десневая жидкость (НРЖ и ДЖ) [108, 109, 110, 111, 112, 113]. Эти биологические среды наиболее точно отражают местный воспалительный ответ и являются надежным диагностическим инструментом в стоматологии [106].

Цитокины принято делить на провоспалительные и противовоспалительные: первые запускают защитную реакцию организма на чужеродные агенты, вторые – сдерживают эту реакцию и помогают регулировать иммунные процессы. Синтезировать цитокины способны многие клетки, но ключевыми их производителями считаются Т-хелперы и макрофаги. Источниками цитокинов в полости рта служат лимфоциты, макрофаги, сывороточный транссудат, слюнные железы и эпителий слизистой оболочки. Выделяют три основные группы цитокинов: провоспалительные (семейство IL-1, семейство IL-6 и семейство TNF, IL-8, IL-12, интерферон- γ , хемокины); противовоспалительные (IL-10, IL-4, IL-13, TGF- β) [10, 74, 114, 115, 116].

Доминирующей формой интерлейкина 1 является IL-1 β , который синтезируется преимущественно клетки моноцитарного ряда. IL-1 β выполняет множество функций, сопряженных с обеспечением и регуляцией специфического и неспецифического иммунного ответа макроорганизма, а также обладает пирогенным и бактерицидным эффектами. IL-6 также относится к провоспалительным цитокинам, его роль заключается в экспрессии белков острой фазы, развитии воспалительных сосудистых реакций. Активация и хемотаксис гранулярных лейкоцитов обеспечивается низкомолекулярным цитокином IL-8. В качестве антагониста перечисленных цитокинов выступает IL-10, способный подавлять секрецию провоспалительных белковых молекул и, напротив, стимулировать выработку таких защитных факторов как иммуноглобулины. TNF- α – является ключевым провоспалительным цитокином, продуцируемым

преимущественно активированными макрофагами и Т-лимфоцитами. Он участвует в регуляции иммунного ответа, апоптоза и системного воспаления [10, 117].

Хроническая бактериальная инфекция, ассоциированная с персистирующим иммунным ответом, на фоне СД 1 типа закономерно усугубляет микроангиопатией сосудов тканей пародонта. Ключевым патогенетическим звеном этих нарушений служит дисбаланс фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [118]. VEGF-опосредованные изменения, наряду с воспалительной дисрегуляцией, лежат в основе замедления кровотока в микроциркуляторном русле тканей пародонта. На фоне хронического воспаления развивается комплекс гемореологических и сосудистых расстройств: повышается вязкость крови вследствие агрегации эритроцитов, возникает адгезия лейкоцитов к эндотелию с формированием микропробок, нарастает проницаемость сосудов и отек, сдавливающий капилляры, а также нарушается баланс вазоактивных факторов (снижение NO, повышение эндотелина) с развитием эндотелиальной дисфункции. Совокупность этих процессов приводит к гипоксии тканей пародонта. Аналогичные патофизиологические изменения затрагивают и другие структуры в полости рта, в частности слюнные железы [119, 120]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов дополнительно усугубляет эти расстройства, при этом дисрегуляция VEGF служит маркером ухудшения локального кровоснабжения.

VEGF представляет собой гликозилированный белок (гликопротеин), являющийся центральным регулятором ангиогенеза, васкулогенеза и лимфангиогенеза. VEGF-A выступает ключевым медиатором пролиферации, миграции и выживания эндотелиальных клеток, а также регулятором сосудистой проницаемости [121, 122]. Функциональная активность VEGF-A опосредуется связыванием с тирозинкиназными рецепторами VEGFR1 и VEGFR2 на поверхности эндотелиоцитов, что запускает внутриклеточные сигнальные каскады, включая пути PI3K/Akt и MAPK/ERK. Это приводит к стимуляции митогенеза, ингибированию апоптоза, усилению миграции эндотелиальных клеток и повышению проницаемости сосудистой стенки, что обеспечивает формирование новых капилляров, их рост и ремоделирование [123, 124].

На фоне хронического воспаления экспрессия VEGF значительно возрастает под действием провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β). Помимо стимуляции ангиогенеза, фактор роста эндотелия сосудов становится активным медиатором воспалительного ответа. Он привлекает в очаг поражения моноциты и макрофаги, увеличивает проницаемость сосудов и способствует эксудации и отеку тканей, а также индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов. Такая дисрегуляция VEGF формирует замкнутый круг, поддерживающий хроническое воспаление и усугубляющий микроциркуляторные расстройства. Снижение VEGF ассоциировано с нарушением ангиогенеза, приостановкой роста новых капилляров, ухудшением коллатерального кровотока, апоптозом эндотелиальных клеток и снижением проницаемости сосудов [121].

Учитывая, что описанные выше воспалительные и сосудистые изменения в тканях пародонта сопровождаются системным повышением уровня провоспалительных цитокинов и дисрегуляции VEGF, закономерно, воспалительная реакция в тканях пародонта может оказывать существенное влияние на течение СД 1 типа [125]. Согласно данным ряда авторов наличие воспалительных заболеваний пародонта увеличивает риск снижения гликемических показателей и развития других осложнений на фоне СД 1 типа [126]. Первые исследования, посвященные этой проблеме, были опубликованы Williams R. C. Jr. и Mahan C. J. в 1960 году. В работе авторы отметили, что хроническая инфекция в полости рта предрасполагает к снижению контроля уровня глюкозы в крови [127]. Модель «порочного круга» между воспалительными заболеваниями пародонта и СД 1 типа была сформулировано S.G. Grossi et al. (1998). Согласно предложенной модели пародонтопатогенные микроорганизмы, повышая резистентность к инсулину, способствуют ухудшению показателей гликемического контроля. В свою очередь, высокий уровень глюкозы в десневой жидкости (ДЖ), дисбаланс про-противовоспалительных цитокинов, а также нарушение адгезии нейтрофилов и фагоцитоза, свойственные эндокринопатии, усиливают способность субгингивальной микробиоты к персистенции и размножению. Механизм данного явления связывают с повышением уровня

фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и других провоспалительных медиаторов, опосредованных хронической пародонтальной инфекцией [50, 128].

Однако активное обсуждение данной проблемы в контексте двунаправленной взаимосвязи обсуждается и в современной литературе. В систематическом обзоре Terry C Simpson et al. (2015) были обобщены данные о влиянии пародонтологического лечения на гликемический контроль. Авторы пришли к заключению, что лечение заболеваний пародонта способствует улучшению гликемического контроля у пациентов с эндокринопатией. Об этом свидетельствует снижение уровня гликированного гемоглобина в среднем на 0, 29% через 3-4 месяца после проведенной терапии. Также авторами отмечено, что необходимы дальнейшие исследования, требующий большей выборки пациентов и большей продолжительности времени наблюдения за группами исследования [129]. В систематическом обзоре Kunaal Dhingra et al. (2023) были подтверждены выводы о том, что лечение воспалительных заболеваний пародонта улучшает гликемический контроль у пациентов с СД 1 типа. Однако остается открытым вопрос о влиянии лечение тканей пародонта на КЖ пациентов и осложнения СД 1 типа [130].

Таким образом, несмотря на признанную двунаправленную связь между СД 1 типа и воспалительными заболеваниями пародонта, вопрос о том, как именно системы мониторинга уровня глюкозы в крови влияют на состояние тканей пародонта у детей с СД 1 типа, остается нераскрытым. Систематических исследований в этой области не проводилось, что представляет собой существенный пробел, учитывая, что именно пародонтальный комплекс в этой группе пациентов подвержен наибольшему риску. Отсутствуют стандартизированные скрининговые протоколы, не разработаны возрастные референтные значения для оценки состояния тканей пародонта и персонализированные схемы лечебно-профилактических вмешательств, адаптированных к особенностям гликемического контроля [57].

1.5 Субклинические изменения в тканях пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа: диагностика, лечение и профилактика

При СД 1 типа субклинические изменения в тканях пародонта представляют собой начальные и бессимптомно протекающие функциональные нарушения, которые прежде всего проявляются в расстройстве микроциркуляции [131]. Нарушение функционирования системы микроциркуляции обусловлено снижением скорости кровотока, гипоксией, клеточной энергетической недостаточностью и эндотелиальной дисфункцией [132, 133, 134]. Каскад патологических процессов, который выражается формированием окислительного стресса, образованием активных форм кислорода, деструкцией клеточного матрикса на фоне сахарного диабета 1 типа приводит к необратимым микроангиопатиям [132, 135, 136]. Данные явления сопровождаются клинически выраженным воспалительным процессом в тканях пародонта.

В норме в эндотелии кровеносных сосудов из L-аргинина образуется монооксид азота (NO) – сигнальная молекула множества биохимических процессов в организме человека [137]. Синтез NO индуцируется ферментом – эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) [137]. СД 1 типа вызывает ингибирование продукции монооксида азота эндотелиальными клетками, что является следствием блокирования работы эндотелиальной NO-синтазы [138].

Нарушение работы eNOS обусловлено увеличением количества метаболитов гексозаминового пути (альтернативного пути метаболизма глюкозы в клетке) и модификацией активного центра этого фермента [138, 139]. Повышенный уровень глюкозы вызывает изменение окислительно-восстановительной среды в сосудах и избыточную продукцию активных форм кислорода (АФК), например, супероксида. Супероксид реагирует с NO, образуя пероксинитрит – высоко реактивный окислитель, который истощает кофактор eNOS и превращает фермент в продуцент АФК, а не оксид азота [138]. При формирующейся эндотелиальной дисфункции уменьшается биодоступность монооксида азота, что влечет за собой преобладание вазоконстрикции над вазодилатацией, провоспалительную активацию эндотелия и

усиление состояния тромботической готовности сосудов [138, 140]. Преобладание вазоконстрикции приводит к повышению сопротивления в кровеносном русле, ухудшению перфузии, формированию гипертензии в тканях и локальной ишемии [133, 134, 141]. При снижении барьерной функции эндотелий становится проницаемым для медиаторов воспаления и липидных субстратов, что создает благоприятные условия для развития атеросклеротических изменений [132, 133, 134].

У детей с СД 1 типа активируются альтернативные пути утилизации глюкозы – полиоловый и гексозаминовый, что приводит к истощению восстановленной формы кофермента цепи тканевого дыхания – никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и нарастанию окислительного стресса [138]. СД 1 типа сопровождается также нарушениями функционирования системы гемостаза и дисбаланс регуляторной системы, контролирующей ангиогенез [142].

В отдаленные сроки функциональных изменений при хронической гипоксии формируются структурные изменения: наблюдаются компенсаторное увеличение плотности капилляров в прикрепленной кератинизированной десне и создание или открытие большего количества капиллярных петель, десквамация эндотелия, утолщение базальной мембраны капилляров и начальный отек стромы слизистой оболочки десны [141, 142, 143, 144].

При СД 1 типа ранние функциональные нарушения на уровне сосудов микроциркуляторного русла обратимы [145, 146, 147]. Ключевыми факторами обратимости являются: контроль уровня глюкозы в крови, изменение пищевого поведения и физическая активность. Поддержание целевых уровней гликированного гемоглобина позволяет восстановить синтез монооксида азота в эндотелиальных клетках и нормализовать тонус артериол [132, 134].

Нормальное функционирование системы микроциркуляции является важным условием для поддержания тканевого гомеостаза и окислительного метаболизма в клетках, что обуславливает значимость ранней диагностики функциональных нарушений периферического кровообращения. Своевременное

устранение воспалительного процесса в тканях пародонта предупреждает развитие структурных изменений в сосудистом русле.

Для оценки субклинических изменений в тканях пародонта при СД 1 типа применяются следующие функциональные методы диагностики: ЛДФ, ультразвуковая доплеровская флоуметрия, компьютерная капилляроскопия, биомикроскопия, проба Кулаженко, полярография, лазерная спекл-контрастная визуализация, реопародонтография (импедансная плетизмография) и фотоплетизмография.

Реопародонтография (импедансная плетизмография) и фотоплетизмография – неинвазивные методы измерения изменений объема крови, позволяющие изучать скорость движения эритроцитов и пульсацию капилляров, а также определять степень эластичности сосудов и качество микрососудистой перфузии [148]. Лазерная спекл-контрастная визуализация – неинвазивный оптический метод визуализации, основанный на анализе случайной интерференционной картины и позволяющий в реальном времени картировать и количественно оценивать скорость кровотока и микроциркуляцию в тканях [149]. Полярография тканей пародонта позволяет определить парциальное давление кислорода в тканях: данный показатель является интегральным индикатором состояния транскапиллярного обмена [150]. Проба Кулаженко основана на определении проницаемости кровеносных сосудов и устойчивости капилляров десны к дозированному вакууму [151]. Компьютерная капилляроскопия и биомикроскопия – неинвазивные методы визуализации капиллярной сети десны с возможностью определения изменений формы, плотности и проницаемости сосудов капиллярной сети [152, 153]. Ультразвуковая доплеровская флоуметрия – метод изучения гемодинамики [150].

Одним из самых доступных методов функциональной диагностики является ЛДФ, позволяющая объективно и в режиме реального времени оценивать микроциркуляцию поверхностных тканей пародонта и выявлять нарушения кровоснабжения, которые всегда предшествуют тканевым изменениям [145, 146, 154, 155, 156].

При диспансерном наблюдении детей с СД 1 типа важной задачей детского врача-стоматолога является реализация лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития стоматологических заболеваний различного генеза. Однако ведущее место в структуре данных мероприятий должна занимать профилактика воспалительных заболеваний пародонта. В отличие от пациентов без эндокринной патологии, у которых пародонтопатии характеризуются медленным, малосимптомным течением, у детей с СД 1 типа эти процессы протекают агрессивно, с высокой скоростью деструкции тканей, что клинически проявляется нарушением микроциркуляции и развитием воспалительных либо деструктивно-воспалительных изменений в пародонтальном комплексе [145, 146, 157, 158, 159].

Данное обстоятельство диктует необходимость поиска новых, более эффективных подходов к профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта у данной категории пациентов. В связи с этим особую значимость приобретает оптимизация и персонализация программ профилактического и терапевтического воздействия на ткани пародонта у детей с СД 1 типа. Приоритетным направлением таких программ является целенаправленное снижение интенсивности воспалительной реакции, что, в свою очередь, способствует коррекции гемодинамических нарушений и улучшению микроциркуляции в пародонте. Именно поэтому поиск малоинвазивных и патогенетически обоснованных противовоспалительных методов воздействия в настоящее время приобретает особую актуальность.

В настоящее время для профилактики воспалительных заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа в стоматологической практике применяются научно обоснованные методы, имеющие доказательную базу, включающие проведение индивидуальной гигиены полости рта с использованием дополнительных средств гигиены в сочетании с профессиональной гигиеной полости рта с периодичностью 1 раз в 3 месяца с применением щадящих приемов удаления зубных отложений [158, 159]. При выявлении клинических признаков хронического катарального гингивита лечебная тактика предполагает проведение профессиональной гигиены

полости рта с последующим назначением средств, обладающих антибактериальным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [160, 161].

Помимо данных подходов к профилактике и лечению воспалительных заболеваний тканей пародонта у детей с СД 1 типа, все большее внимание уделяется сочетанным методам, интегрирующим физиотерапевтическое воздействие в комплексное лечение пародонтальной патологии. Среди них особый интерес представляет низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), которое, как показано в ряде работ, обладает выраженным биостимулирующим, репаративным и противовоспалительным действием [162, 163, 164]. В процессе взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями, оптическая энергия лазера трансформируется в механическую, химическую, тепловую и иные формы энергии. В стоматологической практике для лазерной терапии наиболее часто применяется излучение с длиной волны красного диапазона света [162, 163, 164, 165]. Длина волны является существенным фактором, определяющим как глубину проникновения излучения, так и характер биологического ответа. Под воздействием лазерного излучения длиной волны 630-660 nm происходит устранение энергодефицита клеток, обусловленное активацией Ca^{2+} -зависимых процессов. Данная длина волны вызывает биологический ответ тканей пародонта в виде повышения скорости кровотока, уменьшения выраженности отека интерстиция и увеличения вазомоторной активности сосудов, что способствует общему повышению трофических процессов в тканях десны и устранению воспаления [162, 163, 164]. Согласно научным и клиническим данным, а также согласно Закону Arndt-Schultz, противовоспалительный эффект лазерного излучения красного спектра света проявляется при мощности 0,1-0,5 Вт и в большей степени – при минимальных значениях [163, 166]. Воздействие лазерным излучением на ткани бесконтактным способом при низком показателе мощности вызывает ряд физиологических процессов на клеточном и тканевом уровнях: низкоинтенсивное лазерное излучение активизирует клеточные механизмы, направленные на подавление воспалительной реакции [164]. Несмотря на

очевидный патогенетический потенциал НИЛИ, отсутствуют стандартизированные протоколы его использования у детей с СД 1 типа, не определены оптимальные режимы облучения, кратность курсов и критерии оценки эффективности.

Таким образом, разработка протокола врачебной тактики с включением НИЛИ для профилактики развития воспалительных заболеваний тканей пародонта у детей с СД 1 типа позволит сохранить стоматологическое здоровье и повысить КЖ пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследуемых групп

Основой для представляемого исследования стал Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом» в России. Его реализация с 2023 года по инициативе президента Владимира Владимировича Путина затрагивает более миллиона детей и подростков, страдающих СД 1 типа.

Диссертационное исследование проведено на базе Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 18.02.2023 по 20.12.2025. Дизайн клинического исследования включает две последовательных этапа. Первый этап представляет собой проспективное одномоментное многоцентровое исследование включенных пациентов. Второй этап исследования продольное наблюдение за сформированной когортой пациентов, использующих систему непрерывного мониторинга глюкозы. Правовой основой исследования, послужил Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Лабораторно-диагностические и клинические исследования проводились в строгом соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием детского (подросткового) населения [167, 168]. Методология и протоколы были разработаны с учётом ключевых нормативных документов: Хельсинкской декларации (1964, с поправками 2013), статьи 24 Конституции РФ, Приказа Минздрава РФ №266 от 19.06.2003 и национального стандарта GCP (ГОСТ Р 52379-2005). Этапы исследования одобрены Локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 03-23 от 16.02.2023 года). Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено непосредственно от лиц в возрасте старше 15 лет, а для участников младше этой возрастной группы - от их родителей (законных представителей).

В работу были включены 137 пациента в возрасте 13–17 лет с установленным диагнозом по МКБ-10 E10 «Инсулинозависимый сахарный диабет», который был верифицирован на основании стандартных критериев (клиническая картина, определение уровня глюкозы в крови, общие анализы крови и мочи) детскими эндокринологами Областного консультативно-диагностического эндокринологического центра для детей до 18 лет ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница № 2» и ГБУЗ МО «Химкинская клиническая больница» и ГБУЗ «Химкинская областная больница». С данными учреждениями были заключен договор о научном сотрудничестве.

Критериями включения в исследование являлись: установленный основной диагноз: МКБ-10 E10 «Инсулинозависимый сахарный диабет», стаж СД 1 типа более 3 лет, уровень HbA1c $<7\%$ - в целевых значениях за счет эндокринологической коррекции (доверительный интервал при определении гликированного гемоглобина согласно международным рекомендациям NGSP National GlycoHemoglobin standardization program не более $\pm 0,75\%$); наличие подписанного информированного добровольного согласия (ИДС); возраст от 13 до 17 лет, постоянный прикус.

Критериями невключения в исследование являлись: уровень HbA1c $\geq 7\%$; наличие онкологических и сопутствующих соматических заболеваний; прохождение ортодонтического лечения; прием любых лекарственных препаратов, за исключением средств основной инсулинотерапии; наличие вредных привычек (курение, алкоголь, ротовое дыхание, чрезмерное употребление кофе и крепкого чая); использование средств для искусственного увлажнения полости рта; а также отказ от участия в исследовании со стороны пациента, его родителей или законных представителей.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: развитие острых осложнений СД1 (диабетический кетоацидоз, тяжелая гипогликемия), требующих экстренной госпитализации; выявление в ходе наблюдения ранее не диагностированного заболевания, подпадающего под критерии невключения; систематическое (зафиксированное в 2 и более последовательных визитах)

несоблюдение режима самоконтроля гликемии, делающее невозможным достоверную оценку влияния углеводного обмена на стоматологический статус; отказ пациента или его представителя от продолжения участия или от проведения ключевых процедур протокола; утрата возможности наблюдения (переезд, смена лечебного учреждения); а также возникновение непереносимости или аллергической реакции на материалы, используемые в ходе стоматологического обследования.

Расчет необходимого размера выборки был выполнен с использованием ПО G*Power версии 3.1.9.7. Расчет проводился на основе модели однофакторного дисперсионного анализа. При расчете были использованы следующие параметры: размер эффекта Cohen's $f = 0,40$ уровень статистической значимости $\alpha = 0,05$, статистическая мощность $1-\beta = 0,8$ (80%) и четыре группы сравнения. Ожидаемый размер эффекта был определен на основании результатов ранее опубликованных исследований, выполненных на сопоставимых выборках, и рекомендаций по интерпретации величины эффекта [168, 169, 170, 171]. Согласно результатам расчета, минимальный необходимый объем выборки составил 76 пациентов, по 19 пациентов в каждой из групп.

В исследование были включены 177 пациентов. Основным критерием разделения исследуемых групп пациентов с СД 1 типа стал метод контроля уровня глюкозы, группа сравнения состояла из пациентов без общесоматических заболеваний. Количество детей в каждой группе: 30, 72, 35 и 40 участников. Неравномерное распределение было обусловлено различной доступностью пациентов, соответствующих критериям включения, в каждой из исследуемых групп. Несмотря на различия в численности групп, фактическая численность пациентов в каждой группе соответствовала и превышала минимальные требования, определенные на основании предварительного расчета размера выборки.

Критерием включения в группу сравнения служило отсутствие диагностированных хронических системных заболеваний (I–II группа здоровья по классификации Ю.Е. Вельтищева, 1994); возраст от 13 до 17 лет, отсутствие

прохождения ортодонтического лечения и вредных привычек (курение, алкоголь, ротовое дыхание, чрезмерное употребление кофе и крепкого чая), наличие подписанного ИДС.

Для обеспечения корректности сравнительного анализа и достоверности результатов исследования была обеспечена сопоставимость группы сравнения с группами пациентов с СД 1 типа по возрасту и полу. Группы пациентов с СД 1 типа дополнительно соответствовали друг другу по длительности заболевания и уровню HbA1c.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе мы провели:

1. Социологический опрос всех включенных в исследование пациентов с СД 1 типа с использованием опросника по ВОЗ (2013) для самооценки пациентами их стоматологического статуса, опросника качества жизни Short Form-36 (SF36) (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey) [172].

2. Клиническое обследование всех включенных в исследование пациентов: сбор анамнеза, оценка стоматологического статуса пациента (индексная оценка гигиены полости рта (индекс OHI-S), интенсивности кариеса (КПУ), тканей пародонта (РМА, CPI, SBI, GI), количественная оценка ротовой жидкости (измерение скорости и объема), оценка степени ксеростомии полости рта (индекс Clinical oral dryness score - CODS, проведение опроса The Summated Xerostomia Inventory - XI). Результаты сопоставляли с пациентами группы сравнения (без общесоматической патологии).

3. Лабораторные исследования: качественный анализ ротовой жидкости (измерение pH), иммуноферментный анализ (ИФА) анализ биомаркеров IL-1 β , TNF- α , INF- γ , VEGF в нестимулированной ротовой и десневой жидкостях, морфологическое исследование биоптата тканей маргинальной десны. Результаты сопоставляли с пациентами группы сравнения (без общесоматической патологии).

4. Микробиологические исследования: полимеразная цепная реакция (ПЦР) на выявления ДНК 7 видов пародонтопатогенных бактерий (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas*

endodontalis) в содержимом зубодесневой борозды с применением тест -системы «Дентоскрин» (НПФ «Литех»). Анализ микробиоты ротовой жидкости проводили с помощью газовой хроматографии - масс-спектрометрии (ГХ-МС) микробных маркеров в ротовой жидкости по А.Г. Осипову (2013). Данная методика была проведена в отношении пациентов СД 1 типа с базис-болюсным введением инсулина и датчиком НМГ, так как данный метод контроля уровня глюкозы в крови является наиболее распространенным в Российской Федерации. Полученные результаты сопоставлялись с референтными интервалами, установленными лабораторией НПФ «Литех» (патент RU2715223, от 02.12.2019).

5. Статистическую обработку данных.

На втором этапе исследования:

1. Разработан протокол лазерной терапии для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта с применением излучения с длиной волны 635 nm для детей с СД 1 типа и датчиком НМГ (вторая группа исследования).

2. Проведена оценка эффективности протокола лазерной терапии для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта с применением излучения с длиной волны 635 nm с помощью функционального метода исследования: ЛДФ.

3. Сформирована программа принятия врачебных решений для врачей-детских стоматологов, разработанная на основании:

1) полученных диагностически значимых показателей исследования трех групп пациентов с СД 1 типа (СМКГ, НМГ, НМГ и НПИИ);

2) отсроченных результатов ЛДФ диагностики тканей пародонта.

2.2 Методы социологического исследования

Социологическое исследование состояло из оценки показателя качества жизни у детей с СД 1 типа с использованием универсального опросника SF-36. Данный инструмент позволяет комплексно оценить состояние здоровья пациента

по восьми шкалам, объединяющим в себе два суммарных измерения: физический компонент здоровья (Physical Health – PH), который составляют 4 шкалы и психический компонент здоровья (Mental Health – MH), состоящий также из 4 шкал [57]. Первая шкала PH - физическое функционирование (Physical Functioning – PF), оценивающая уровень здоровья, позволяющий выполнять различные физические нагрузки. Вторая шкала PH - ролевого функционирования (Role-Physical – RP), обусловленного физическим состоянием для выполнения повседневной деятельности. Третья шкала - интенсивности боли (Bodily Pain – BP), показывающей интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью. Четвертая шкала - общего состояния здоровья (General Health – GH), которая показывает состояние здоровья в настоящий момент времени. Показатель MH складывается из шкалы - жизненная активность (Vitality – VT), оценивающей ощущение себя полным сил и энергии. Шестой шкалы - социальное функционирование (Social Functioning – SF), показывающей общий уровень социальной активности респондента. Седьмой шкалы - ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE), предполагающей, насколько степень эмоционального состояния мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Последней восьмой шкалы - показателя психического здоровья (Mental Health – MH), характеризующей наличие депрессии или тревоги. Сумма общих показателей PH и MH позволяет получить субъективную оценку пациентом качества жизни, связанного с их физическим и эмоциональным состоянием [173].

Затем проводили оценку стоматологического статуса и гигиенического поведения пациента путем заполнения опросника уровня стоматологического здоровья у детей по ВОЗ (2013), который был разработан Всемирной организацией здравоохранения в рамках международной программы по эпидемиологическому надзору за стоматологическими заболеваниями. Данный опросник оценивает осведомленность пациентом уровня своего стоматологического здоровья и дает понимание врачу-стоматологу, как пациент субъективно оценивает свой

стоматологический статус. Кроме того, в ходе анкетирования устанавливается регулярность посещения пациентами профилактических осмотров.

Анкета содержит блоки вопросов, касающиеся качества индивидуальной гигиены полости рта пациента. Они оценивают навыки пациента по осуществлению гигиены полости рта и регулярности ее проведения. Также выясняется уровень информированности о существующих средствах ухода за полостью рта, используемых пациентом. Дополнительно анализируется техника применения этих средств и частоты их применения. Следующий блок вопросов анализирует характер питания с акцентом на частоту употребления легкоусвояемых углеводов. Совокупность этих данных позволяет оценить состояние стоматологического здоровья и служит основой для определения индивидуальной потребности в лечебно-профилактических мероприятиях.

2.3 Методы клинического исследования

Стоматологическое обследование пациентов проводилось в Институте стоматологии им. Е.В. Боровского. Обследование включало основные и дополнительные методы диагностики и проводилось по разработанному протоколу, учитывающему особенности групп исследования. Протокол предусматривал сбор анамнеза, клинический осмотр полости рта с использованием стандартного стоматологического набора, фотопротокол (внутриротовую и внеротовую фотодиагностику), определение стоматологических индексов (КПУ, ОНI-S, РМА, SBI, CPI, GI), количественную оценку ротовой жидкости (измерение скорости и объема), оценку степени ксеростомии полости рта (индекс Clinical oral dryness score - CODS, проведение опроса The Summated Xerostomia Inventory - XI) [74]. Полученные данные фиксировались в индивидуальных картах, разработанных с учетом особенностей исследуемых групп.

Сбор анамнеза и анализ жалоб

Был реализован структурированный протокол сбора анамнестических данных и детализации жалоб, адаптированный под специфику пациентов с СД1 типа. Процедура проводилась в формате стандартизированной беседы и анализа медицинской документации с каждым участником и его законными представителями. В связи с основным заболеванием - уточняли особенности его течения, тип и режим контроля уровня глюкозы в крови, наличие диабетических осложнений. Фиксировались данные последнего уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) как интегрального показателя гликемического контроля за предшествующие 2–3 месяца. Также у группы пациентов с датчиком непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ) регистрировался показатель вариабельности гликемии (CV), являющийся важным индикатором стабильности терапии и потенциальным фактором, влияющим на трофику тканей полости рта. Анамнез жизни включал ретроспективный анализ перинатального периода развития, социально-бытовых условий, наличия вредных привычек и сопутствующих заболеваний. В рамках сбора данных особое внимание уделялось ретроспективному анализу стоматологического статуса. Уточнению подлежали: перенесенные стоматологические заболевания, характер и объем полученного ранее лечения (включая плановую санацию, ортодонтическое вмешательство и симптоматическую терапию, такую как применение препаратов для увлажнения слизистой оболочки полости рта).

Внешний осмотр и интраоральное исследование

При внешнем осмотре оценивали форму и конфигурацию лица, симметричность правой и левой половин, состояние кожных покровов, красной каймы губ. Проводили осмотр и пальпацию слюнных желез, регионарных лимфатических узлов челюстно-лицевой области. Внутриротовое обследование состояло из: осмотра преддверия полости рта и органов собственно полости рта, оценка состояния десен, языка, наличие изменений на слизистой оболочке полости рта и патологических образований. Далее проводилось обследование зубов с

применением основных методов (зондирование, перкуссия). Определяли тип прикуса и характер окклюзии.

Дополнительные методы диагностики

В комплекс обследования были включены дополнительные методы исследования: фотографическая документация для визуальной фиксации исходного статуса и ортопантомография (ОПТГ). Для объективной оценки пародонтального статуса использовалась индексная оценка. Исследование функции слюнных желез проводилась методом сиалодиагностики - измерением скорости и объема нестимулированной ротовой жидкости, оценка степени ксеростомии полости рта - измерением индекса CODS, и баллов опросника - XI.

2.3.1 Индексная оценка стоматологического статуса

Для комплексной оценки стоматологического статуса детей с постоянным прикусом определяли состояние твердых тканей зубов по индексу КПУ, гигиеническое состояние полости рта по индексу OHI-S, состояние тканей пародонта с помощью индексов PMA, CPI, SBI, GI [57, 168].

Индекс OHI-S (Simplified Oral Hygiene Index, Упрощенный индекс гигиены полости рта, Green-Vermillion, 1964)

Оценка гигиенического состояния полости рта проводилась по упрощенному гигиеническому индексу OHI-S. Определяли наличие налета и зубного камня на вестибулярных поверхностях зубов 1.6, 1.1, 2.6, 3.1 и язычных поверхностях зубов 3.6, 4.6. Объективизация наличия налета и демонстрация его пациентам с целью мотивации к гигиеническому уходу осуществлялась при помощи окрашивания индексных зубов стойким жидким красителем (Рисунок 1). Критерии оценки, формула и интерпретация индекса представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Оценочные критерии индекса ОНI-S

Критерии оценки	Формула	Интерпретация
Критерии оценки зубного налета: 0 – отсутствие налета 1 – налет покрывает до 1/3 поверхности коронки 2 – налет покрывает от 1/3 до 2/3 поверхности 3 – налет покрывает более 2/3 поверхности Критерии оценки зубного камня: 0 – отсутствие камня 1 – наддесневой камень покрывает до 1/3 поверхности 2 – камень покрывает от 1/3 до 2/3 поверхности 3 – камень покрывает более 2/3 поверхности	$\text{ОНИ-S} = (\sum \text{значений налета} / n) + (\sum \text{значений камня} / n)$ n - количество поверхностей	0-0,6 баллов – хороший уровень гигиены 0,7-1,6 баллов – удовлетворительный уровень гигиены 1,7-2,5 баллов – неудовлетворительный уровень гигиены более 2,6 баллов – плохой уровень гигиены



Рисунок 1 – Определение индекса ОНI-S (Green-Vermillion, 1964) у ребенка 16 лет СД 1 типа на базис-болюсном введении инсулина с датчиком НМГ

Индекс (КПУ) - интенсивность кариеса зубов

Интенсивность кариеса зубов оценивали с помощью индекса КПУ (п) - сумма числа кариозных (К), пломбированных (П) и удаленных (У) постоянных зубов [74]. Интерпретация индекса согласно критериям ВОЗ представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Оценочные критерии индекса КПУ для пациентов 12 лет

Уровень интенсивности кариеса	Показатель интенсивности кариеса (КПУ)
очень низкий	0 – 1,1
низкий	1,2-2,6
средний	2,7-4,4
высокий	4,5-6,5
очень высокий	6,6 и выше



Рисунок 2 – Определение индекса КПУ у ребенка 15 лет с диагнозом СД 1 типа с базис-болюсным введением инсулина и датчиком НМГ

Оценка состояния десны с использованием индекса Papillary-Marginal-Attached index (РМА)

Интерпретация индекса проводилась после нанесения йодистокалиевого раствора Шиллера-Писарева на десну с последующей оценкой площади воспаления (зоны окрашивания). Критерии оценки, формула и интерпретация индекса РМА представлена в Таблице 3. Количество обследуемых зубов при целостности зубного ряда определялось возрастом пациента: 28 зубов – 12-14 лет [168]. Воспаленные участки окрашивались в темно-коричневый цвет.

Таблица 3 – Оценочные критерии десневого индекса РМА

Критерии оценки	Формула	Интерпретация индекса
0 – нет воспаления;	$PMA = \frac{\text{Сумма баллов}}{3 \times \text{число зубов}} \times 100$	менее 30% - лёгкая степень воспаления; 31-60% - средняя; 61% и выше - тяжёлая.
1 – воспаление десневого сосочка; (Р);		
2 – воспаление десневого сосочка и маргинальной десны; (М);		
3 – воспаление десневого сосочка, маргинальной и прикрепленной десны. (А).		



Рисунок 3 – Определение индекса РМА у ребенка 16 лет СД 1 типа с базис-болюсным введением инсулина и датчиком НМГ

Коммунальный пародонтальный индекс Community Periodontal Index (CPI) (ВОЗ, 1989)

Проводилось зондирование специальным маркированным пуговчатым зондом для выявления патологического кармана, явлений кровоточивости, а также под- и наддесневых минерализованных зубных отложений. Зондирование проводится в области шести секстантов (двух передних, четырёх боковых) в области десяти зубов (17/16, 11, 26/27, 37/36, 31, 46/47) на верхней, нижней челюсти. Критерии оценки и интерпретация индекса CPI (ВОЗ, 1989) представлена в Таблице 4 [168].

Таблица 4 – Оценочные критерии коммунального пародонтального индекса CPI (ВОЗ, 1989) [168]

Критерии оценки	Интерпретация индекса
0 – здоровая десна без признаков патологии;	При регистрации состояния тканей пародонта в секстанте записывается наиболее тяжелый код.
1 – кровоточивость десны после зондирования;	
2 – зондом определяются под- и наддесневые зубные отложения;	
3 – зондом определяется клинический карман глубиной 4-5 мм;	
4 – зондом определяется клинический карман более 6 мм;	

Оценка состояния десны по индексу Gingival Index, Löe & Silness, 1963 (GI)

Индекс GI применяется для оценки степени воспаления десны. Пародонтологическим зондом исследуем десну в области зубов: 1.6, 3.6, 2.4, 4.4, 1.2, 3.2 (дистально, мезиально, вестибулярно, орально). Каждому участку присваивается балл от 0 до 3. Критерии оценки, формула расчета и интерпретация индекса GI представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Десневой индекс GI

Критерии оценки	Формула	Интерпретация
0 – отсутствие воспаления; 1 – лёгкое воспаление, без кровоточивости при зондировании; 2 – умеренное воспаление с кровоточивостью при зондировании; 3 – выраженное воспаление с отёком, гиперемией и спонтанным кровотечением	Индекс GI рассчитывается как среднее арифметическое всех оценок	0 – норма, 0,1–1,0 – лёгкий гингивит, 1,1–2,0 – умеренный гингивит 2,1–3,0 – тяжёлый гингивит Единицы измерения – баллы

Индекс Sulcus Bleeding Index, H. Mühlemann & Son, 1971, (SBI)

Данный индекс оценивает степень воспаления десны по выраженности кровоточивости при зондировании зубодесневой борозды. Зондирование

пародонтологическим зондом выполняется по зубодесневой борозде в области зубов (1.6, 3.6, 2.1, 2.4, 4.1, 4.4), через 30 секунд фиксируется наличие и интенсивность кровотечения. Каждому участку присваивается балл от 0 до 5. Критерии оценки, формула расчета и интерпретация индекса SBI представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Десневой индекс SBI

Критерии оценки	Формула	Интерпретация
0 - кровоточивости нет; 1 - кровоточивость возникает не раньше, чем через 30 секунд; 2 - кровоточивость возникает сразу или в пределах 30 секунд; 3 - спонтанная кровоточивость.	$SBI = \text{сумма баллов} / 6$	0–1 соответствует здоровым тканям, 2–3 – умеренному гингивиту, 4–5 – тяжёлому воспалению Единицы измерения – баллы

2.3.2 Оценка показателей нестимулированной ротовой жидкости

Протокол сбора нестимулированной ротовой жидкости (НРЖ) был строго стандартизирован для минимизации влияния циркадных ритмов и внешних факторов на исследуемые параметры. Всем участникам исследования и их законным представителям на предварительном этапе было подробно разъяснено значение данной процедуры в рамках комплексной диагностики, а также предоставлена пошаговая инструкция, включая визуальные материалы, для обеспечения полного понимания и сотрудничества. Все манипуляции проводились с использованием исследователем одноразовых перчаток с соблюдением правил асептики. Для достижения базового физиологического состояния слюнных желез устанавливались обязательные подготовительные ограничения: рекомендовалось

воздержаться от приема пищи, напитков, жевательной резинки, а также проведение гигиенических процедур полости рта (чистка зубов, использование ополаскивателей) не менее чем за 30 минут до приема. Забор НРЖ проводили в утреннее время с 8 до 9 часов. Процедура выполнялась в положении сидя, при спокойном дыхании и минимальной речевой активности участника. НРЖ сплевывали в течение 5 минут в предварительно промаркированные пробирки, избегая глотательных движений. После сбора образец немедленно подвергался измерению объема с помощью лабораторного микропипеттора с учетом цены деления пробирки. На основании полученных данных рассчитывалась скорость нестимулированного слюноотделения (мл/мин) по формуле V (объем в мл) / 5 (время сбора в минутах).

Для объективной оценки степени выраженности ксеростомии применялся клинический индекс CODS (Clinical Oral Dryness Score), представляющий собой стандартизированную 10-балльную шкалу, где каждый балл соответствует конкретному визуальному и клиническому признаку гипофункции слюнных желез. Стоматологические инструменты, используемые в ходе обследования: стоматологический зонд и зеркало. За каждый выявленный признак начисляется 1 балл, признаки клинического индекса представлены в Таблице 7. Таким образом, максимально возможный балл составляет 10. Классификация степени тяжести ксеростомии осуществляется в соответствии с тремя уровнями: лёгкая (1-3 балла), средняя (4-6 баллов) и тяжёлая (7-10 баллов).

Таблица 7 – Интерпретация индекса CODS [174]

1	Зеркало прилипает к слизистой оболочке щеки.
2	Зеркало прилипает к языку
3	Пенистая слюна
4	Отсутствие скопления слюны на дне полости рта
5	На языке наблюдается потеря сосочков
6	Измененная/гладкая архитектура десен

Продолжение Таблицы 7

7	Стекловидный вид других слизистых оболочек полости рта, особенно неба
8	Язык дольчатый/ с трещинами
9	Активный или недавно восстановленный (за последние шесть месяцев) кариес шейки зуба (более двух зубов)
10	Остатки пищи на небе (исключая под зубными протезами)

Субъективная оценка выраженности ксеростомии проводилась с использованием валидированной русскоязычной версии опросника The Summated Xerostomia Inventory (XI) (Приложение Б). Данный инструмент представляет собой краткий, но высокочувствительный опросник, состоящий из 11 пунктов, которые охватывают широкий спектр, связанный с ощущением сухости во рту в повседневной жизни и во время приема пищи (Таблица Б.1). Пациенту предлагается оценить частоту возникновения каждого ощущения за последние 2–4 недели по 5-балльной шкале Лайкерта: 1 балл – «Никогда»; 2 балла – «Иногда»; 3 балла – «Часто». Критерии оценки по опроснику XI: от 12 до 18 баллов – легкая (I степень тяжести) ксеростомия, от 19 до 28 баллов – умеренная (II степень тяжести) и от 29 до 33 баллов – выраженная (III степень тяжести). Особое диагностическое значение придается анализу ответов на первые четыре утверждения, которые сфокусированы на базовых проявлениях гипосаливации. Доминирующие ответы «часто» на 1-4 утверждение показывают сильно выраженную ксеростомию. Преимущество данного опросника – стандартизация и объективизация субъективных ощущений.

2.4 Методы лабораторного исследования

Исследование pH ротовой жидкости

Определение pH ротовой жидкости у детей, участвующих в исследовании, проводилось утром натощак с использованием портативного измерителя кислотности.

щелочного баланса Milwaukee PH56 (Milwaukee Instruments, США). Каждому пациенту выдавался одноразовый стаканчик, куда в течение 5-15 минут он сплевывал НРЖ. После чего включенный рН-метр погружали электродом в стаканчик с собранным биоматериалом. Значение уровня кислотности НРЖ оценивали спустя несколько секунд, когда гас индикатор нестабильности (hourglass), значение отображалось на LCD дисплее [167]. После данные на дисплее заносятся в индивидуальную карту пациентов.

Исследование микробиоты полости рта

Для комплексной оценки качественного и количественного состава микробиоты полости рта у пациентов с СД 1 типа применялся анализ микробиоты ротовой жидкости методом ГХ-МС по Осипову Г.А. (2013) и исследование содержимого зубодесневой борозды на пародонтопатогенные бактерии (7 видов) методом ПЦР.

Метод ГХ-МС по Осипову Г.А. (2013) позволяет идентифицировать широкий спектр микроорганизмов, включая труднокультивируемые и некультивируемые формы по профилю их мембранных липидных маркеров. Все манипуляции проводили с использованием исследователем одноразовых перчаток с соблюдением правил асептики. Взятие образцов проводили с помощью стерильного зонда-тампона, которые выдала лаборатория НПФ «Литех». Стерильный зонд-тампон опускали в ротовую жидкость. После извлечения зонда-тампона он помещался в индивидуальную предварительно промаркированную стерильную пробирку. Пробирки транспортировали в лабораторию в термоконтейнере в соответствии с требованиями методических указаний МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». В лабораторных условиях пины подвергали экстракции липидного фракционного комплекса по модифицированной схеме Г.А. Осипова. Сравнение микробиоты пациентов с СД1 типа было проведено с референтными интервалами, установленными лабораторией НПФ «Литех» (патент RU2715223, от 02.12.2019), которые являются нормой для пациентов без общесоматических заболеваний.

Для проведения анализа микробиоты методом ПЦР у всех участников исследования осуществлялся стандартизированный забор образцов содержимого зубодесневой борозды. Процедуру проводили с соблюдением требований асептики после удаления наддесневого зубного налета и изоляции рабочего поля. Забор материала проводили стерильными одноразовыми бумажными пинами. Пины вводили в трех разных квадрантах зубных рядов, избегая контакта со слюной. После забора материала полученный образец помещали в заранее промаркированные пробирки типа «Эппендорф» с герметичной крышкой. Образец хранили при -20°C в морозильной камере до момента проведения анализа. После получения результатов из лаборатории НПФ «Литех», данные обоих анализов заносятся в индивидуальную карту пациентов.

Исследование молекулярных маркеров в нестимулированной ротовой и десневой жидкостях

Преаналитический этап получения нестимулированной ротовой жидкости

Сбор НРЖ осуществлялся утром, до медикаментозной коррекции основного заболевания и за час до приема пищи, абсорбционным методом с использованием стерильной ваты (ватного тампона). Перед процедурой участникам было рекомендовано воздержаться от приема пищи и напитков, а также чистки зубов. Все манипуляции проводились с соблюдением правил асептики. Участник держал во рту стерильный ватный тампон в течение 1-2 минут для накопления НРЖ, избегая сильного разжевывания (Рисунок 4). После завершения жевания тампон извлекали из ротовой полости стерильным пинцетом и помещали в стерильную пробирку типа Falcon. Далее биоматериал отделяли от тампона путем центрифугирования (скорость 8000 об/мин, время 15 мин). Полученную жидкость разливали на аликвоты по 200 мкл в пластиковые пробирки типа «Эппендорф», в которые добавляли 0,2% биоцид ProClin™ серии 300 для стабилизации образца. Пробирки встряхивали на вортексе в течение 10 минут и хранили в условиях глубокой заморозки при температуре -80°C до начала исследования [167].

Непосредственно перед анализом пробы оттаивали в течение 10 часов при $+3^{\circ}\text{C}$, после чего их температуру доводили до $22-24^{\circ}\text{C}$.



Рисунок 4 – Преаналитический этап забора НРЖ

Преаналитический этап получения десневой жидкости (ДЖ)

Забор ДЖ проводился в условиях стоматологического кабинета. Пациентам было рекомендовано не принимать пищу и не чистить зубы за 1-2 часа до процедуры. Для обеспечения сухости рабочей области использовались ретракторы, Dry Tips и стерильные ватные тампоны. Сбор ДЖ осуществлялся с использованием стерильных бумажных пинов (SPIDENT™ ISO.02, №25, DiaDent, Корея). Стерильный пин вводили в зубодесневую борозду в области участков с наиболее выраженными признаками воспаления до ощущения легкого сопротивления (на глубину 1-2 мм), избегая контакта с твердыми тканями зуба и травмирования эпителия борозды. Пин оставляли для адсорбции содержимого на 30 секунд. Процедуру повторяли с вестибулярной, контактных и язычной поверхностей зуба, используя для каждого исследуемого участка новый стерильный пин. После извлечения пины с ДЖ незамедлительно помещали в стерильные пробирки типа «Эппендорф» с транспортной средой, содержащей 0,2% консервант ProClin™ 300 и 0,155М раствор хлорида натрия (объем 1000 мкл). В результате получали образцы ДЖ с фиксированным разведением 1:200. Образцы центрифугировали и хранили в

условиях глубокой заморозки при температуре -80°C до проведения исследования, что обеспечивало стабильность образца и предотвращало деградацию белков [167].

Определение концентрации молекулярных биомаркеров в ротовой и десневой жидкостях

Материалом для исследования служили образцы НРЖ и ДЖ, полученные и стабилизированные по протоколам, описанным ранее. Перед проведением анализа образцы оттаивали и доводили до комнатной температуры. Концентрацию ключевых биомаркеров: интерлейкина-1 бета (IL-1 β), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферона гамма (INF- γ) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) – определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия) [171, 175]. Измерения оптической плотности проводили на микропланшетном ридере. Концентрации цитокинов в образцах рассчитывали по калибровочным кривым, построенным по стандартам, входящим в наборы.

Морфологическое исследование биоптатов тканей маргинальной десны

У пациентов с СД 1 типа в возрасте от 12 до 14 лет по показаниям проводилось иссечение лоскута десневой ткани, формирующей капюшон на окклюзионных поверхностях вторых моляров. Полученные биоптаты тканей использовались для последующего морфологического анализа. Каждому пациенту была проведена местная анестезия раствором Артикаина без вазоконстриктора во избежание искажения клинической картины кровенаполнения сосудов десны. Иссечение ткани проводили с помощью стерильного скальпеля типа 15С. Полученный образец немедленно помещался в пробирку с 10% забуференным нейтральным формалином, которые были промаркированы и выдержаны в фиксирующем растворе от 24 до 48 часов для полной стабилизации белковых структур с последующим промыванием в проточной воде в течение суток. Морфологический этап исследования десны проводили на базе кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), куда транспортировались пробирки. Приготовленные срезы биоптата десны

обезвоживали и заливали в парафин. Парафиновые блоки микротомировали. После депарфанизации срезы десны окрашивали гематоксилином-эозином (г/э) и по Массону (на соединительную ткань). Изучение биопсийного материала проводилось врачом-патоморфологом на светооптическом уровне и его фотосъемку осуществляли на микроскопе Leika DM2000 со встроенной цифровой фотокамерой с помощью специальной программы для морфометрического и структурного анализа изображений. Оценка препаратов проводилась по следующим морфологическим критериям: анализ эпителия десны на признаки акантоза, атрофии, гипер- или паракератоза тканей, наличия дисплазии; в десневой соединительной ткани оценивался характер и активность воспалительного инфильтрата: преобладание острого или хронического воспалительного инфильтрата, его плотность и расположение; состояние микроциркуляторного русла; состояние соединительнотканной стромы. Полученные данные вносились в индивидуальные карты пациентов: макроскопическое и микроскопическое описание.

2.5 Протокол лазерной терапии

Курс лазерной терапии проведен у 12 пациентов из группы пациентов с СД 1 типа и контролем измерения уровня глюкозы в крови с помощью НМГ датчика, изъявивших добровольное согласие для участия в научном исследовании и имеющих возможность ежедневно посещать Институт стоматологии им. Е.В. Боровского в назначенное время. Группу наблюдения составили 6 девочек и 6 мальчиков в возрасте от 15 до 17 лет с диагнозом по МКБ-10 E10 «Инсулинозависимый сахарный диабет», находящиеся на режиме базис-болюсного введения инсулина и контролем уровня глюкозы в крови с помощью датчика НМГ.

Объем выборки был определен с использованием формул Sample size на основе результатов аналогичного ранее опубликованного исследования [176, 177].

Перед первым сеансом лазерной терапии всем пациентам под аппликационной анестезией (20 % Benzocaine) проведена процедура удаления зубных отложений.

Для проведения лазерной терапии использован аппарат «CHEESE DEN 10C», производства компании «GIGAA LASER» (Китайская Народная Республика). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 29 декабря 2017 года № РЗН 2017/6666. Для лазерной терапии применена длина волны 635 nm, соответствующая красному спектру света [178].

Воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением длиной волны 635 nm на область десны осуществляли при мощности 0,2 W и непрерывном режиме бесконтактным способом и динамической методикой в течение одной минуты с применением оптического рассеивателя диаметром 8 мм (Рисунки 5, 6). Код медицинской процедуры – А22.07.008 (Приказ № 804н от 13 октября 2017 года).

Курс лазерной терапии включал 3 сеанса с интервалом в 24 часа. Воздействие лазерным излучением проводилось в области воспаления десны (Рисунок 6).

По окончании процедуры количество поглощаемой энергии в джоулях было представлено на экране дисплея лазерного аппарата «GIGAA LASER» в блоке « Σ – total energy,». Плотность энергии (ПЭ) рассчитывали по формуле: $ПЭ = Дж/см^2$ [177].

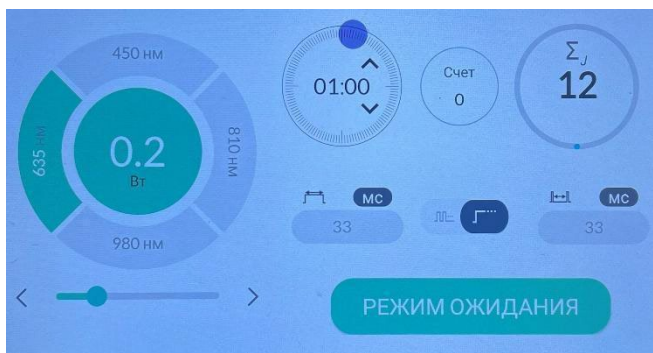


Рисунок 5 – Показатели параметров лазерного излучения на экране аппарата

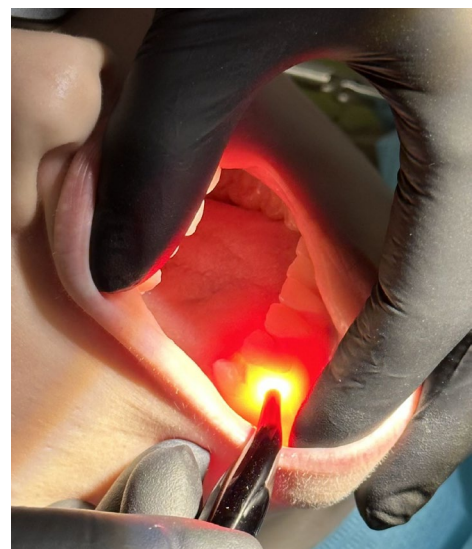


Рисунок 6 – Процедура воздействия лазерным излучением на область десны

2.6 Изучение влияния лазерного излучения с длиной волны 635 nm на микроциркуляцию десны по данным лазерной доплеровской флоуметрии

Изучение показателей микроциркуляции крови в области десны при воздействии лазерным излучением длиной волны 635 nm выполнено методом ЛДФ.

Группу наблюдения составили 12 пациентов с диагнозом по МКБ-10 E10 «Инсулинозависимый сахарный диабет», находящиеся на режиме базис-болюсного введения инсулина и контролем уровня глюкозы в крови с помощью датчика НМГ, которым проведен курс лазерной терапии.

Оценку функционального состояния микроциркуляции крови в области десны проводили с помощью компьютеризированного диагностического лазерного анализатора «ЛАЗМА СТ» производства компании «ООО НПП «ЛАЗМА» (Российская Федерация). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 08 июня 2017 года № РЗН 2017/5844 [178].

В день проведения исследования подростки не принимали горячие и прохладительные напитки, содержащие кофеин. Исследование ЛДФ проводили в утренние часы, в светлое время суток. Пациенты находились в стоматологическом кресле в положении сидя в позиции спинки под углом 100°. Голова пациентов была фиксирована на подголовнике.

Для проведения исследования пациентов приглашали через 3 часа после окончания приема пищи и выполнения индивидуальной гигиены полости рта. Температура в стоматологическом кабинете составляла 21°C.

В течение 25 минут осуществляли информирование пациентов о цели исследования и методике ЛДФ, а также проводили осмотр рта и определение стоматологического статуса. Данное количество времени было оптимальным для приобретения подростками эмоционального и физиологического покоя.

Непосредственно перед проведением функциональной диагностики выполняли измерение частоты пульса (ЧП) и артериального давления (АД). Для этого использовали цифровой прибор – тонометр модели UA-1100 производства компании «A&D Company Ltd» (Япония) [177].

Микроциркуляцию крови оценивали по данным ЛДФ, которую проводили до I сеанса лазерной терапии для определения базовых показателей, перед II и III сеансами, через 25 минут после окончания каждого из трех сеансов и через 3 месяца в день планового контрольного осмотра [178].

Диагностический зонд анализатора «ЛАЗМА СТ» устанавливали на область прикрепленной кератинизированной десны зубов 4.3 и 4.4 с вестибулярной стороны (Рисунок 7). Для исключения артефактов в записи перфузии использовали штатное оборудование, включающее штатив и фиксатор оптоволоконна [178].

Продолжительность каждой сессии ЛДФ составила 120 секунд.

Изучаемые характеристики микроциркуляции крови после сессии ЛДФ отображались на экране монитора в виде цветной доплерограммы и числовых значений: показателя микроциркуляции (M), величины его изменчивости (σ) и коэффициента вариации (K_v) (Рисунок 8) [177].

Методом ЛДФ было проведено 84 функциональных исследования.

Полученные данные вносили в Яндекс-форму, которую заполняли для каждого пациента, и далее отчет формировали в OpenOffice Calc (Российская Федерация).



Рисунок 7 – Расположение датчика диагностического зонда ЛДФ

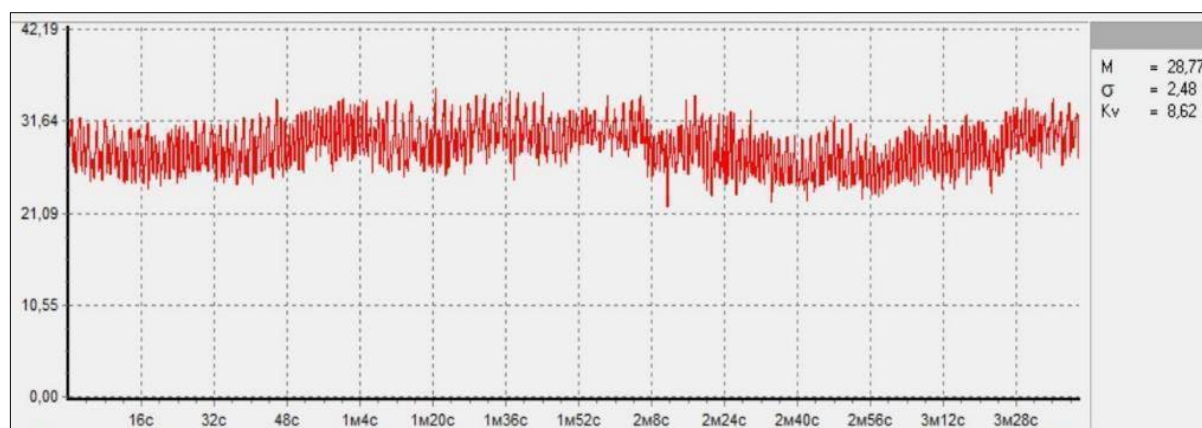


Рисунок 8 – Данные на экране монитора после окончания сессии ЛДФ

2.7 Методы статистической обработки

Для анализа характера распределения количественных признаков был применен критерий Шапиро–Уилка. В случае соответствия распределения признака нормальному распределению, данные признаки были описаны в виде средней арифметической и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). В случае, если распределение не соответствовало нормальному, количественные признаки были описаны в виде медианы и значений первого и третьего квартилей: $Me (Q_1; Q_3)$. Для оценки соответствующих параметров генеральной совокупности также был представлен 95% доверительный интервал ([95% ДИ]).

Для выявления различий в значениях количественных признаков между тремя и более группами использовался критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями групп между собой с применением критерия Данна и поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

Для сравнения количественных признаков в изученной выборке с референсными значениями применялся критерий Вилкоксона. В случае, когда референсное значение было представлено диапазоном, был применен непараметрический вариант метода TOST (“two one-sided statistical tests”). Его суть заключается в сравнении значения признака в выборке с нижней и верхней

границами референтного интервала и интерпретацией результатов на основе полученных р-значений:

- при $p_1 < 0,05$ и $p_2 < 0,05$ – значение в выборке находится внутри референтного интервала;
- при $p_1 < 0,05$ и $p_2 > 0,05$ – значение в выборке превышает референтный интервал;
- при $p_1 > 0,05$ и $p_2 < 0,05$ – значение в выборке ниже референтного интервала;
- при $p_1 > 0,05$ и $p_2 > 0,05$ – значение статистически значимо не отличается от границ интервала и его принадлежность или отличие от референтного интервала не может быть достоверно установлено.

Сравнение средних значений в связанных группах до и после вмешательства, а также на различных этапах лечения осуществлялось с помощью парного t-критерия Стьюдента.

Связь между количественными признаками была проанализирована с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Абсолютное значение коэффициента корреляции в диапазоне от 0 до 0,299 характеризовало слабую силу связи, от 0,3 до 0,699 – среднюю силу связи, от 0,7 и выше – сильную связь. Направление связи определялось исходя из знака коэффициента: положительное значение указывало на прямую связь, отрицательное – на обратную.

Качественные признаки были описаны в виде значения доли (%) и границ 95% доверительного интервала ([95% ДИ]). Сравнение качественных признаков между группами осуществлялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. При ожидаемой частоте менее 5 хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности для анализа различий был рассчитан точный критерий Фишера.

Для определения диагностического значения отдельных признаков были построены ROC-кривые. Количественной мерой диагностической способности служила площадь под кривой (AUC). Для всех значений AUC был рассчитан 95% доверительный интервал ([95% ДИ]). При значении $AUC > 0,7$ признак считался диагностически значимым. Для определения оптимального порогового значения

использовался индекс Юдена, а чувствительность и специфичность были определены исходя из этого значения.

Статистически значимыми считались различия и связи при $p < 0,05$.

Статистическая обработка и визуализация результатов осуществлялась в среде R (версия 4.5.2) с использованием специализированных библиотек для анализа и графического представления данных.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

3.1 Общая характеристика групп исследования

В исследовании приняли участие 137 пациентов с диагнозом по МКБ-10 E10 «Инсулинозависимый сахарный диабет».

Основным критерием разделения исследуемых групп пациентов с СД 1 типа стал метод контроля уровня глюкозы.

Первую группу исследования составили 30 детей, находящихся на режиме базис-болюсного введения инсулина и контроля уровня глюкозы с помощью СМКГ. Медианный возраст пациентов в данной группе составил 14 (13; 16) лет. Доля лиц женского пола – 53,3%, доля лиц мужского пола – 46,7%. Медианная длительность заболевания составила 5 (3; 8,5) лет, уровень HbA1c – 7,2% (6,2%; 7,5%).

Во вторую группу вошли 72 ребенка, находящихся на терапии с помощью базис-болюсной инсулинотерапии в сочетании с системой НМГ. Медианный возраст пациентов в данной группе составил 14 (13; 16) лет. Доля лиц женского пола – 48,6%, мужского пола – 51,4%. Длительность заболевания пациентов в данной группе составила 5 (3; 8,2) лет. Уровень HbA1c составил 7,1% (6,4%; 7,6%).

Третью группу составили 35 пациентов, находящихся на терапии с помощью инсулиновой помпы (НПИИ) в сочетании с системой НМГ. Медианный возраст пациентов в данной группе составил 14 (13; 17) лет. Доля лиц женского пола составила 42,9%, мужского пола – 57,1%. Длительность заболевания составила 5 (3; 8,4) лет. Уровень HbA1c – 7,2 % (6,5%; 8,1%).

Группа сравнения включала 40 пациентов без общесоматических заболеваний. Доля лиц женского пола среди включенных в данную группу

пациентов составила – 47,5%, мужского – 52,5%. Медианный возраст пациентов в группе сравнения составил 14 (14; 16) лет [177].

Различий по полу и возрасту между всеми группами исследования выявлено не было ($p>0,05$). В свою очередь при сравнении групп пациентов с СД 1 типа по длительности заболевания и уровню HbA1c также не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$), что свидетельствовало о сопоставимости групп по данным признакам, обеспечивало корректность проведения сравнительного анализа и достоверность полученных результатов (Таблица 8).

Таблица 8 – Клинико-демографическая характеристика групп исследования

Признак	Значение признака				p
	Пациенты с СМКГ	Пациенты с НМГ	Пациенты с НМГ и НПИИ	Группа сравнения	
Возраст, лет	14 (13; 16)	14 (13; 16)	14 (13; 17)	14(14; 16)	0,632
Пол, %	М: 46,7% Ж: 53,3%	М: 48,6% Ж: 51,4%	М: 42,9% Ж: 57,1%	М: 52,5% Ж: 47,5%	0,779
Длительность заболевания, лет	5 (3; 8,5)	5 (3; 8,2)	5 (3; 8,4)	—	0,962*
HbA1c, %	7,2 (6,2; 7,5)	7,1 (6,4; 7,6)	7,2 (6,5; 8,1)	4,9 (4,7; 5,2)	0,512*
Примечание: * – сравнение проводилось только среди групп детей с сахарным диабетом 1 типа.					

3.2 Оценка качества жизни у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от стоматологического статуса

Для исследования взаимосвязи стоматологического статуса и компонентов качества жизни у детей с СД 1 типа были изучены результаты анкетирования опросника SF-36 и ВОЗ (2013) и выявлены корреляционные связи между ними.

При проведении опроса SF-36 у пациентов с СД 1 типа наиболее высокие значения были выявлены по шкалам ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), интенсивности боли (BP), а также ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) и социального функционирования (SF), где медианные значения достигали максимальных уровней (100 баллов). Высокие значения были также отмечены по шкале физического функционирования (PF), уровень которого составлял 95 (89; 100) баллов.

В то же время у детей с СД 1 типа показатели общего состояния здоровья (GH) и жизненной активности (VT) оказались значительно ниже. Уровень GH составлял 62 (36,5; 78) балла, а VT – 62,5 (54; 75) балла. Шкала психического здоровья (MH) демонстрировала умеренное значение – 76 (63; 84) балла. Результаты оценки отдельных компонентов качества жизни детей с СД 1 типа по SF-36 представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Отдельные компоненты качества жизни детей с СД 1 типа

Показатель качества жизни	Me (Q₁; Q₃)	95% ДИ
Физическое функционирование (PF)	95 (89; 100)	92,5–95
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	100 (100; 100)	100–100
Интенсивность боли (BP)	100 (72; 100)	80–100
Общее состояние здоровья (GH)	62 (36,5; 78)	52–70
Психическое здоровье (MH)	76 (63; 84)	68–80
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	100 (67; 100)	100–100
Социальное функционирование (SF)	100 (75; 100)	87,5–100
Жизненная активность (VT)	62,5 (54; 75)	57,5–67,5

Таким образом, оценка обобщающих показателей качества жизни по результатам опросника SF-36 у детей с СД 1 типа позволила установить, что физический компонент РН достигает среднего уровня КЖ - 53 (50; 57) балла, в то

время как психический компонент МН КЖ снижен - 50 (43,5; 52) баллов, что соответствует интерпретации ниже среднего.

Результаты опросника стоматологического здоровья по ВОЗ (2013) показали, что наиболее часто дети с СД 1 типа характеризовали состояние своих зубов как хорошее (46,3%), тогда как частота хорошей оценки для состояния десен была несколько ниже и составляла 38,9%. Доля ответа «удовлетворительно» составила 29,6% и 22,2% соответственно. Доли оценок «отлично» и «очень хорошо» для состояния десен составили по 13,0% каждая, что существенно превышало аналогичные показатели для состояния зубов - 1,9% и 7,4% соответственно. В то же время 11,1% детей с СД 1 типа оценили состояние своих зубов, как «плохое». Ни один из детей не оценил состояние своих зубов как очень плохое. Но очень плохое состояние своих десен отмечали 5,6% опрошенных. Результаты самооценки состояния зубов и десен детьми с СД 1 типа представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Самооценка состояния зубов и десен детьми с СД 1 типа

	Зубы, % [95% ДИ]	Десны, % [95% ДИ]
Отличное	1,9 [0,2–8,3]	13,0 [6,0–23,8]
Очень хорошее	7,4 [2,6–16,7]	13,0 [6,0–23,8]
Хорошее	46,3 [33,5–59,5]	38,9 [26,7–52,2]
Удовлетворительное	29,6 [18,7–42,6]	22,2 [12,8–34,6]
Плохое	11,1 [4,8–21,5]	0,0 [0,0–6,6]
Очень плохое	0,0 [0,0–6,6]	5,6 [1,6–14,1]
Не знаю	3,7 [0,8–11,4]	7,4 [2,6–16,7]

Следующие блоки вопросов данного опросника касались боли, дискомфорта и проблем, связанных с полостью рта, частоты визитов к врачу-стоматологу и причины последнего визита. Лишь 5,6% детей с СД 1 типа отмечали, что часто испытывали боль или дискомфорт, связанный с полостью рта за последние 12 месяцев, тогда как 7,4% отмечали, что только иногда испытывали данные ощущения. По данным опроса, большинство опрошенных детей (46,3%)

указывали, что редко испытывали боль и дискомфорт, тогда как 38,9% детей никогда не испытывали боли или дискомфорта за указанный период времени. 1,9% детей с СД 1 типа затруднились ответить на данный вопрос.

При ответе на вопрос, испытывали ли Вы проблемы с зубами или с полостью рта за последний год? Мы получили следующие результаты. Чуть более половины опрошенных детей с СД 1 типа (57,4%) не испытывали проблем с зубами или с полостью рта за последний год. Треть подростков 35,2% были недовольны внешним видом своих зубов, а 3,7% отметили, что стараются не улыбаться и не смеяться из-за проблем с зубами. 7,4% детей имели затруднения при откусывании пищи, 5,6% испытывали затруднения при жевании. Отдельные респонденты (1,9%) отмечали, что испытывали проблемы с запахом изо рта или сталкивались с воспалением десен.

Анализ посещаемости врача-стоматолога показал, что среди детей с СД 1 типа преобладали пациенты с частотой визитов 1 или 2 раза в год (по 22,2% в каждой группе). Реже встречались дети, посетившие врача 3 раза (11,1%), а также 4 или 5 раз (по 7,4%). Стоит отметить, что 18,5% респондентов не обращались к стоматологу в течение последнего года, причем 3,7% из них указали, что не делали этого никогда. Доля не определившихся с ответом составила 7,4%.

Наибольшая доля визитов была связана с проведением осмотра и лечением заболеваний полости рта и составила 59,5%, 26,2% посещений были связаны с продолжением лечения и 14,3% визитов были вызваны болью или проблемами с зубами или деснами.

При анализе регулярности индивидуальной гигиены полости рта, используемых средствах гигиены получились следующие результаты. Подавляющее большинство детей с СД1 типа (63%) регулярно чистили зубы 2 или более раз в день. Еще 33,3% чистили зубы хотя бы раз в день. Лишь единичные респонденты указывали на недостаточную гигиену: по 1,9% чистили зубы несколько раз в неделю (2–6 раз) либо один раз в неделю [57].

Все опрошенные использовали зубную пасту и щетку (100,0%), но лишь 42,6% отметили, что в состав их пасты входили фториды. Прочие средства для

чистки зубов использовали менее четверти опрошенных детей с СД 1 типа. 24,1% использовали зубную нить (флосс), 14,8% – деревянные зубочистки, 7,4% пользовались ирригатором. Пластиковые зубочистки применяли 3,7% опрошенных детей. Отдельные пациенты отмечали также использование электрических зубных щеток, ополаскивателей для полости рта, пенки для зубов и жвачки. Частота применения каждого из указанных средств составляла 1,9%.

Далее были проанализированы привычки питания у группы детей с СД 1 типа: анализ частоты потребления продуктов, содержащих сахар, показал значительную вариабельность пищевых привычек детей с СД 1 типа в зависимости от вида продукта.

Свежие фрукты опрошенные дети наиболее часто потребляли несколько раз в неделю 42,6%, а также ежедневно 25,9%. Доля детей с СД 1 типа, употреблявших свежие фрукты несколько раз в день составляла 13,0%. Каждый пятый опрошенный ребенок потреблял свежие фрукты один раз в неделю или реже [57].

Дети с СД 1 типа преимущественно (46,3%) потребляли кондитерские изделия (пирожные, торты, пироги, сдобы) несколько раз в неделю. Ежедневное потребление отмечали 11,1%, а несколько раз в день кондитерские изделия потребляли 5,6% опрошенных. Около трети детей (37,1%) потребляли кондитерские изделия один раз в неделю или реже. Варенье или мед в большинстве случаев (72,2%) употреблялись редко: лишь 14,8% детей ели варенье или мед несколько раз в месяц. Аналогичная тенденция отмечена при оценке потребления кофе и чая с сахаром: 85,2% и 70,4% детей соответственно указывали, что употребляют их редко или не употребляют. Значительная часть (68,5%) опрошенных пациентов с СД 1 типа также редко или никогда не употребляли молоко с сахаром или сладкие молочные напитки. Половина опрошенных детей с СД 1 типа 51,9% редко или никогда не употребляли жевательную резинку с сахаром, однако, заметная доля детей использовали ее несколько раз (16,7%) или хотя бы один раз (14,8%) в неделю. Конфеты или леденцы наиболее часто (31,5%) потреблялись опрошенными детьми несколько раз в неделю, при этом 20,4% употребляли их несколько раз в месяц. Ежедневное потребление конфет или

леденцов отмечали 14,8%. Частота потребления газированных напитков характеризовалась более равномерным распределением: 33,3% детей с СД 1 типа употребляли их редко или никогда, 24,1% – несколько раз в месяц, 20,4% – один раз в неделю, 14,8% – несколько раз в неделю и 7,4% – ежедневно [57].

При анализе вредных привычек подавляющее большинство опрошенных детей с СД 1 типа (96,3%) отметили, что не употребляли сигареты, тогда как лишь 3,7% указали их редкое потребление. Ни один из опрошенных детей не употреблял жевательный или нюхательный табак (0,0%) [57].

Таким образом, субъективная оценка своего стоматологического статуса детьми с СД 1 типа свидетельствует о том, что лишь незначительная доля пациентов оценивает свое состояние полости рта, как отличное или очень хорошее. У половины респондентов в течение последнего года отмечаются жалобы на проблемы с полостью рта и неудовлетворенность внешним видом своих зубов. Посещение детского врача-стоматолога носит нерегулярный характер: в большинстве случаев частота визитов составляет один раз в год, однако существует группа пациентов, которые не посещали врача стоматолога в течение последнего года или нет делали это никогда. Индивидуальная гигиена полости рта осуществляется нерегулярно. Пациенты используют только основные средства индивидуальной гигиены, дополнительные средства (ополаскиватели, флоссы, ирригатор) не используют либо не осведомлены о них. Анализ пищевых привычек свидетельствует о преобладании в рационе простых углеводов и продуктов, содержащих сахар.

Для установления взаимосвязи между стоматологическим статусом и показателями КЖ у детей с СД 1 типа был проведен корреляционный анализ. Полученные данные свидетельствуют о том, что физический компонент КЖ имел статистически значимую связь с основными показателями самооценки стоматологического статуса. В частности, выявлена прямая связь средней силы между РН и самооценкой состояния зубов ($r=+0,528$, $p<0,001$) и состояния десен ($r=+0,396$, $p=0,004$). Кроме того, обнаружена статистически значимая обратная

связь средней силы с частотой зубной боли и дискомфорта, связанного с зубами ($r=-0,462$, $p<0,001$).

В то же время, статистически значимых связей между психическим компонентом КЖ и показателями самооценки состояния полости рта у детей выявлено не было.

Корреляционный анализ взаимосвязи между частотой посещений врача-стоматолога детьми с СД 1 типа за последние 12 месяцев и компонентами качества жизни не выявил статистически значимых связей между данными показателями (Таблица 11).

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа компонентов качества жизни и ключевых показателей самооценки состояния полости рта у детей с СД 1 типа

	Физический компонент (РН)	Психический компонент (МН)
Состояние зубов	+0,528*	+0,022
Состояние десен	+0,396*	+0,130
Частота зубной боли и дискомфорта, связанного с зубами, за последние 12 месяцев	-0,462*	+0,032
Частота посещений врача-стоматолога за последние 12 месяцев	+0,026	+0,125
Примечание: * – статистически значимая связь ($p<0,05$).		

Оценка связи уровня физического и психического компонентов качества жизни с целями посещения врача-стоматолога позволила выявить статистически значимые различия уровня физического компонента качества жизни между группами пациентов, обращавшихся по различным причинам ($p=0,008$). Наименьший уровень физического компонента был отмечен в группе детей, обращения которых были связаны с болью или проблемами с зубами, деснами, полостью рта для первичного приема, в которой он составлял 43,5 (40,5; 51) балла. Значение в данной группе статистически значимо различалось как от значения у

пациентов, обращавшихся с целью продолжения лечения ($p=0,007$), так и с целью профилактического осмотра ($p=0,022$). Уровень физического компонента в данных группах составлял 55 (49; 58) баллов и 53 (51,5; 56,5) балла соответственно и не различался между ними. Различия по уровню психического компонента в группах пациентов, обращавшихся к врачу-стоматологу по различным причинам, выявлены не были (Таблица 12).

Таблица 12 – Взаимосвязь компонентов КЖ с характером обращения к детскому врачу-стоматологу

	Me (Q ₁ ; Q ₃)			p
	Первичный прием, связанный с болью или проблемами зубов, десен, полости рта	Лечение / продолжение лечения	Профилактический осмотр	
Физический компонент (РН)	43,5 (40,5; 51) ^{1,2}	55 (49; 58) ¹	53 (51,5; 56,5) ²	0,008
Психический компонент (МН)	52 (43,5; 56,5)	47 (45; 51)	50 (40,5; 52)	0,391
Примечание: ^{1,2} – статистически значимые различия при попарных сравнениях ($p<0,05$).				

Таким образом, в ходе корреляционного и сравнительного анализа установлены статистически значимые связи между показателями стоматологического статуса, характером обращений детскому врачу-стоматологу и результатами оценки РН КЖ у детей с СД 1 типа. Выявлено, что улучшение состояния зубов и тканей пародонта ассоциируется с более высокими показателями РН КЖ. Кроме того, отмечается влияние стоматологической боли и дискомфорта, связанного с зубами, на снижение данного компонента. Отмечена также разница в уровне РН КЖ между детьми, обратившимися первично по поводу боли или

проблем с полостью рта, и пациентами, находившимися на этапе продолжения лечения, либо являющимися на плановый профилактический осмотр. Следовательно, целенаправленное улучшение стоматологического здоровья у детей с СД 1 типа и увеличение частоты визитов к детскому врачу-стоматологу могут рассматриваться, как факторы, положительно влияющие на физическую составляющую качества жизни этой группы пациентов. На основании полученных результатов оформлена: «База данных для оценки качества жизни у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 13 до 17 лет» (Пат. РФ №2025623971 от 23.09.2025 г.)

3.3. Стоматологический статус детей с сахарным диабетом 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы

3.3.1 Индексная оценка стоматологического статуса у детей с сахарным диабетом 1 типа

При анализе индекса КПУ наименьшее значение индекса отмечалось у пациентов с НМГ, оно составило 4 (1; 7) балла. Несколько более высокие значения были выявлены в группе пациентов с СМКГ – 5,5 (4; 12), а также в группе пациентов с НМГ с НПИИ – 5 (4; 8,5). В группе сравнения значение индекса КПУ составило 5 (3; 9). При попарном сравнении установлено наличие статистически значимых различий между группой пациентов с НМГ и группами с СМКГ ($p=0,001$) и с НМГ и НПИИ ($p=0,011$), что указывает на неоднородность стоматологического статуса в группах с различными типами контроля глюкозы. Статистически значимых различий группы сравнения со всеми группами пациентов с СД 1 типа выявлено не было ($p>0,05$).

При изучении гигиенического состояния полости рта оценивались значения индекса ОНІ-S. Установлено, что в группе пациентов с НМГ индекс составлял 1,70 (1,00; 2,32) балла и отражал неудовлетворительную гигиену полости рта. В группе

пациентов с СМКГ показатель индекса составлял 1,50 (1,30; 2,05) балла, в группе с НМГ и НПИИ – 1,33 (0,83; 2,08) балл, что соответствовало удовлетворительной гигиене полости рта. Статистически значимых различий между группами пациентов с СД 1 типа выявлено не было ($p>0,05$). В группе сравнения диагностировано наименьшее значение ОНІ-S – 0,80 (0,50; 1,00) балла, которое статистически значимо различалось с группами пациентов с СД 1 типа с СМКГ ($p<0,001$), НМГ ($p<0,001$) и НМГ и НПИИ ($p=0,011$) [74].



Рисунок 9 – Индикация зубного налета у пациента с СД 1 типа

При оценке состояния десны у детей исследуемых групп (100% случаев) был установлен диагноз: K05.1 «Хронический гингивит» (Рисунок 10). У пациентов с СД 1 типа, использующих для контроля уровня глюкозы НМГ и НПИИ, диагностировано значение индекса РМА: 24,0% (21,0%; 44,0%), что соответствует легкой степени тяжести воспаления тканей десны. Индекс РМА во второй группе (пациенты с НМГ) показал крайние значения легкой степени тяжести воспаления - 33,1% (23,6%; 51,0%). В группе СМКГ анализируемый индекс был зафиксирован на уровне 35,0% (30,0%; 48,8%), что позволило установить выраженность воспалительных изменений как соответствующую средней степени тяжести. Несмотря на численные различия, межгрупповые колебания не достигли статистической значимости у пациентов с СД 1 типа, что указывает на схожий

уровень развития воспаления в трех представленных группах ($p>0,05$). Однако значение индекса РМА во всех трех группах детей с СД 1 типа было статистически значимо выше по сравнению с группой детей без соматической патологии - 10,7% (6,7%; 14,3%), ($p<0,001$ для всех попарных сравнений).

При анализе полученных результатов индекса SBI установлено, что его наибольшее значение отмечалось в группе с СМКГ и составило 1,70 (1,42; 1,80) балла ($p<0,001$ для всех попарных сравнений с прочими группами). В группе пациентов с НМГ и НПИИ медиана значения индекса SBI составила 0,33 (0,33; 0,66) балла, в группе пациентов с НМГ – 0,33 (0,16; 0,83) балла. Значения индекса в этих группах не отличались от значения в группе пациентов без общесоматических заболеваний – 0,33 (0,30; 0,33) балла ($p>0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном воспалении десны у детей с СМКГ.



Рисунок 10 – Хронический катаральный гингивит у пациента 14 лет с СД 1 типа и датчиком НМГ

Значения индекса GI статистически значимо не различались между группами пациентов с СД 1 типа и соответствовали во всех группах с СД 1 типа легкой степени тяжести гингивита: в группе пациентов с НМГ и НПИИ – 0,83 (0,50; 1,00) балла, в группе детей с НМГ – 0,69 (0,33; 1,00) балла, в группе с СМКГ – 0,78 (0,33;

1,00) балла ($p>0,05$). В группе детей без соматических заболеваний медиана индекса GI составила 0,33 (0,17; 0,33) балла, что статистически значимо ниже по сравнению с группами пациентов с СД 1 типа ($p<0,001$ для всех попарных сравнений). Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее выраженные воспалительные изменения в тканях десны наблюдаются у пациентов с СД 1 типа.

При оценке состояния тканей пародонта по индексу CPI установлено, что его значение было одинаковым во всех группах пациентов с СД 1 типа и соответствовало 2 (1; 3) баллам. При клиническом осмотре визуально определялись над- и поддесневые зубные отложения, а также ретенционные факторы, способствующие аккумуляции зубного налета (нависающие края пломб). Указанные образования визуализировались при осмотре либо выявлялись в ходе инструментального зондирования. Значения индекса CPI в группах пациентов с СД 1 типа были статистически значимо выше, чем в группе детей без соматических заболеваний, в которой он составил 1 (1; 1) балл ($p<0,001$ для всех попарных сравнений). Распределение значений изученных индексов представлено в Таблице 13 и на Рисунках 11–16.

Таблица 13 – Показатели стоматологического статуса детей с СД 1 типа

Признак	Значение признака, Me (Q ₁ ; Q ₃) [95% ДИ]				p
	Пациенты с СМКГ	Пациенты с НМГ	Пациенты с НМГ и НПИИ	Группа сравнения	
ОHI-S, балл	1,50 ⁴ (1,30; 2,05) [1,49–1,70]	1,70 ⁴ (1,00; 2,32) [1,50–2,00]	1,33 ⁴ (0,83; 2,08) [1,16–1,80]	0,80 ^{1,2,3} (0,50; 1,00) [0,50–1,00]	<0,001
КПУ	5,5 ² (4; 12) [4–7,5]	4 ^{1,3} (1; 7) [2–5]	5 ² (4; 8,5) [4–6]	5 (3; 9) [3–9]	<0,001
PMA, %	35,0 ⁴ (30,0; 48,8) [30,0–40,0]	33,1 ⁴ (23,6; 51,0) [26,0–39,8]	24,0 ⁴ (21,0; 44,0) [22,0–40,0]	10,7 ^{1,2,3} (6,7; 14,3) [7,1–14,3]	<0,001
SBI, балл	1,70 ^{2,3,4} (1,42; 1,80) [1,50–1,75]	0,33 ¹ (0,16; 0,83) [0,33–0,67]	0,33 ¹ (0,33; 0,66) [0,33–0,50]	0,33 ¹ (0,30; 0,33) [0,30–0,33]	<0,001

Продолжение Таблицы 13

GI, балл	0,78 ⁴ (0,33; 1,00) [0,66–1,00]	0,69 ⁴ (0,33; 1,00) [0,57–0,83]	0,83 ⁴ (0,50; 1,00) [0,50–1,00]	0,33 ^{1,2,3} (0,17; 0,33) [0,17–0,33]	<0,001
CPI, балл	2 ⁴ (1; 3) [2–3]	2 ⁴ (1; 3) [2–2]	2 ⁴ (1; 3) [1–2]	1 ^{1,2,3} (1; 1) [1–1]	<0,001

Примечание:^{1,2,3,4} – статистическая значимость различий при попарном сравнении с соответствующей группой ($p < 0,05$).

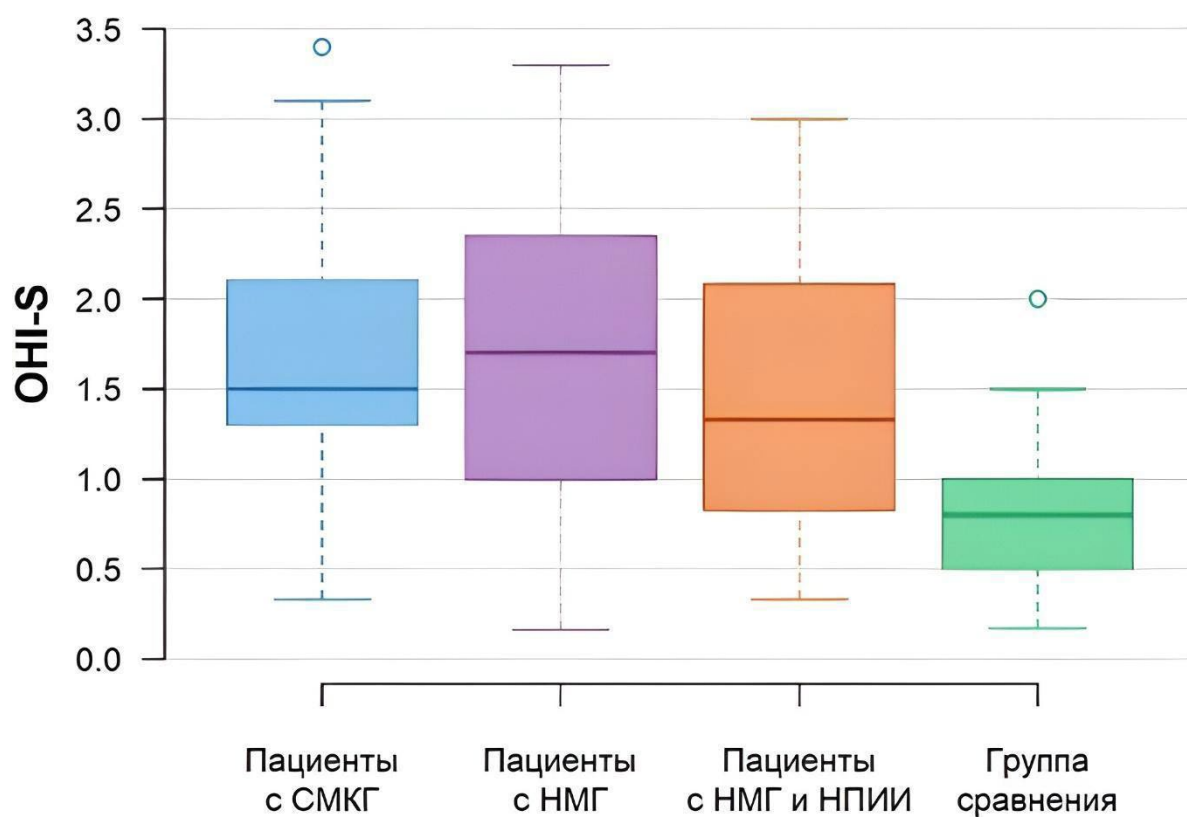


Рисунок 11 – Значение индекса ONI-S у пациентов разных групп

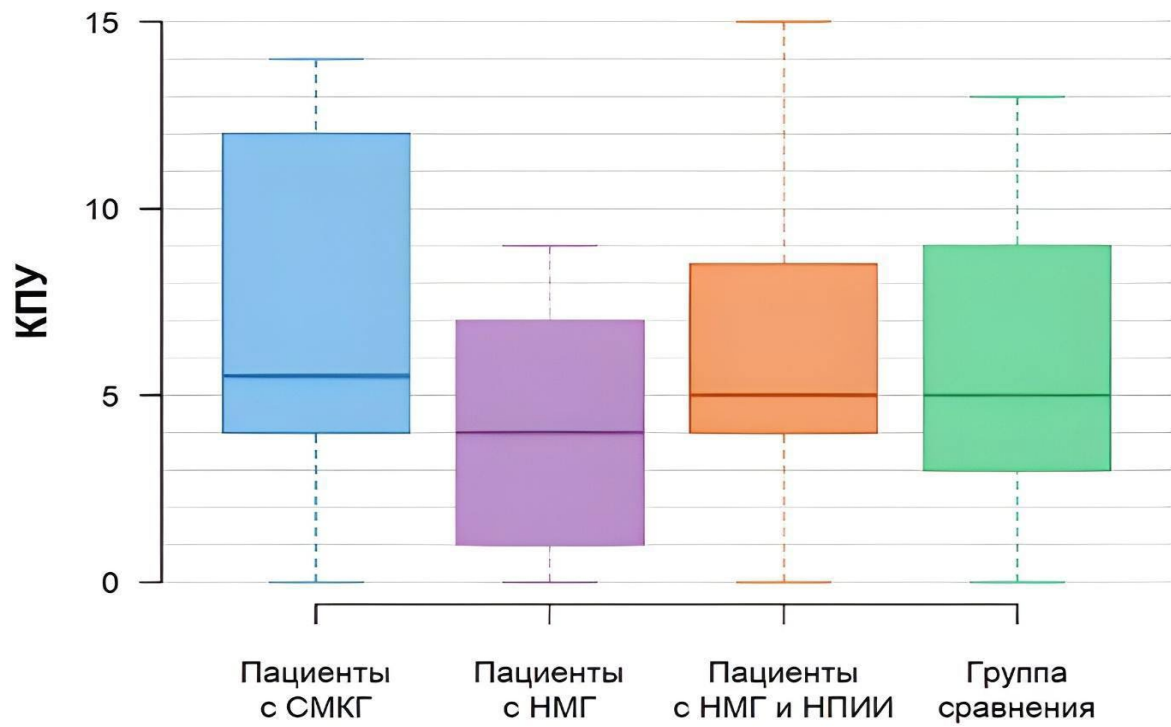


Рисунок 12 – Значение индекса КПУ у пациентов разных групп

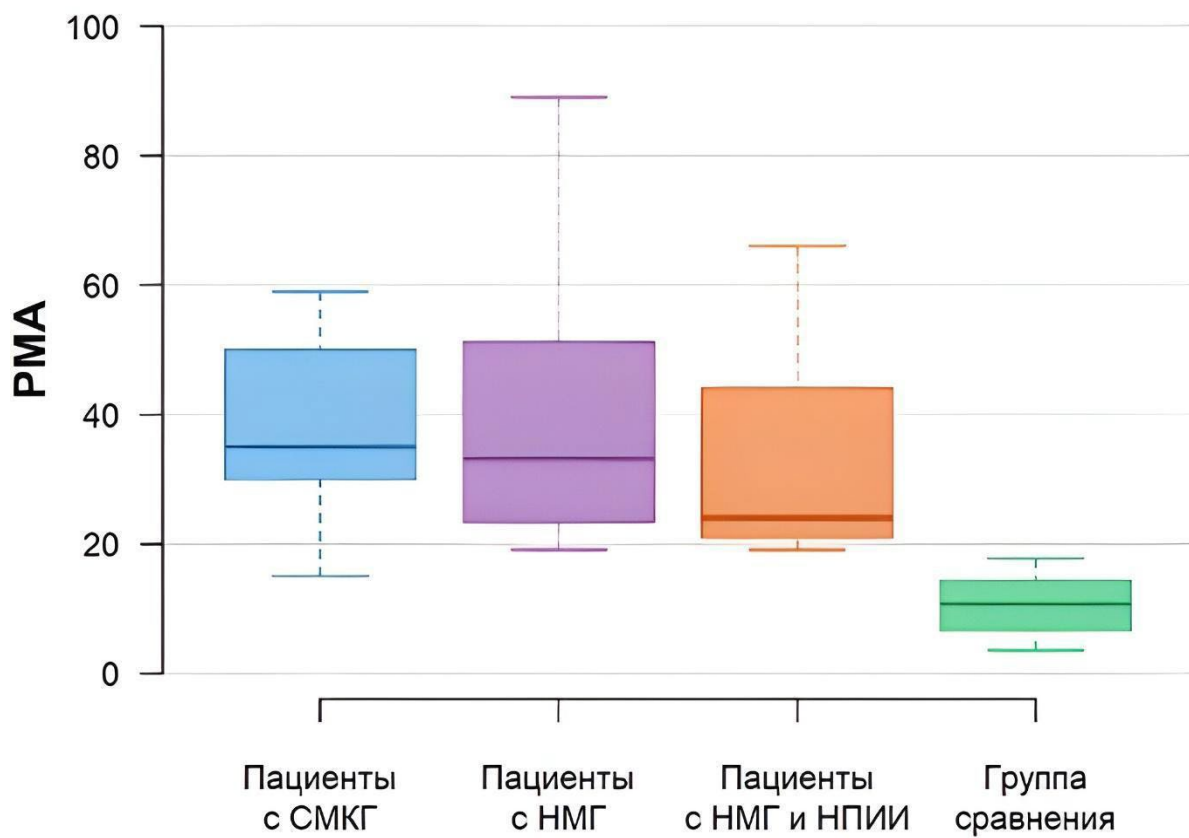


Рисунок 13 – Значение индекс РМА у пациентов разных групп

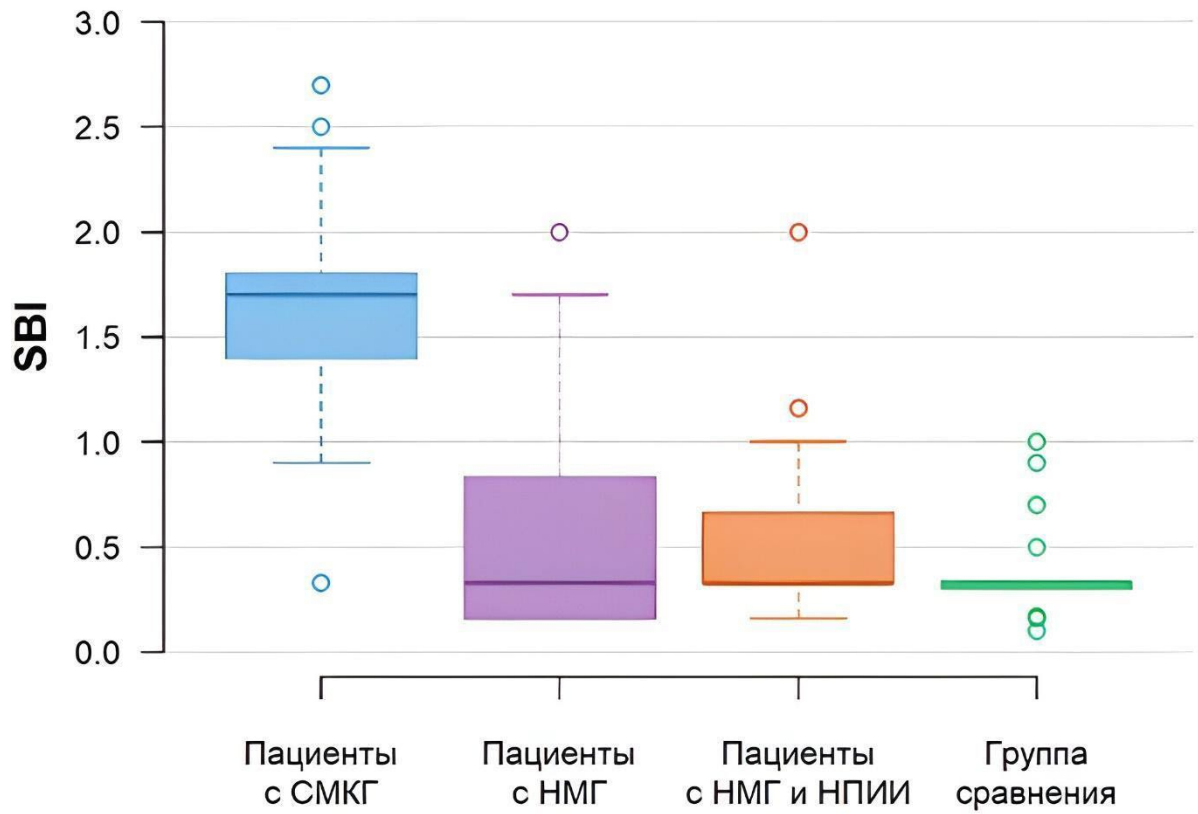


Рисунок 14 – Значение индекса SBI у пациентов разных групп

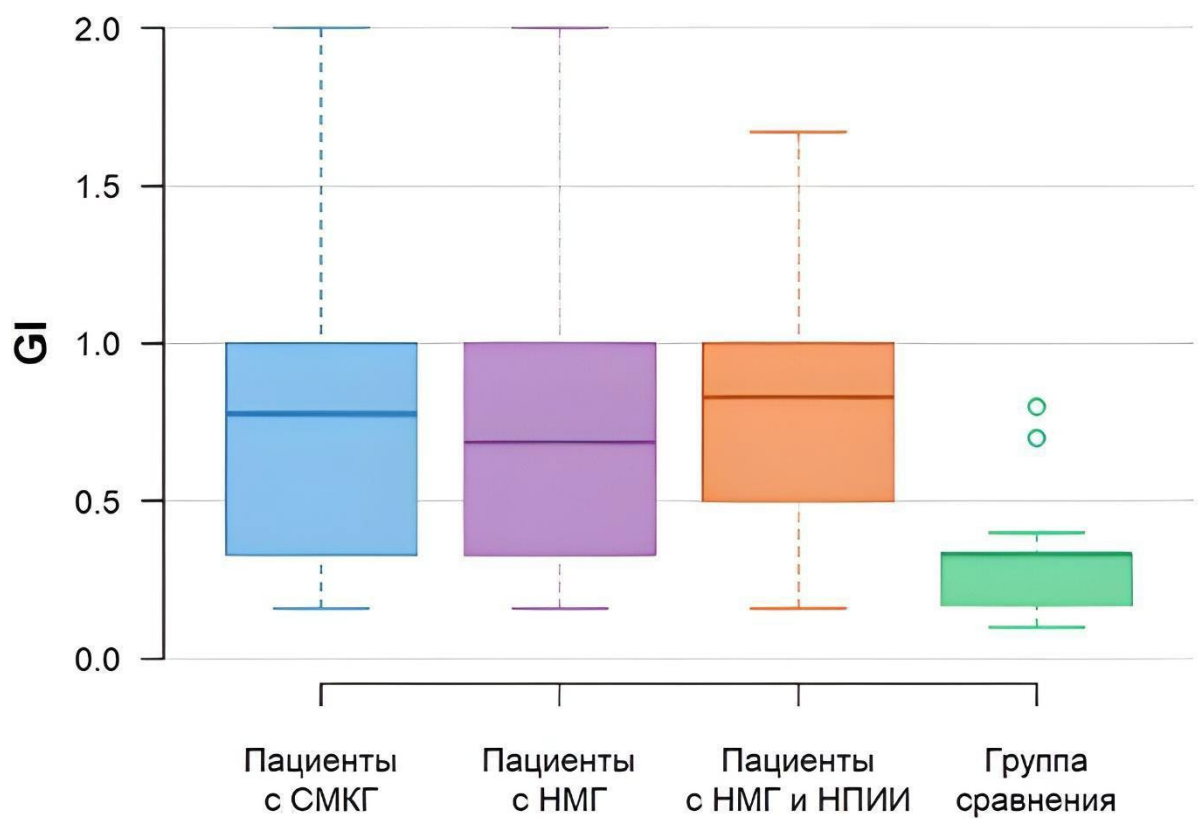


Рисунок 15 – Значение индекса GI у пациентов разных групп

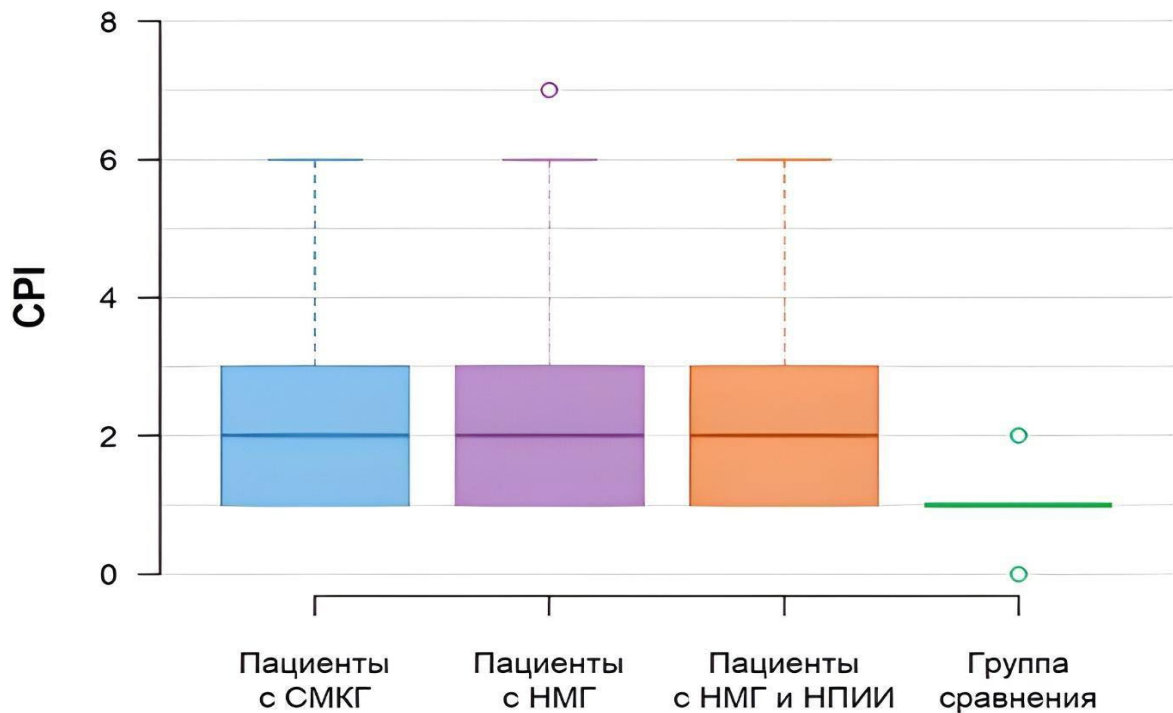


Рисунок 16 – Значение индекса CPI у пациентов разных групп

Таким образом, нами не выявлено различий в интенсивности кариеса зубов между группами детей с СД 1 типа и группой без общесоматических заболеваний, что согласуется с данными зарубежных авторов [57, 106, 179]. Значение Индекса КПУ во всех четырех группах соответствовало высокой интенсивности по оценке ВОЗ (для 12 лет) и было сопоставимо с показателем в группе пациентов без общесоматических заболеваний. Данный факт может объясняться режимом питания детей подросткового возраста и частотой потребления легкоусвояемых углеводов [171].

Значение индекса ОНI-S в группе пациентов с СМКГ и НМГ и НПИИ соответствовала удовлетворительному уровню гигиены, в группе детей с НМГ - неудовлетворительному. Однако, согласно полученным значениям десневого индекса GI, во всех группах детей с СД 1 типа отмечался гингивит легкой степени тяжести. Согласно оценке состояния десны по индексу РМА у пациентов с СМКГ выявлена средняя степень тяжести воспаления, а в группах НМГ и НМГ НПИИ - легкая. Во всех группах детей с СД 1 типа значения десневых и пародонтального индексов были выше, чем в группе пациентов без соматической патологии. По

данным индекса СРІ, у всех пациентов с СД 1 типа регистрировалась кровоточивость десны после зондирования и наличие под- и наддесневых зубных отложений.

Эти данные свидетельствуют о наличии воспалительных изменений в тканях пародонта даже в условиях достижения оптимального метаболического контроля СД 1 типа и удовлетворительной гигиены полости рта (группы СМКГ и НМГ и НПИИ) и подчеркивают хронический характер патологического процесса. СД 1 типа следует рассматривать как независимый фактор риска развития и поддержания воспалительных заболеваний пародонта у детей. В группе детей с СД 1 типа и НМГ повышение медианных значений десневых индексов может быть связано, с одной стороны, с неудовлетворительной гигиеной полости рта у пациентов данной группы, с другой - с течением основного заболевания. На основании полученных результатов оформлена: «База данных для исследования индексной оценки состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина и его коррекции» (Пат. РФ №2025624211 от 02.10.2025 г.)

3.3.2 Качественные и количественные показатели ротовой жидкости у детей с сахарным диабетом 1 типа

При СД 1 типа отмечается снижение секреции слюнных желез, в результате чего возникает стойкая ксеростомия в полости рта, что в совокупности проявляется в виде ксеростомического синдрома. Поэтому при оценке стоматологического статуса, в дополнение к изучению стоматологических индексов, необходимо проводить качественную, количественную и субъективную оценку функций слюнных желез всем группам пациентов с СД 1 типа.

Результаты измерения саливации у обследованных детей приведены в Таблице 14. На основании полученных данных всем пациентам с СД 1 типа исследуемых групп был установлен диагноз: K11.7.1 «Гипосаливация». В группах

пациентов с СД 1 типа объем слюноотделения был сопоставимым и составлял 0,8 (0,4; 0,9) мл при НМГ и НПИИ, 0,7 (0,4; 0,9) мл у пациентов с НМГ и 0,8 (0,5; 1,2) мл в группе СМКГ ($p>0,05$). Установлено, что объем слюноотделения у детей группы сравнения был наибольшим среди всех групп пациентов и составил 2,8 (1,5; 3,0) мл ($p<0,001$ для всех попарных сравнений).

Результаты анализа значений медиан скорости слюноотделения демонстрировали аналогичную тенденцию. В группе детей без соматических заболеваний скорость слюноотделения статистически значимо превосходила показатели во всех трех группах пациентов с СД 1 типа - 0,56 (0,30; 0,60) мл/мин ($p<0,001$ для всех попарных сравнений). Среди групп пациентов с СД 1 типа скорость слюноотделения статистически значимо не различалась и составила 0,16 (0,10; 0,24) мл/мин в 1 группе, 0,14 (0,08; 0,18) мл/мин у пациентов 2 группы и 0,16 (0,08; 0,18) мл/мин у пациентов 3 группы ($p>0,05$).

Значение клинического индекса CODS (Clinical oral dryness score) указывает на отсутствие ксеростомии у пациентов без соматических заболеваний – 1 (1; 2) балл [74]. Данный показатель был статистически значимо ниже, чем в каждой из групп пациентов с СД 1 типа ($p<0,001$ для всех попарных сравнений). В группах пациентов с СД 1 типа индекс CODS находился в диапазоне от 4 до 5 баллов без значимых различий между ними ($p>0,05$), и соответствует средней степени тяжести ксеростомии.

Опросник XI отражает субъективную оценку ксеростомии самим пациентом. При анализе данных опросника было установлено, что суммарное значение шкалы XI было наибольшим в группе пациентов с СМКГ, где оно составило 17 (16; 19) баллов, что соответствует I степени тяжести ксеростомии, а наименьшим в группе пациентов без соматических заболеваний – 8 (7; 10) баллов. Установленные различия между данными группами и пациентами с НМГ и НПИИ ($p=0,013$ и $p<0,001$ соответственно) и НМГ ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно) были статистически значимыми. Значения в группах пациентов с НМГ и НПИИ и с НМГ составили 16 (13; 16) баллов и 15 (13; 16) баллов соответственно и между собой не

различались ($p > 0,05$) [171]. Подробная характеристика распределения показателей саливации и оценок ксеростомии представлена в Таблице 14 и на Рисунках 17-20.

Таблица 14 – Значение уровня саливации у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от методов контроля и лечения метаболических нарушений

Признак	Значение признака, Ме (Q ₁ ; Q ₃) [95% ДИ]				p
	Пациенты с СМКГ	Пациенты с НМГ	Пациенты с НМГ и НПИИ	Группа сравнения	
Объем слюноотделения, мл	0,8 ⁴ (0,5; 1,2) [0,6–1,0]	0,7 ⁴ (0,4; 0,9) [0,6–0,8]	0,8 ⁴ (0,4; 0,9) [0,7–0,9]	2,8 ^{1,2,3} (1,5; 3,0) [2,2–3,0]	<0,001
Скорость слюноотделения, мл/мин	0,16 ⁴ (0,10; 0,24) [0,12–0,20]	0,14 ⁴ (0,08; 0,18) [0,12–0,16]	0,16 ⁴ (0,08; 0,18) [0,13–0,18]	0,56 ^{1,2,3} (0,30; 0,60) [0,44–0,60]	<0,001
CODS	5 ⁴ (4; 5) [4–5]	4 ⁴ (4; 5) [4–5]	4 ⁴ (4; 5) [4–5]	1 ^{1,2,3} (1; 2) [1–2]	<0,001
XI	17 ^{2,3,4} (16; 19) [16–18]	15 ^{1,4} (13; 16) [14–16]	16 ^{1,4} (13; 16) [14–16]	8 ^{1,2,3} (7; 10) [7–10]	<0,001

Примечание: ^{1,2,3,4} – статистическая значимость различий при попарном сравнении с соответствующей группой ($p < 0,05$).

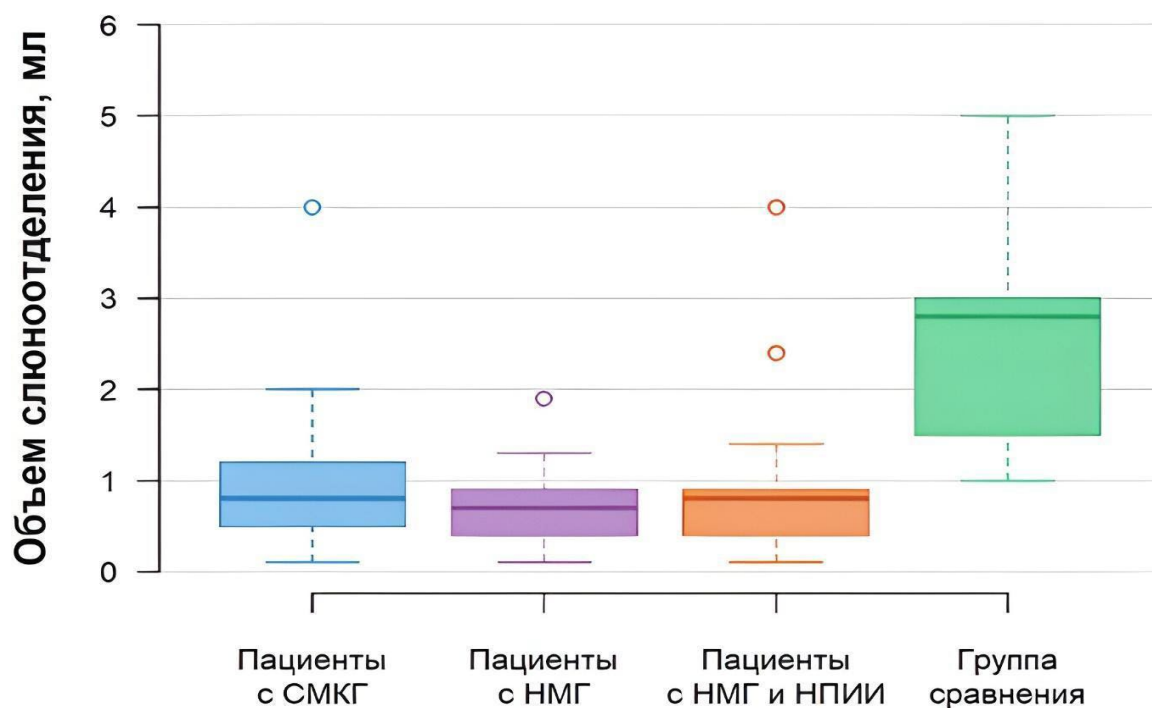


Рисунок 17 – Объем слюноотделения у пациентов разных групп

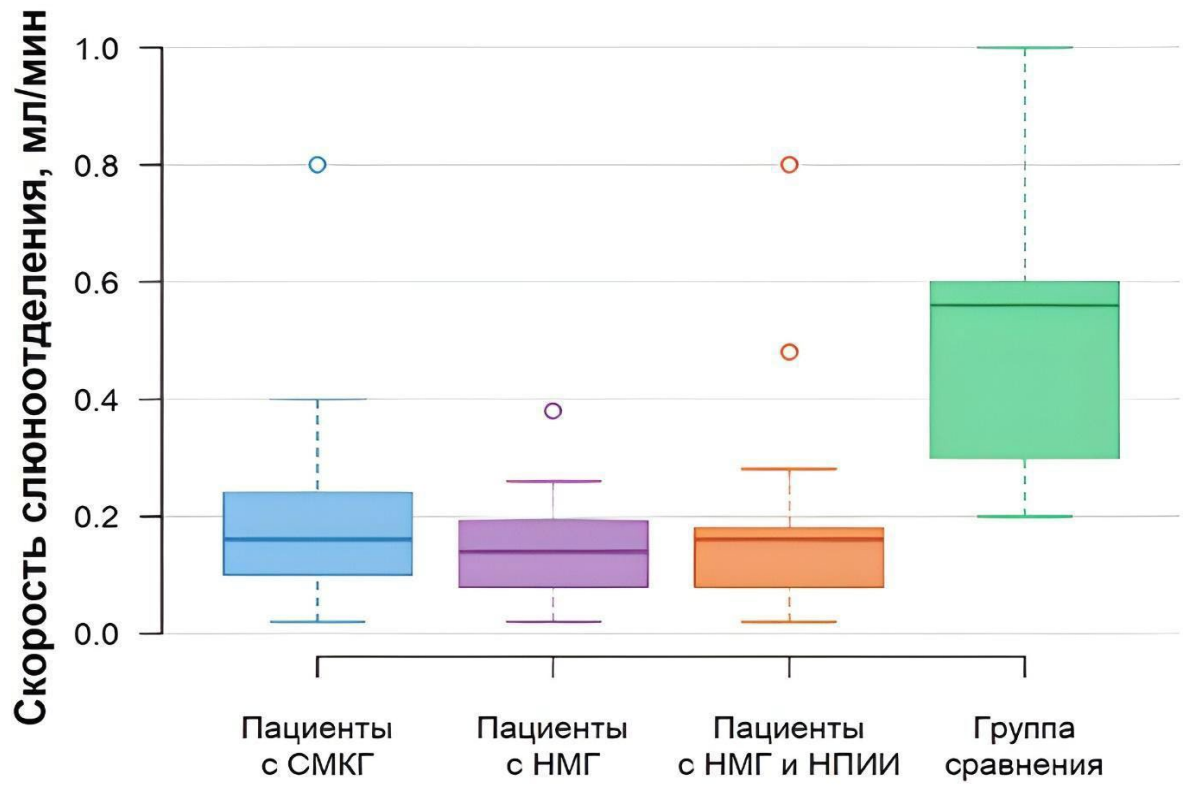


Рисунок 18 – Скорость слюноотделения у пациентов разных групп

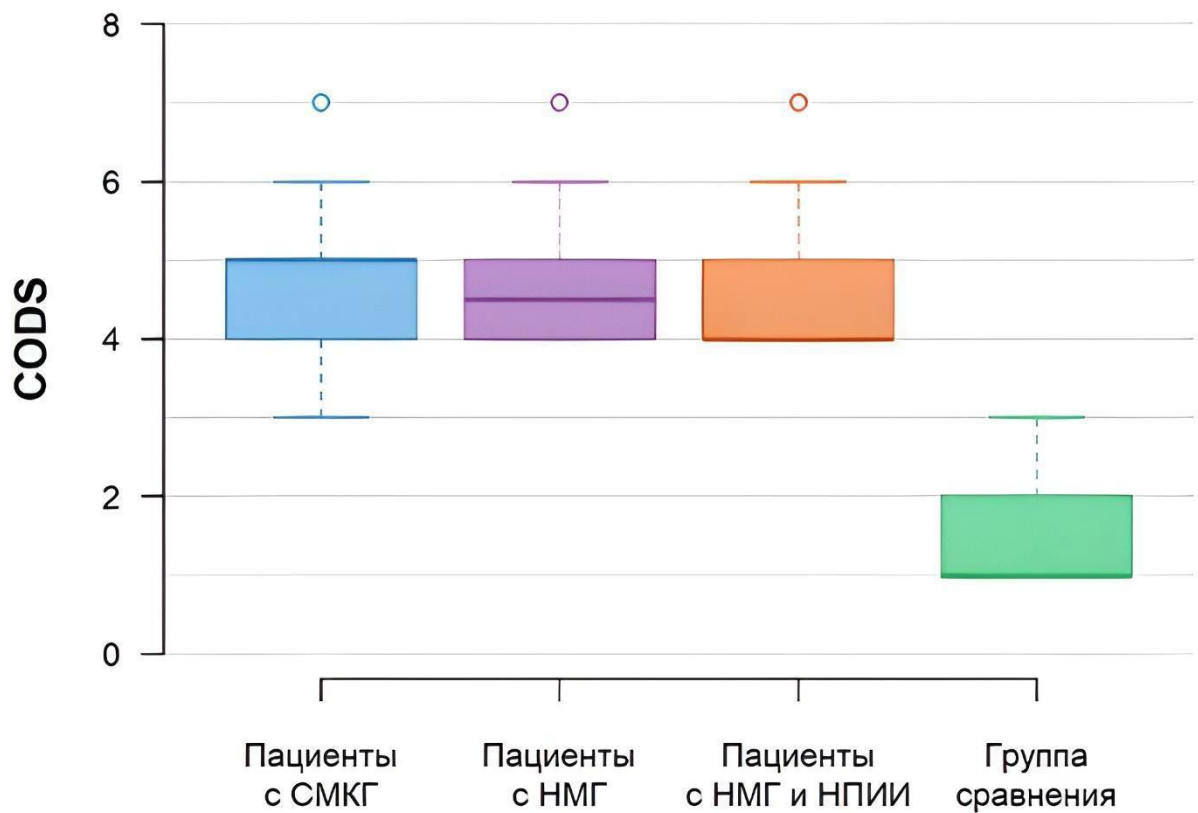


Рисунок 19 – Индекс CODS у пациентов разных групп

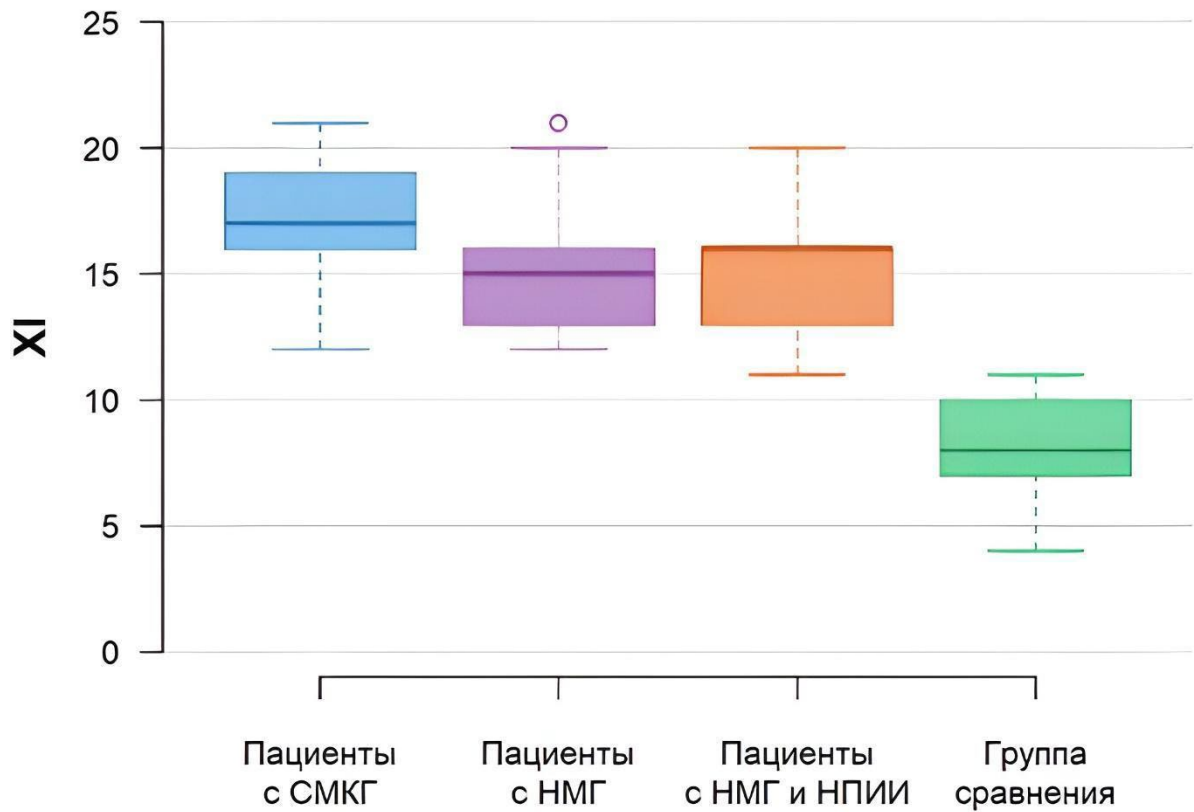


Рисунок 20 – Показатель опросника Xerostomia Inventory у пациентов разных групп

Представленные, данные подтверждают описанную выше тенденцию к уменьшению количества ротовой жидкости и скорости слюноотделения, также наличия чувства стойкой ксеростомии в полости рта у всех детей с СД 1 типа.

Помимо снижения количества НРЖ у пациентов с СД 1 типа происходят изменения и ее качественного состава. Они отражаются сдвигом кислотно-основного баланса слюны в более кислую сторону [180]. В связи с этим всем пациентам исследуемых групп был проведен анализ pH ротовой жидкости. Результаты сравнения и характеристика распределения кислотно-основного показателя в группах пациентов с СД 1 типа и детей без соматических заболеваний представлены в Таблице 15 и на Рисунке 21. При проведении анализа полученных данных установлено, что у детей без соматических заболеваний медианное значение кислотно-основного показателя слюны (pH) было наибольшим и составило 7,2 (6,8; 7,4), что статистически значимо отличало эту группу от всех трех групп пациентов с СД 1 типа ($p < 0,001$ для всех попарных сравнений). В 1, 2 и

3 группах медианные значения рН слюны были сопоставимы, составляя от 5,9 до 6,4 и статистически значимо не различаясь между данными группами. Таким образом, нормальный уровень рН слюны наблюдался только у детей из группы сравнения, тогда как у пациентов с СД 1 типа отмечалась выраженная тенденция к сдвигу рН в кислую сторону.

Таблица 15 – Оценка рН слюны у пациентов с СД 1 типа

Признак	Значение признака, Ме (Q ₁ ; Q ₃) [95% ДИ]				Р
	Пациенты с СМКГ	Пациенты с НМГ	Пациенты с НМГ и НПИИ	Группа сравнения	
рН	5,9 ⁴ (5,8; 6,2) [5,8–6,2]	6,2 ⁴ (5,8; 6,4) [6,0–6,2]	6,4 ⁴ (6,0; 6,4) [6,2–6,4]	7,2 ^{1,2,3} (6,8; 7,4) [6,8–7,4]	<0,001

Примечание: ^{1,2,3,4} – статистическая значимость различий при попарном сравнении с соответствующей группой (р <0,001).

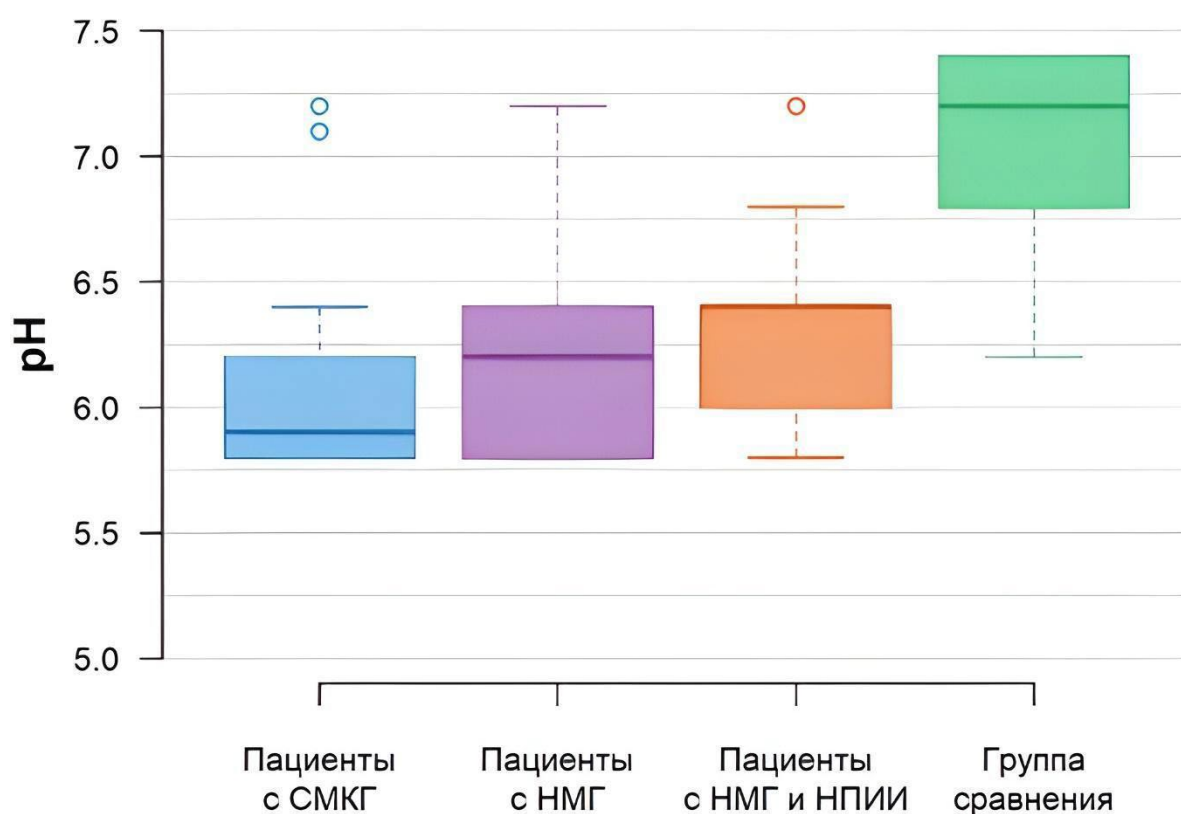


Рисунок 21 – Уровень рН слюны у пациентов разных групп

Таким образом, установлено, при сравнении с группой пациентов без общесоматических заболеваний, признаки ксеростомии отмечались во всех группах пациентов с СД 1 типа, что свидетельствует о ключевой роли диабет-ассоциированных нарушений в развитии данного синдрома. Нормальный уровень рН слюны наблюдался только у детей без соматических заболеваний, тогда как у пациентов с СД 1 типа отмечалась выраженная тенденция к сдвигу рН в кислую сторону.

ГЛАВА 4. СОСТАВ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

В настоящее время сложилась мультифакторная модель этиологии и патогенеза патологии пародонта, в соответствии с которой причинным фактором возникновения заболеваний пародонта являются микроорганизмы, которые реализуют свой потенциал в определенных условиях иммунного ответа хозяина и в определенных условиях внешней среды. При СД 1 типа снижается уровень питания тканей вследствие микроангиопатии, увеличивается уровень иммунных клеток-супрессоров, искажается азотистый баланс, что приводит к ухудшению условий для борьбы с инфекцией и регенерации тканей [179].

В связи с тем, что ведущая роль в возникновении воспалительных заболеваний пародонта принадлежит микробному фактору, у детей с СД 1 типа и датчиком НМГ было проведено исследование микробного состава ротовой жидкости методом ГХ-МС по Г.А. Осипову (2013) и содержимого зубодесневой борозды с помощью ПЦР к пародонтопатогенным бактериям (7 видов).

Данные методы исследования были проведены у 33 пациентов из группы с НМГ, так как данный метод контроля глюкозы является наиболее распространенным в Российской Федерации. Полученные результаты сопоставлялись с референтными интервалами, установленными лабораторией НПФ «Литех».

4.1 Микробиота ротовой жидкости у детей с сахарным диабетом 1 типа

Полученные результаты показали значительные отклонения в количественном составе ряда микроорганизмов: у детей с СД 1 типа выявляли патогенные, условно-патогенные микроорганизмы, грибы, дефицит нормальной флоры (Таблица В.1, Приложение В). Установлено превышение численности над нормативным уровнем актинобактерий видов рода *Actinomyces spp* до 194 (66;

$372,5) \times 10^5$ кл/г, в частности вид *Actinomyces viscosus* – $1290 (923; 1863,5) \times 10^5$ кл/г, которые в совокупности с пародонтопатогенными бактериями «красного комплекса», могут поддерживать хроническое воспаление в тканях пародонта. Изменение концентрации видов рода *Bifidobacterium spp* ($1039 (0; 1457) \times 10^5$ кл/г), которые являются часть резидентной микробиоты полости рта и вида *Bacteroides hypermegas* ($47 (0; 356) \times 10^5$ кл/г), – представителя нормофлоры. Отмечено повышение показателей над нормативным диапазоном для рода *Clostridium*, являющихся условно-патогенными и при дисбиозе – потенциальными участниками воспаления. Уровни видов *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum* составляли $860 (279,5; 1862,5) \times 10^5$ кл/г, $8678 (384; 20212,5) \times 10^5$ кл/г, $6846 (1204,5; 7094,5) \times 10^5$ кл/г соответственно, что указывает на значительное отклонение от референтных значений. Увеличение концентраций также отмечалось у бактерий рода *Fusobacterium spp* – $192 (20,5; 260,5) \times 10^5$ кл/г, данный род бактерий посредник в образовании зубного налета и связывает ранние и поздние колонизаторы, участвует в воспалительных заболеваниях пародонта, относится к пародонтопатогенам «оранжевого комплекса». Повышенную концентрацию бактерий рода *Haemophilus* – $192 (20,5; 260,5) \times 10^5$ кл/г, видов рода *Moraxella spp* – $85 (0; 172) \times 10^5$ кл/г, вида *Nocardia asteroides* – $1004 (560; 2705) \times 10^5$ кл/г, видов рода *Pseudonocardia spp* – $210 (141,5; 850,5) \times 10^5$ кл/г, видов рода *Rhodococcus spp* – $770 (407,5; 919) \times 10^5$ кл/г и видов рода *Ruminococcus spp* – $724 (587,5; 927,5) \times 10^5$ кл/г. Отмечено повышенное количество условно-патогенных кокков вида *Staphylococcus aureus* – $1570 (183,5; 2009,5) \times 10^5$ кл/г, который может провоцировать воспалительные заболевания тканей пародонта. Увеличение количества микроорганизмов вида *Staphylococcus epidermidis* – $307 (152; 508) \times 10^5$ кл/г. Превышение количества над диапазоном нормы отмечалось также у видов рода *Alcaligenes spp* – $82 (0; 190) \times 10^5$ кл/г. Уровень дрожжеподобных видов грибов в рода *Candida spp* был повышен у всех детей с СД 1 типа – $3272 (709; 4329) \times 10^5$ кл/г.

У детей с СД 1 типа диагностировано снижение количества ряда возбудителей относительно диапазона нормы. Содержание микроорганизмов вида

Bacteroides fragilis составляло 0 (0; 71) $\times 10^5$ кл/г, вида *Clostridium propionicum* – 0 (0; 28,5) $\times 10^5$ кл/г. Количество вида *Eggerthella lenta* имело более выраженный уровень, тем не менее более низкий относительно нижней границы нормы – 234 (201; 331,5) $\times 10^5$ кл/г. В свою очередь количество видов рода *Eubacterium spp* находилось на уровне 0 (0; 2620) $\times 10^5$ кл/г. У видов бактерий рода *Lactobacillus spp* также регистрировалось выраженное снижение количества относительно нормы, которое достигло лишь 102 (63; 5821) $\times 10^5$ кл/г. Концентрация обоих изученных видов *Peptostreptococcus anaerobius* была ниже нормы и находилось на уровне 0 (0; 129) $\times 10^5$ кл/г (штамм 18623) и 0 (0; 0) $\times 10^5$ кл/г (штамм 17642). Минимальные количества отмечались среди бактерий рода *Propionibacterium spp* – 0 (0; 661) $\times 10^5$ кл/г, содержание количества вида *Propionibacterium freudenreichii* составило 698 (577; 1250) $\times 10^5$ кл/г, что также не достигло нижней границы диапазон нормы. Виды рода *Streptomyces spp*, вид *Helicobacter pylori*, вид *Propionibacterium jensenii*, вид *Stenotrophomonas maltophilia* не были обнаружены в отобранных пробах ротовой жидкости – 0 (0; 0) $\times 10^5$ кл/г. Их уровень был меньше нижней границы референтного диапазона. Несмотря на то, что вид *Streptococcus pneumoniae* и виды рода *Streptococcus spp* определялись у отдельных пациентов, среднее их количество у пациентов с СД 1 типа составляло 0 (0; 0) $\times 10^5$ кл/г и статистически значимо находилось также ниже границы нормальных значений. Снижение количества относительно нормы было также характерно для бактерий видов *Bacillus megaterium* – 0 (0; 341) $\times 10^5$ кл/г и биотип *Corineform CDC-group XX* – 0 (0; 149) $\times 10^5$ кл/г.

Среди микроорганизмов, количество которых статистически значимо соответствовало норме, были: *Clostridium coccoides* – 369 (127,5; 557,5) $\times 10^5$ кл/г, *Streptococcus mutans* – 839 (0; 1956) $\times 10^5$ кл/г, виды рода *Aspergillus spp* – 1289 (1041; 1846) $\times 10^5$ кл/г, а также виды рода *Micromycetes spp*, содержащие в клеточной стенке как кампестерол – 1554 (666; 1604,5) $\times 10^5$ кл/г, так и ситостерол – 6225 (3218; 7771,5) $\times 10^5$ кл/г. Представители видов *Campylobacter mucosalis*, *Streptomyces farmamarensis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia trachomatis*, родов *Enterococcus spp*, *Kingella spp*, *Flavobacterium spp*, *Mycobacterium spp*, семейства

Enterobacteriaceae не были выявлены ни у одного из включенных в исследование пациентов с СД 1 типа, что соответствовало норме.

Для ряда микроорганизмов не удалось статистически значимо установить различия или соответствие их количества с нормальными значениями. Такими микроорганизмами были *Propionibacterium acnes* – 0 (0; 113) $\times 10^5$ кл/г, *Bacillus cereus* – 0 (0; 150,5) $\times 10^5$ кл/г и *Porphyromonas spp* – 0 (0; 21) $\times 10^5$ кл/г.

Анализ состава микробиоты ротовой жидкости у детей с СД 1 типа и датчиком НМГ позволяет заключить, что в процессе развития основного заболевания создаются условия для накопления патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к выраженному нарушению микробного равновесия. У детей с СД 1 типа отмечается повышенное содержание родов и видов бактерий, характерных для воспалительных заболеваний пародонта, и одновременно с этим снижение других, что указывает на активный дисбиоз в полости рта, который создает условия для реализации патогенного потенциала бактериями. Полученные данные повышения количества в РЖ таких микроорганизмов, как представители рода *Actinomyces spp*, *Clostridium spp*, *Fusobacterium spp*, вида *Staphylococcus aureus*, позволяют предполагать участие этих бактерий в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта у данной категории пациентов.

4.2 Оценка состава микробиоты зубодесневой борозды у детей с сахарным диабетом 1 типа

Проведенное количественное определение пародонтопатогенных микроорганизмов в зубодесневой борозде методом ПЦР в режиме реального времени позволило подтвердить наличие пародонтопатогенных видов микроорганизмов у детей с СД 1 типа и контролем глюкозы с помощью датчика НМГ. ПЦР позволила выявить видоспецифические фрагменты ДНК 6 из 7 видов пародонтопатогенных бактерий: *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas*

gingivalis, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* и *Tannerella forsythia*. Бактерии вида *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в полости рта пациентов с СД 1 типа и НМГ не определялись (Рисунки 22-28).

У более чем половины пациентов с СД 1 типа и НМГ были обнаружены микроорганизмы вида *Fusobacterium nucleatum* (60,6%) и *Tannerella forsythia* (57,6%). У 51,5% пациентов были обнаружены бактерии вида *Porphyromonas endodontalis*. Пародонтопатогенные виды бактерий *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* были обнаружены у 33,3%, 21,2% и 12,1% детей с СД 1 типа соответственно.

Таблица 16 – Частота встречаемости пародонтопатогенных бактерий у детей с СД 1 типа и датчиком НМГ в содержимом зубодесневой борозды

Виды пародонтопатогенных бактерий	% [95% ДИ]
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	51,5 [33,5–69,2]
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	21,2 [9,0–38,9]
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	0,0 [0,0–10,6]
<i>Treponema denticola</i>	33,3 [18,0–51,8]
<i>Prevotella intermedia</i>	12,1 [3,4–28,2]
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	60,6 [42,1–77,1]
<i>Tannerella forsythia</i>	57,6 [38,2–74,5]

Porphyromonas endodontalis

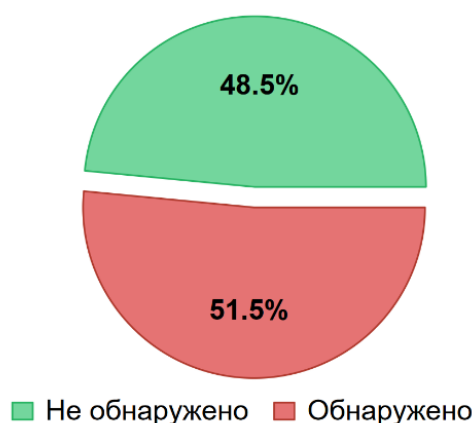
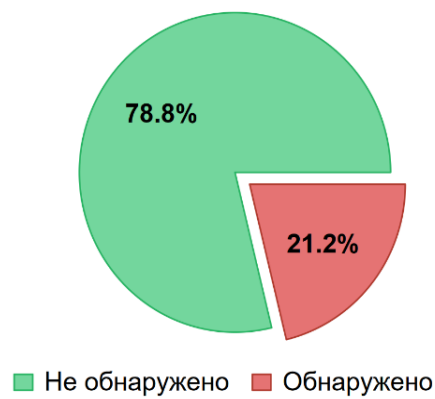
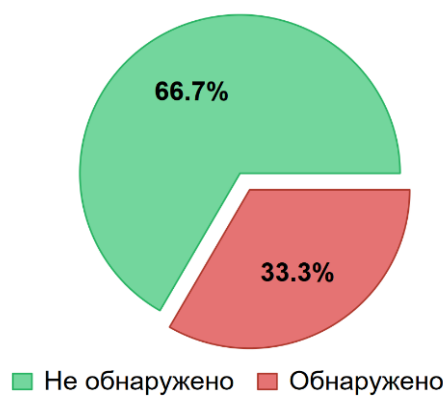
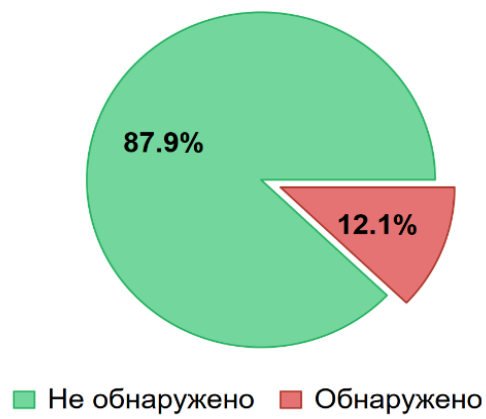
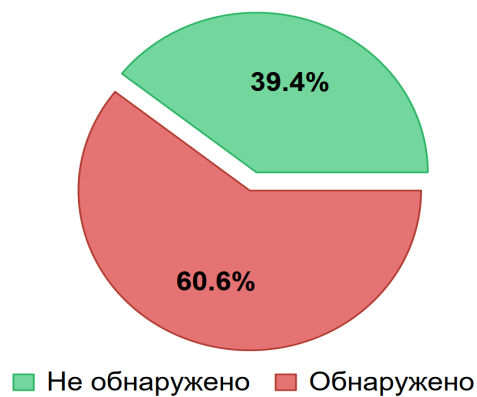
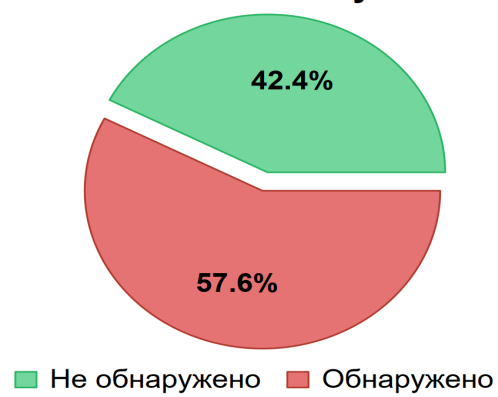


Рисунок 22 – Встречаемость вида *Porphyromonas endodontalis*

Porphyromonas gingivalisРисунок 23 – Встречаемость вида *Porphyromonas gingivalis***Aggregatibacter actinomycetemcomitans**Рисунок 24 – Встречаемость вида *Aggregatibacter actinomycetemcomitans***Treponema denticola**Рисунок 25 – Встречаемость вида *Treponema denticola*

Prevotella intermediaРисунок 26 – Встречаемость вида *Prevotella intermedia***Fusobacterium nucleatum**Рисунок 27 – Встречаемость вида *Fusobacterium nucleatum***Tannerella forsythia**Рисунок 28 – Встречаемость вида *Tannerella forsythia*

Таким образом, анализ ПЦР на пародонтопатогенные виды бактерий выявил все исследуемые микроорганизмы за исключением *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Полученные результаты могут рассматриваться как неблагоприятный фактор для развития воспалительных заболеваний пародонта. Достоверное повышение частоты встречаемости видов *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* и *Porphyromonas gingivalis* свидетельствует о развитии в полости рта детей с СД 1 типа благоприятных условий для жизнедеятельности пародонтопатогенных видов микроорганизмов. Диагностированные бактерии «красного комплекса» являются наиболее агрессивными к тканям пародонта; их наличие в составе микробиоты зубодесневой борозды повышает риск хронизации воспалительного процесса и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта. Это подтверждает необходимость усиленного клинико-лабораторного контроля за стоматологическим здоровьем детей с СД 1 типа и обоснованность рассмотрения СД 1 типа как самостоятельного фактора риска развития воспалительных заболеваний пародонта, независимо от качества гигиены полости рта. На основании полученных результатов оформлена: «База данных для оценки влияния микробиоты на состояние твердых тканей зубов у подростков с сахарным диабетом 1 типа» (Пат. РФ №2025624167 от 01.10.2025 г.).

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

5.1 Результаты исследования молекулярных маркеров в нестимулированной ротовой и десневой жидкости у детей с сахарным диабетом 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы

Всем пациентам исследуемых групп был проведен анализ ИФА биомаркеров INF- γ , TNF- α , IL-1 β , VEGF в нестимулированной ротовой (НРЖ) и десневой жидкостях (ДЖ). Данные представлены в Таблицах 17, 18 и Рисунках 29-36.

При проведении сравнительного анализа уровня INF- γ в НРЖ у детей исследуемых групп получены следующие результаты: в группе пациентов с СМКГ показатель составил - 6,70 (5,67; 9,68) пг/мл, в группе пациентов с НМГ – 8,11 (6,93; 10,11) пг/мл. Установлено, что в группе пациентов с НМГ и НПИИ концентрация INF- γ в НРЖ была наибольшей, составляя 8,88 (7,13; 9,68) пг/мл, однако, статистическая значимость различий с прочими группами, за исключением группы пациентов без общесоматических заболеваний, выявлена не была ($p > 0.05$). Концентрация INF- γ в группе 4 составила 2,60 (1,95; 3,10) пг/мл и статистически значимо была наименьшей среди всех пациентов, включенных в исследование ($p < 0,001$ для всех попарных сравнений). Повышение INF- γ в НРЖ может быть обусловлено активацией системы макрофагов.

У детей в группе с СМКГ отмечался наиболее высокий показатель TNF- α в НРЖ: 9,40 (7,30; 10,50) пг/мл, что может свидетельствовать о присутствии хронического воспаления у данной группы пациентов. В 2 и 3 группах пациентов концентрация TNF- α была близкой друг к другу, составив 5,15 (4,10; 6,10) пг/мл и 5,67 (4,73; 7,60) пг/мл соответственно и статистически значимо между собой не различались ($p > 0.05$). Минимальной концентрация TNF- α была в группе сравнения и составила 1,20 (1,00; 1,66) пг/мл. Все прочие различия при попарном сравнении

концентрации данного цитокина достигали статистической значимости ($p < 0,05$ для данных сравнений).

В группе пациентов с СД1 типа НМГ и НПИИ концентрация IL-1 β составляла 52,5 (45,3; 70,7) пг/мл, в группе с НМГ – 49,9 (41,9; 77,1) пг/мл, при этом данные различия не были статистически значимыми. Наибольшая концентрация IL-1 β регистрировалась в группе СМКГ, где она составляла 83,6 (73,0; 100,3) пг/мл, что свидетельствует об усилении воспалительного каскада и активации цитокинов первой волны. Концентрация IL-1 β у детей без общесоматических заболеваний составляла 21,9 (18,6; 26,5) пг/мл и статистически значимо была наиболее низкой среди всех групп ($p < 0,001$ для всех попарных сравнений).

При анализе уровня VEGF также установлены выраженные межгрупповые различия. Наибольшая концентрация VEGF в НРЖ была выявлена у детей с НМГ и НПИИ - 3390 (3025; 4473) пг/мл и статистически значимо отличалась от концентрации VEGF во всех прочих группах ($p < 0,001$ для всех попарных сравнений). Минимальная концентрация VEGF отмечалась в группе пациентов с СМКГ и составила 1210 (955; 1550) пг/мл. При этом медиана в 1 группе исследования оказалась значимо ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,002$), где результат был равен 1820 (1620; 2494) пг/мл [57]. В группе пациентов с СД 1 типа с НМГ показатель составлял 1480 (1212,5; 1661) пг/мл.

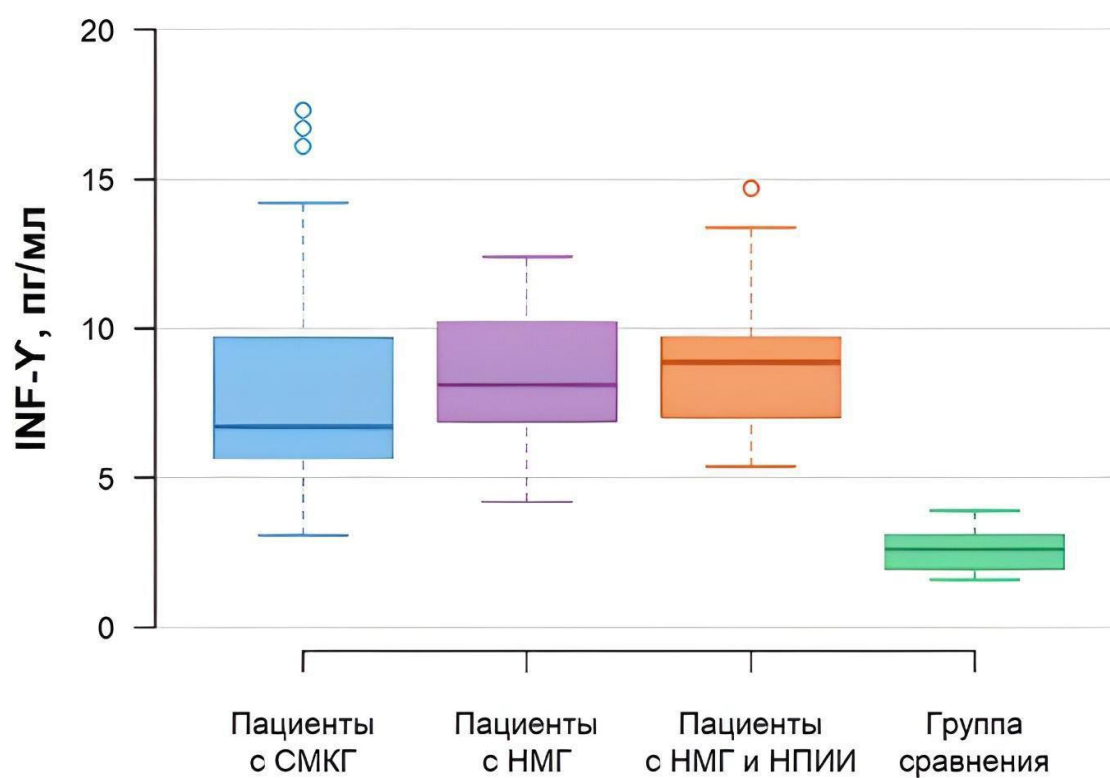
Таблица 17 – Молекулярные маркеры в нестимулированной ротовой жидкости у детей с СД 1 типа

Признак	Значение признака, Me (Q ₁ ; Q ₃) [95% ДИ]				p
	Пациенты с СМКГ	Пациенты с НМГ	Пациенты с НМГ и НПИИ	Группа сравнения	
INF- γ , пг/мл	6,70 ⁴ (5,67; 9,68) [6,30–8,70]	8,11 ⁴ (6,93; 10,11) [7,12–9,63]	8,88 ⁴ (7,13; 9,68) [7,38–9,61]	2,60 ^{1,2,3} (1,95; 3,10) [2,00–2,80]	<0,001
TNF- α , пг/мл	9,40 ^{2,3,4} (7,30; 10,50) [8,00–10,20]	5,15 ^{1,4} (4,10; 6,10) [4,10–5,80]	5,67 ^{1,4} (4,73; 7,60) [4,93–7,05]	1,20 ^{1,2,3} (1,00; 1,66) [1,00–1,40]	<0,001

Продолжение Таблицы 17

IL-1 β , пг/мл	83,6 ^{2,3,4} (73,0; 100,3) [80,0–93,5]	49,9 ^{1,4} (41,9; 77,1) [42,1–67,0]	52,5 ^{1,4} (45,3; 70,7) [46,0–69,5]	21,9 ^{1,2,3} (18,6; 26,5) [18,7–23,9]	<0,001
VEGF, пг/мл	1210 ^{3,4} (955; 1550) [1010–1360]	1480 ³ (1212,5; 1661) [1225–1635]	3390 ^{1,2,4} (3025; 4473) [3045–4379]	1820 ^{1,3} (1620; 2494) [1690–1980]	<0,001

Примечание: ^{1,2,3,4} – статистическая значимость различий при попарном сравнении с соответствующей группой ($p < 0,05$).

Рисунок 29 – Уровень цитокина INF- γ в НРЖ пациентов разных групп

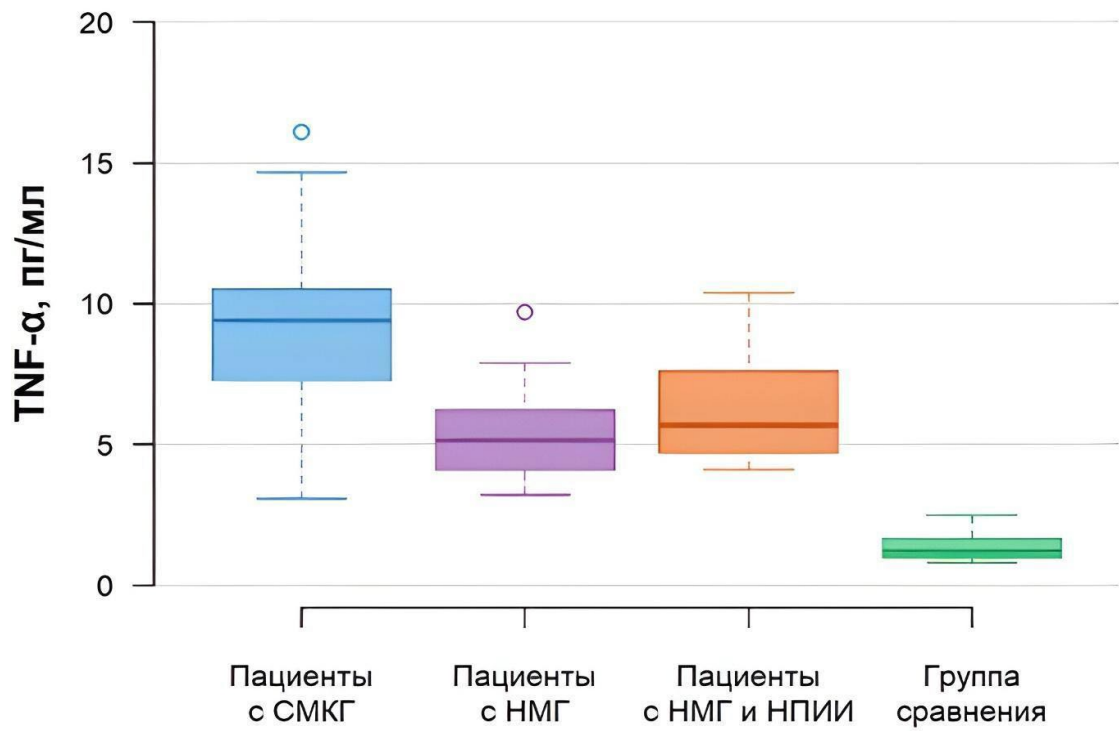


Рисунок 30 – Уровень цитокина TNF- α в НРЖ пациентов разных групп

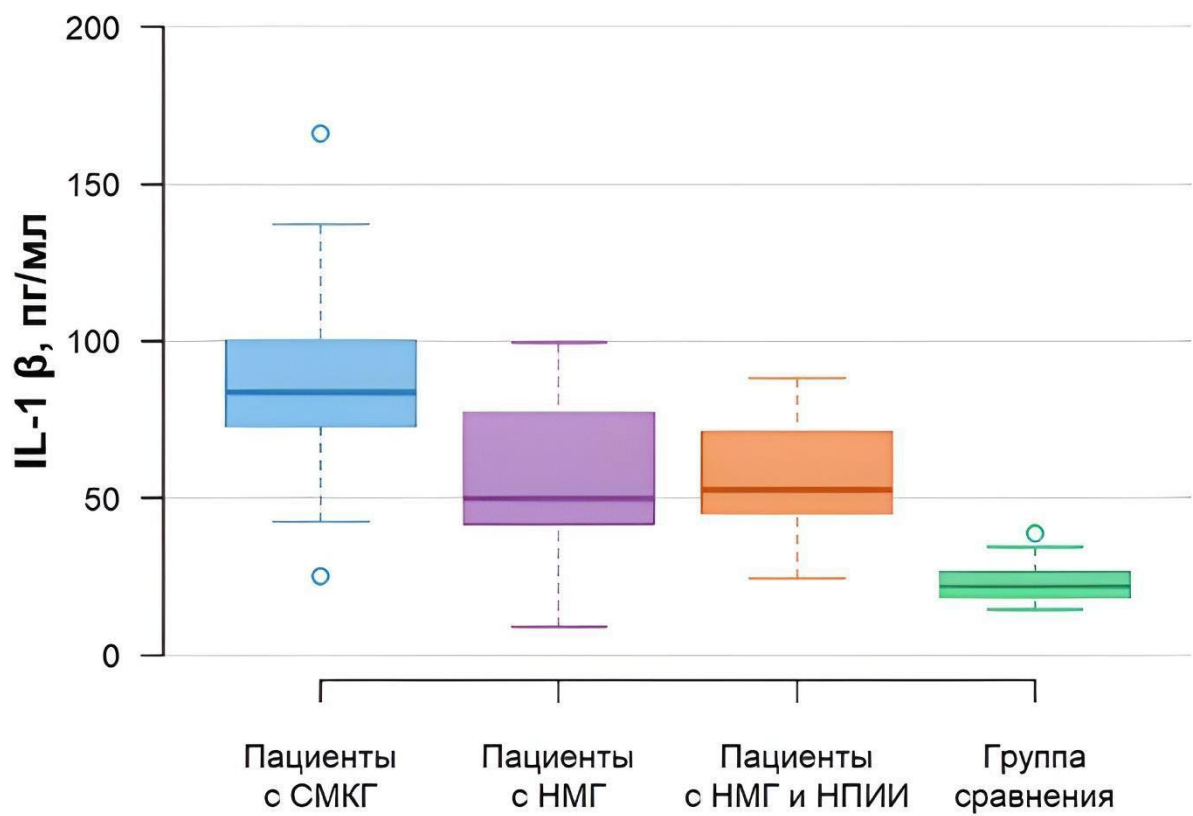


Рисунок 31 – Уровень цитокина IL-1 β в НРЖ пациентов разных групп

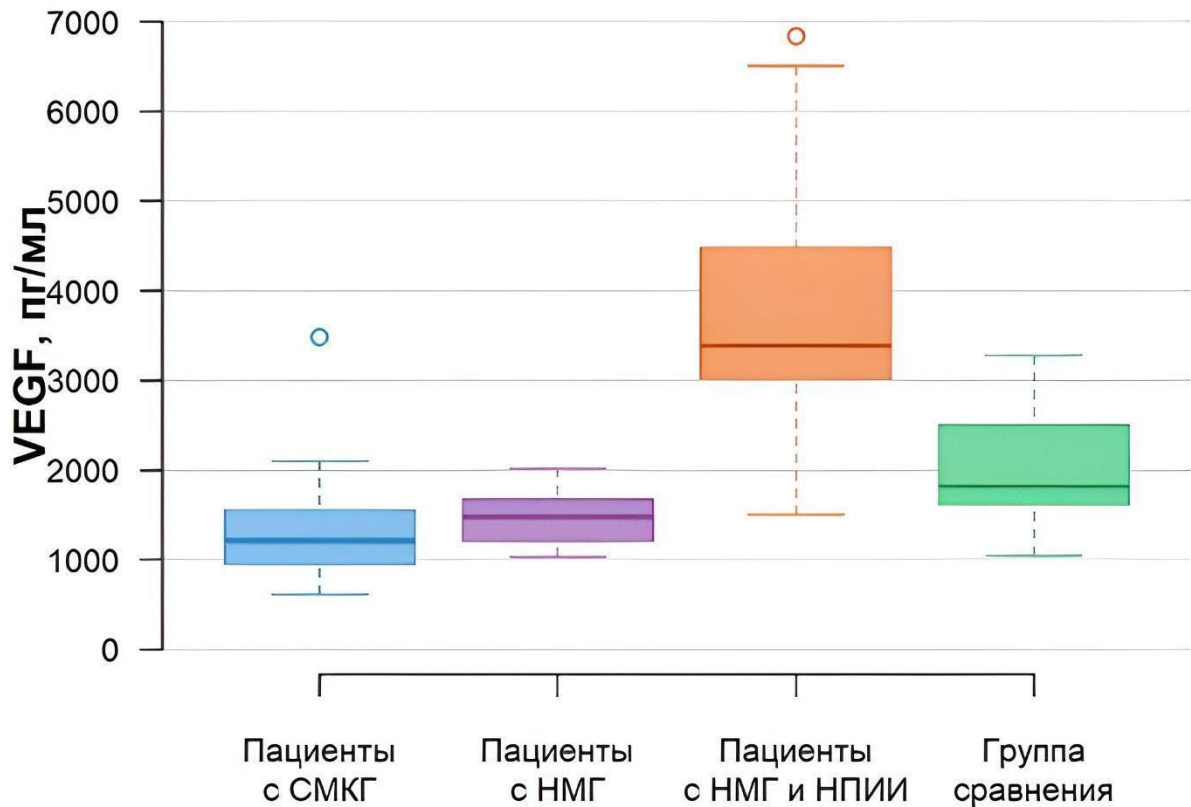


Рисунок 32 – Уровень цитокина VEGF в НРЖ пациентов разных групп

Полученные результаты подтверждают наличие как острого, так и хронического воспаления у всех групп пациентов с СД 1 типа. Повышение провоспалительных цитокинов в НРЖ указывает на общий, системный воспалительный фон в ротовой полости, что отражает также общее состояние организма. При этом у обследуемых групп (1 и 2) с НМГ и с СМКГ на фоне повышения провоспалительных цитокинов $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1 } \beta$, $\text{INF-}\gamma$, наблюдается снижение VEGF фактора. Такое соотношение биомаркеров в НРЖ указывает на преобладание процессов воспаления над процессами регенерации тканей.

Для оценки местного иммунитета в тканях пародонта был проведен анализ ДЖ (Таблица 18). Концентрации биомаркеров в этой среде у детей с СД 1 типа заметно различались между исследуемыми группами. В группе пациентов с СД 1 типа с НМГ этот показатель составлял 5,4 (4,5; 6,3) пг/мл. В группе пациентов с НМГ и НПИИ и пациентов из группы СМКГ концентрация $\text{INF-}\gamma$ в ДЖ составила 3,5 (2,6; 4,9) пг/мл и 3,5 (2,7; 5,4) пг/мл соответственно. Концентрация $\text{INF-}\gamma$ у

детей без общесоматических заболеваний в ДЖ статистически значимо была наибольшей среди всех исследуемых групп и достигала 19,6 (17,8; 20,8) пг/мл ($p < 0,001$ для всех попарных сравнений).

Концентрация TNF- α в ДЖ статистически значимо не различалась между группами пациентов с СД 1 типа. В группе пациентов с СД 1 типа с НМГ и НПИИ данный показатель составил 2,8 (2,5; 3,7) пг/мл. В группе пациентов с НМГ и с СМКГ концентрация TNF- α составляла 3,6 (2,7; 6,1) пг/мл и 3,5 (2,7; 4,4) пг/мл соответственно. Концентрация TNF- α была наименьшей в группах пациентов без общесоматических заболеваний, в которой она составляла 2,1 (1,9; 2,5) пг/мл и статистически значимо различалась со всеми группами пациентов с СД 1 типа ($p < 0,05$ для всех попарных сравнений).

Концентрация IL-1 β во всех группах пациентов с СД 1 типа статистически значимо не различалась и составляла: 42,7 (35,5; 45,8) пг/мл в группе с НМГ и НПИИ, 38,5 (29,8; 62,5) пг/мл в группе с НМГ и 42,1 (32,4; 44,3) пг/мл в группе СМКГ. Однако концентрация цитокина IL-1 β в ДЖ у детей группы сравнения была статистически значимо ниже в сравнении с группами пациентов с СД 1 типа и составляла 13,4 (10,7; 18,1) пг/мл ($p < 0,001$ для всех попарных сравнений) [57].

Концентрация VEGF статистически значимо не различалась между группами детей с СД 1 типа. Наименьший показатель был в группе пациентов с НМГ – 25,1 (20,6; 31,6) пг/мл. Единственное сравнение, достигнувшее статистической значимости, было между данной группой пациентов и группой детей без соматических заболеваний ($p < 0,001$), у которых концентрация VEGF в ДЖ составляла 36,9 (30,5; 39,4) пг/мл [171]. В группах пациентов с СД 1 типа с НМГ и НПИИ и СМКГ концентрация VEGF в ДЖ была схожей и составляла 29,4 (20,6; 51,0) пг/мл и 29,5 (20,4; 37,1) пг/мл соответственно.

Характеристика распределения концентрации исследуемых биомаркеров в ДЖ у пациентов различных групп представлена на Рисунках 33-36.

Таблица 18 – Молекулярные маркеры в десневой жидкости у детей с сахарным диабетом 1 типа

Признак	Значение признака, Ме (Q ₁ ; Q ₃) [95% ДИ]				p
	Пациенты с СМКГ	Пациенты с НМГ	Пациенты с НМГ и НПИИ	Группа сравнения	
INF-Υ, пг/мл	3,5 ⁴ (2,7; 5,4) [3,2–5,0]	5,4 ⁴ (4,5; 6,3) [5,0–6,1]	3,5 ⁴ (2,6; 4,9) [2,8–4,9]	19,6 ^{1,2,3} (17,8; 20,8) [17,9–20,1]	<0,001
TNF-α, пг/мл	3,5 ⁴ (2,7; 4,4) [3,1–3,9]	3,6 ⁴ (2,7; 6,1) [2,9–5,7]	2,8 ⁴ (2,5; 3,7) [2,5–3,6]	2,1 ^{1,2,3} (1,9; 2,5) [1,9–2,4]	<0,001
IL-1 β, пг/мл	42,1 ⁴ (32,4; 44,3) [35,1–44,1]	38,5 ⁴ (29,8; 62,5) [30,1–53,8]	42,7 ⁴ (35,5; 45,8) [36,8–44,2]	13,4 ^{1,2,3} (10,7; 18,1) [10,9–15,3]	<0,001
VEGF, пг/мл	29,5 (20,4; 37,1) [25,7–32,1]	25,1 ⁴ (20,6; 31,6) [21,4–31,3]	29,4 (20,6; 51,0) [21,3–46,2]	36,9 ² (30,5; 39,4) [31,2–38,9]	0,060

Примечание:^{1,2,3,4} – статистическая значимость различий при попарном сравнении с соответствующей группой (p<0,05).

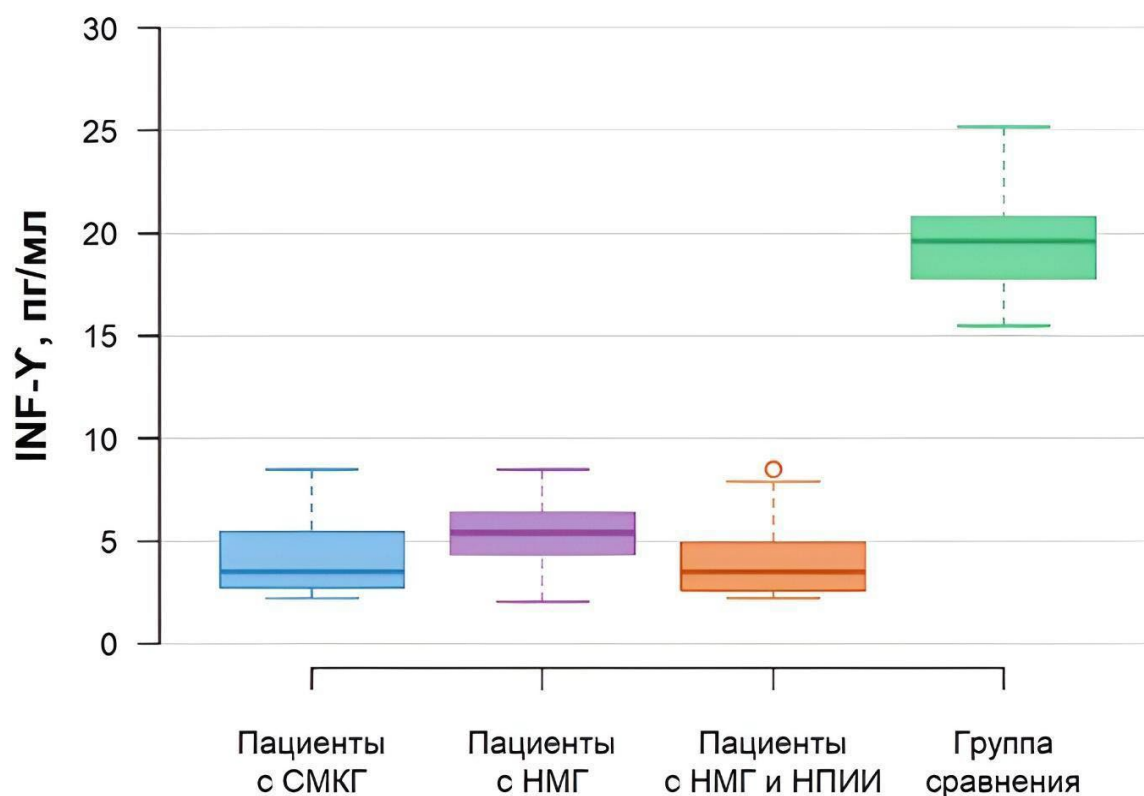


Рисунок 33 – Уровень цитокина INF-Υ в ДЖ пациентов разных групп

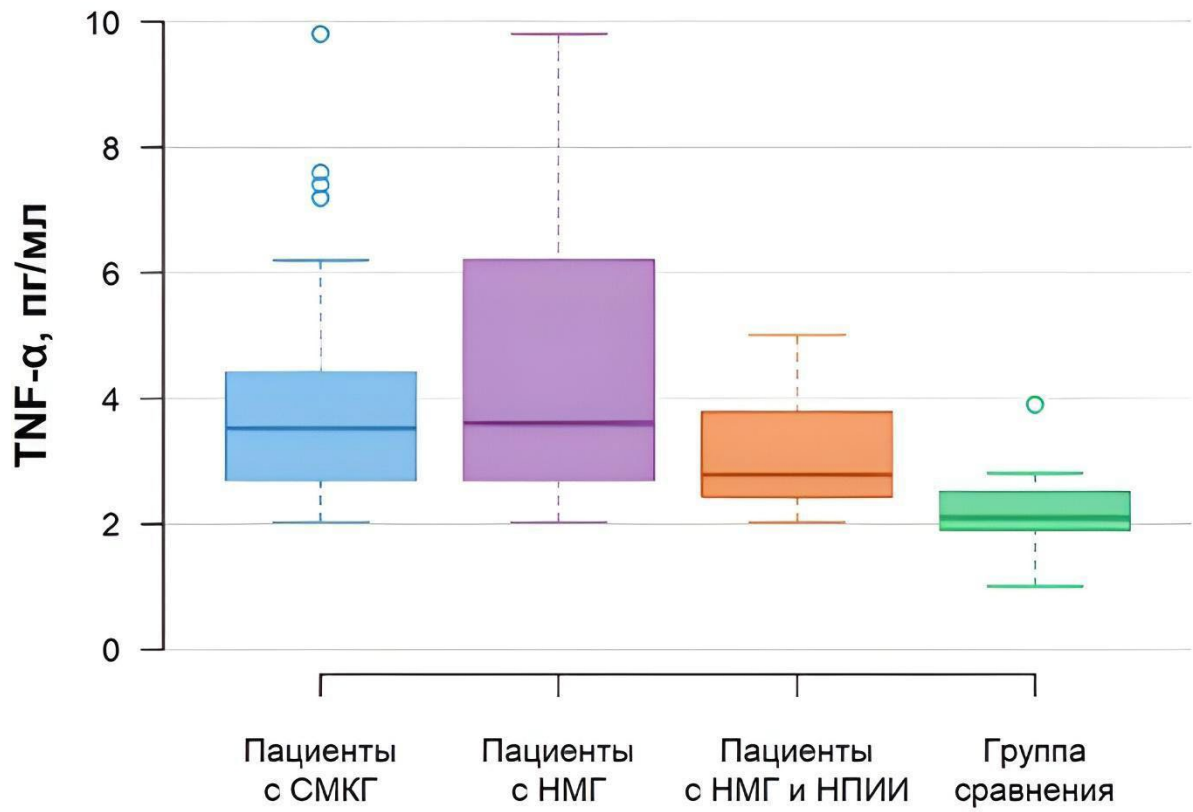


Рисунок 34 – Уровень цитокина TNF-α в ДЖ пациентов разных групп

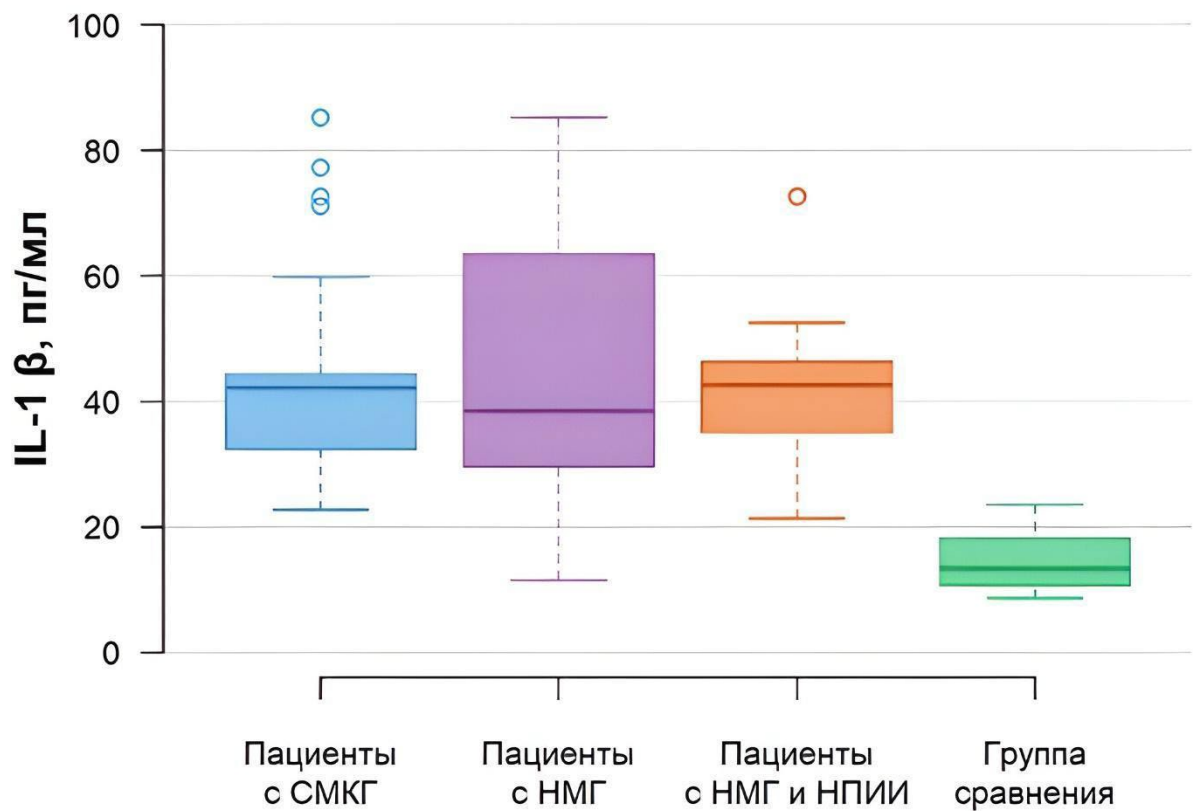


Рисунок 35 – Уровень цитокина IL-1 β в ДЖ пациентов разных групп

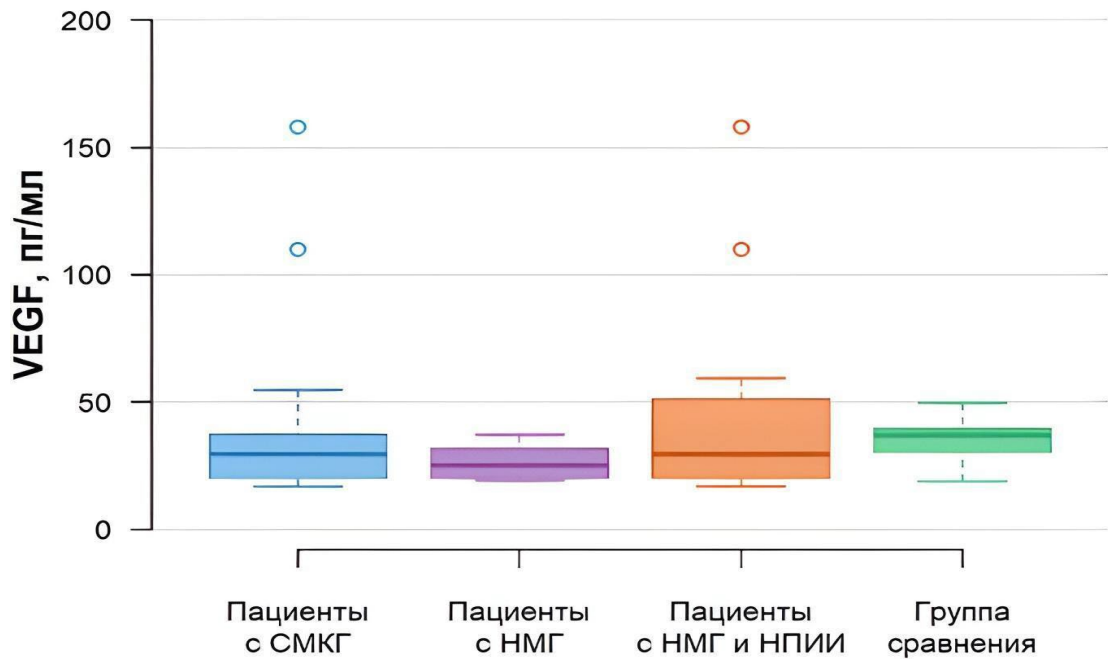


Рисунок 36 – Уровень цитокина VEGF в ДЖ пациентов разных групп

Таким образом, изучение ДЖ как диагностической среды позволяет оценить наличие локального воспаления в тканях пародонта. По результатам исследования отмечено повышение уровня провоспалительного цитокина IL-1 β в ДЖ, так и TNF- α . В группе пациентов с НМГ результаты исследования анализа биомаркеров в ДЖ согласуются с результатами в НРЖ: провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 β повышены по сравнению с группой детей без общесоматических заболеваний, тогда как содержание VEGF фактора снижено.

5.2 Морфологические изменения тканей пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы

Полученные данные относительно характера изменения биомаркеров воспаления в биологических средах подтверждены результатами морфологического исследования тканей маргинальной десны.

В биоптатах тканей десны у группы пациентов с СМКГ наблюдался: воспалительный процесс, выраженный диффузной лимфогистиоцитарной

инфильтрацией. Определялись не характерные для многослойного плоского ороговевающего эпителия признаки выраженного утолщения шиповатого слоя и паракератоз. В отдельных участках определялась картина гипертрофического гингивита с разрушением эпителия слизистой оболочки десны и формированием на ее месте грануляционной ткани, с образованием фиброза. Состояние сосудов в биоптатах десны характеризовалось гиалинозом базальной мембраны и выраженным эндотелиозом. При проведении окраски по Массону: коллагеновые волокна окрашивались в синий цвет, ядра клеток в темно-синий цвет (Рисунок 37).

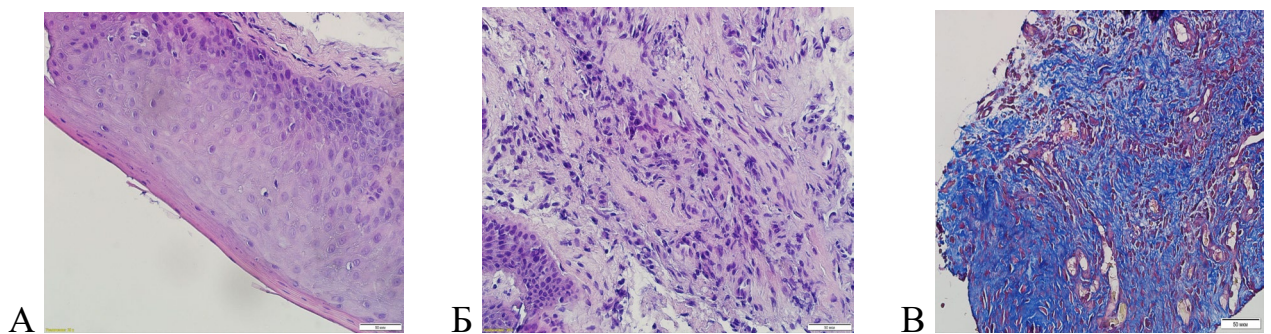


Рисунок 37 – Морфологические препараты тканей десны: А, Б – Окраска гематоксилин-эозином x400; В – Окраска по Массону

В биоптатах тканей десны у группы детей с СД 1 типа и НМГ наблюдалось: воспаление с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Состояние многослойного плоского ороговевающего эпителия характеризовалось наличием выраженного акантоза и паракератоза. Отмечена средняя степень эндотелиоза и гиалиноз базальной мембраны кровеносных сосудов (Рисунок 38).

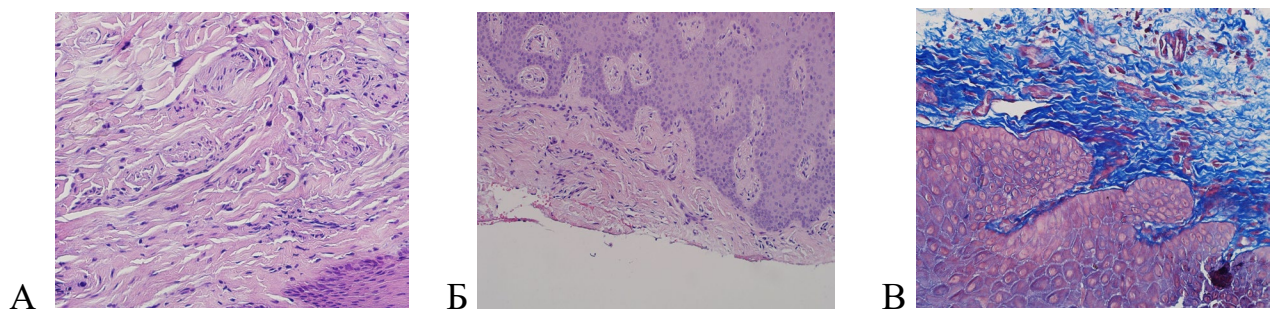


Рисунок 38 – Морфологические препараты тканей десны: А, Б – Окраска гематоксилин-эозином x400; В – Окраска по Массону

В биоптатах тканей десны группы пациентов с НМГ и НПИИ наблюдался: воспалительный процесс, выраженный диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Состояние многослойного плоского ороговевающего эпителия характеризовалось наличием умеренного акантоза в клетках, паракератоза. Отмечался гиалиноз биологической мембраны и умеренный эндотелиоз кровеносных сосудов. При проведении окраски по Массону коллагеновые волокна окрасились в синий цвет, ядра в темно-синий цвет, цитоплазма и мышечные волокна - в красный (Рисунок 39).

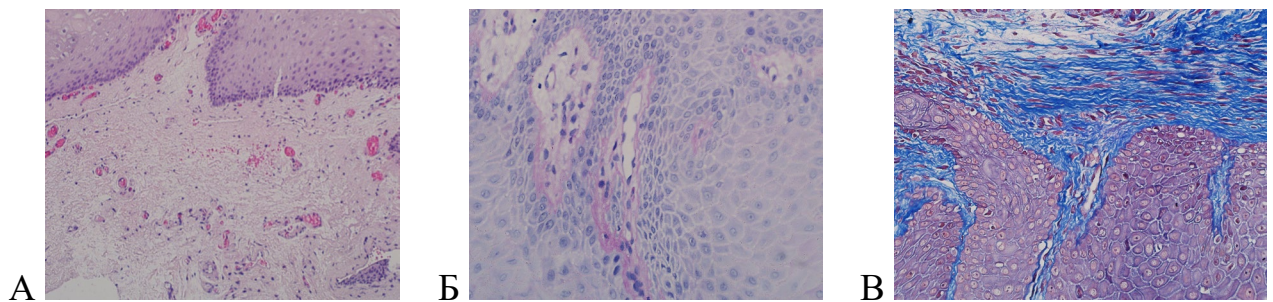


Рисунок 39 – Морфологические препараты тканей десны: А, Б – Окраска гематоксилин-эозином x400; В – Окраска по Массону

Таким образом, морфологические изменения тканей десны у детей с СД 1 типа характеризуются хроническим воспалением, нарушением кератинизации эпителия и микроангиопатиями. Тяжесть этих изменений зависит от принадлежности к группе исследования.

5.3 Взаимосвязь клинико-стоматологических параметров и молекулярных маркеров в ротовой и десневой жидкостях у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от методов контроля уровня глюкозы в крови

Целесообразность отбора наиболее информативных биомаркеров воспаления обоснована результатами корреляционного анализа. В ходе исследования была проведена оценка взаимосвязей между уровнем биомаркеров в НРЖ и ДЖ (IL-1 β , TNF- α , INF- γ) с одной стороны, и стоматологическими индексами (ОHI-S, РМА,

Для уровня TNF- α в ДЖ статистически значимых связей с клиникостоматологическими показателями выявлено не было. При этом TNF- α в НРЖ имел положительную связь средней силы с индексом CPI ($r=+0,304$, $p=0,042$).

Для IL-1 β были выявлены следующие статистически значимые связи в ДЖ: отрицательная связь средней силы с индексом PMA ($r=-0,329$, $p=0,027$) и положительная связь средней силы с индексом GI ($r=+0,328$, $p=0,028$).

Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа показателей иммунологического статуса НРЖ и ДЖ и клинико-стоматологических показателей у детей с СМКГ

	OHI-S	SBI	PMA	GI	CPI	Ск. слюн.	CODS	XI
ДЖ								
INF-Υ	-0,008	-0,171	-0,159	+0,119	+0,043	-0,245	+0,077	-0,302*
TNF-α	+0,108	-0,243	-0,275	+0,064	-0,002	-0,100	-0,148	+0,160
IL-1β	-0,098	-0,046	-0,329*	+0,328*	0,098	+0,061	-0,010	-0,084
НРЖ								
INF-Υ	+0,093	+0,056	+0,132	+0,270	+0,399*	+0,144	+0,066	+0,289
TNF-α	+0,089	+0,022	+0,171	+0,166	+0,304*	+0,119	+0,053	+0,084
IL-1β	+0,069	+0,188	+0,277	+0,142	+0,050	+0,001	+0,086	+0,204
Примечание: * – статистически значимая связь (p<0,05).								

На основании проведенного корреляционного анализа установлено, что в группе пациентов с СМКГ, в ДЖ выявлена прямая взаимосвязь провоспалительного цитокина IL-1 β с индексом GI, и обратная связь показателя XI с INF- γ . В НРЖ прямая корреляционная связь TNF- α и INF- γ с индексом CPI.

Согласно результатам корреляционного анализа у группы детей с СД1 типа и НМГ, представленным в Таблице 20, получились следующие результаты. Уровень INF- γ в ДЖ у пациентов с НМГ имел статистически значимую положительную связь средней силы с индексом РМА ($r=+0,301$, $p=0,010$), а также отрицательную связь средней силы с индексом XI ($r=-0,470$, $p<0,001$) [18]. В НРЖ уровень INF- γ демонстрировал статистически значимые отрицательные связи с индексами SBI ($r=-0,412$, $p<0,001$), CPI ($r=-0,310$, $p=0,008$), ОНІ-S ($r=-0,493$, $p<0,001$), XI ($r=-0,232$, $p=0,049$), а также со скоростью слюноотделения ($r=-0,355$, $p=0,002$).

Для TNF- α в ДЖ выявлены статистически значимые положительные корреляции с индексами SBI ($r=+0,258$, $p=0,029$), РМА ($r=+0,290$, $p=0,014$) и GI ($r=+0,291$, $p=0,013$). Кроме того, установлена статистически значимая положительная связь со скоростью слюноотделения ($r=+0,238$, $p=0,044$). Все выявленные связи были слабыми. В НРЖ уровень TNF- α имел статистически значимую положительную связь с показателем и индексом ОНІ-S ($r=+0,255$, $p=0,031$).

Для IL-1 β установлено, что в ДЖ уровень данного цитокина имеет статистически значимую слабую отрицательную связь со скоростью слюноотделения ($r=-0,248$, $p=0,036$), тогда как с другими изученными параметрами значимые взаимосвязи выявлены не были [57].

Таблица 20 – Результаты корреляционного анализа показателей иммунологического статуса в десневой и ротовой жидкости и клинικο-стоматологических показателей у детей с способом контроля уровня глюкозы в крови с помощью датчика НМГ и базис-болюсного введения

	OHI-S	SBI	PMA	GI	CPI	Ск. слюн.	CODS	XI
ДЖ								
INF-γ	-0,003	+0,108	+0,301*	+0,170	-0,101	-0,213	+0,173	-0,470*
TNF-α	+0,001	+0,258*	+0,290*	+0,291*	+0,182	+0,238*	+0,131	-0,016
IL-1β	+0,141	-0,119	0,034	-0,021	-0,156	-0,248*	+0,050	+0,095
НРЖ								
INF-γ	-0,493*	-0,412*	-0,012	-0,126	-0,310*	-0,355*	-0,039	-0,232*
TNF-α	+0,255*	-0,113	+0,173	+0,183	+0,159	-0,048	+0,001	-0,035
IL-1β	0,138	-0,13	-0,075	-0,081	-0,123	-0,169	+0,020	0,138
Примечание: * – статистически значимая связь ($p < 0,05$).								

Исходя из этого, в группе детей с СД 1 типа и НМГ выявлены корреляционные связи между провоспалительными цитокинами TNF- α , INF- γ в ДЖ и индексом PMA. В НРЖ TNF- α коррелировал с индексом OHI-S, что указывает на вклад уровня гигиены полости рта в общий воспалительный фон. Достоверные корреляционные связи с участием TNF- α , обнаруженные именно в ДЖ, подтверждают его значимую роль в патогенезе воспалительных процессов в тканях пародонта у данной категории пациентов, что обосновывает приоритетность использования ДЖ для оценки воспаления в этих тканях.

Как следует из Таблицы 21, уровень INF- γ в НРЖ и ДЖ у пациентов с НМГ и НПИИ не имел статистически значимых связей с изученными клинικο-стоматологическими показателями.

Для цитокина TNF- α в ДЖ установлена статистически значимая положительная связь средней силы с индексом OHI-S ($r=+0,328$, $p=0,026$), а также слабая положительная связь с индексом CPI ($r=+0,295$, $p=0,046$). В НРЖ уровень TNF- α также демонстрировал статистически значимые взаимосвязи: выявлены положительные связи средней силы с индексами SBI ($r=+0,310$, $p=0,036$) и CPI ($r=+0,308$, $p=0,037$). Наряду с этим установлена статистически значимая

отрицательная связь средней силы со скоростью слюноотделения ($r=-0,439$, $p=0,002$).

В отношении уровня IL-1 β в ДЖ, связь данного цитокина была выявлена только с индексом РМА ($r=+0,463$, $p=0,001$), данная связь была средней силы. В НРЖ уровень IL-1 β имел статистически значимую обратную связь средней силы с индексом XI ($r=-0,355$, $p=0,015$).

Таблица 21 – Результаты корреляционного анализа показателей иммунологического статуса в ДЖ и НРЖ и клинико-стоматологических показателей у пациентов с НМГ и НПИИ

	ОНИ-S	SBI	РМА	GI	CPI	Ск. слюн.	CODS	XI
ДЖ								
INF-γ	+0,141	-0,138	-0,065	+0,046	-0,237	+0,050	-0,060	+0,166
TNF-α	+0,328*	-0,026	0,004	+0,245	+0,295*	+0,131	+0,162	+0,263
IL-1β	+0,027	+0,287	+0,463*	+0,195	+0,284	+0,037	+0,209	+0,094
НРЖ								
INF-γ	-0,056	+0,229	-0,064	+0,007	+0,081	-0,105	+0,188	-0,084
TNF-α	-0,110	+0,310*	+0,078	+0,149	+0,308*	-0,439*	-0,003	+0,013
IL-1β	-0,189	+0,094	-0,050	0,092	-0,144	-0,179	-0,110	-0,355*
Примечание: * – статистически значимая связь ($p<0,05$).								

Таким образом, проведенный корреляционный анализ в группе детей с СД 1 типа с НМГ и НПИИ выявил следующие значимые взаимосвязи: значения индекса РМА и CPI коррелируют с уровнем провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β в ДЖ. В НРЖ с провоспалительный цитокина TNF- α ассоциирован с индексом SBI. Выявлена обратная корреляционная связь со скоростью слюноотделения и TNF- α , а также между XI и IL-1 β . Индекс ОНИ-S демонстрирует корреляционную связь с TNF- α , что свидетельствует о статистической сопряженности гигиенического статуса и выраженности воспалительных изменений.

Таблица 22 – Результаты корреляционного анализа VEGF и клинко-стоматологических показателей у пациентов из группы с СМКГ

Уровень VEGF в ДЖ у пациентов с НМГ имел статистически значимую прямую связь средней силы со скоростью слюноотделения ($r=+0,305$, $p=0,009$). В НРЖ уровень VEGF имел статистически значимую отрицательную связь средней силы с индексом ОНІ-S ($r=-0,314$, $p=0,007$). С остальными изученными клинико-стоматологическими показателями значимые корреляционные связи отсутствовали

Таблица 23.

[illegible]

Таким образом, корреляционный анализ выявил следующие значимые взаимосвязи: обратную корреляционную связь между VEGF и индексами РМА, SBI в НРЖ. А также положительную связь между скоростью слюноотделения и VEGF в ДЖ.

5.5 Определение диагностической значимости провоспалительных цитокинов в нестимулированной ротовой и десневой жидкостях

Для оценки диагностической значимости провоспалительных цитокинов для выявления воспалительных процессов в тканях пародонта проведен ROC-анализ.

Исходя из результатов построения ROC-кривой диагностическая значимость INF- γ была крайне высокой. Однако диагностические пороговые значения использовались для выявления противоположных состояний.

Площадь под ROC-кривой (AUC) для INF- γ в ДЖ составляла 1,000 [95% ДИ 1,000–1,000]. Пороговое значение, позволяющее определить отсутствие воспаления в тканях пародонта, составляло 12,0 пг/мл. Как чувствительность, так и специфичность при данном пороговом значении составляли 100,0% (Рисунок 40) [171].

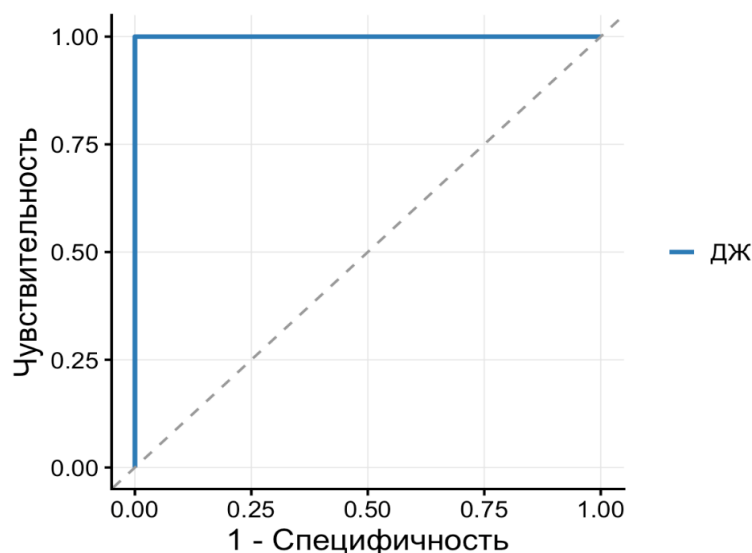


Рисунок 40 – ROC-кривая оценки диагностической значимости уровня INF- γ в ДЖ

AUC для INF- γ в НРЖ составляла 0,995 [95% ДИ 0,986–1,000]. Пороговое значение 3,92 пг/мл позволяло, напротив, определить наличие воспалительного процесса. Чувствительность при данном пороговом значении составляла 100,0%, специфичность – 97,8% (Рисунок 41).

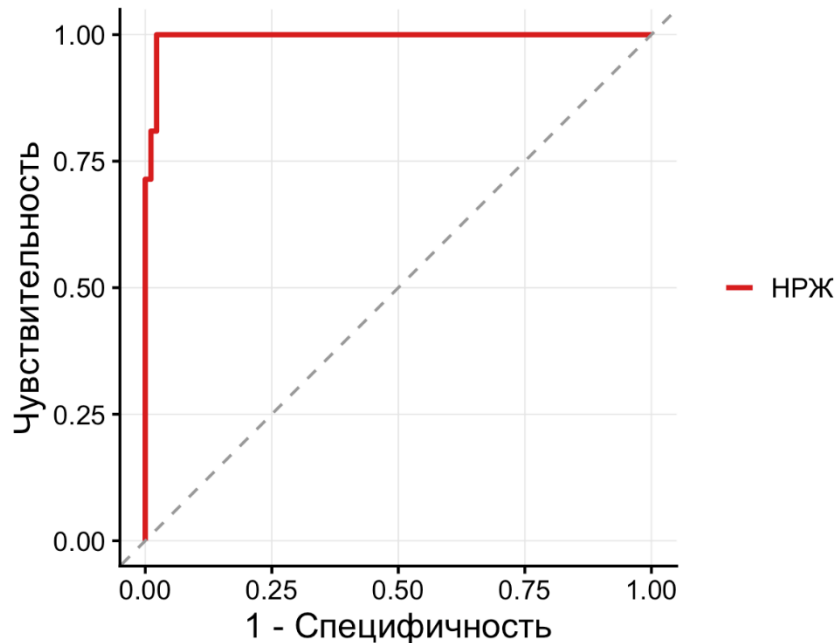


Рисунок 41 – ROC-кривая оценки диагностической значимости уровня INF- γ в НРЖ

На Рисунке 42 наглядно представлен результат построения ROC-кривой для TNF- α в НРЖ и ДЖ. Пороговые значения в обеих средах позволяли выявить наличие воспалительного процесса. AUC для TNF- α в ДЖ составляла 0,869 [95% ДИ 0,788–0,951]. Пороговое значение TNF- α в ДЖ составляло 2,83 пг/мл. Чувствительность и специфичность при данном значении составляли 95,2% и 65,2% соответственно.

Диагностическая значимость уровня TNF- α в НРЖ была выше: AUC составляла 1,000 [95% ДИ 1,000–1,000]. Чувствительность и специфичность составляли 100,0% при пороговом значении 2,78 пг/мл.

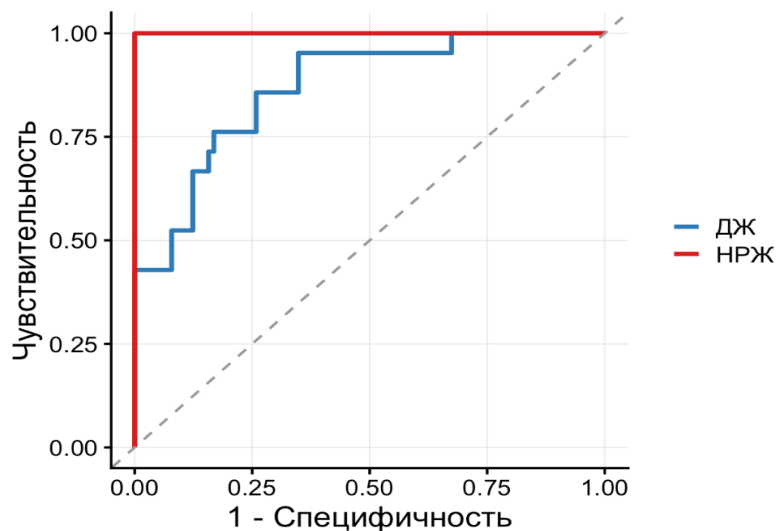


Рисунок 42 – ROC-кривые оценки диагностической значимости уровня TNF- α в ДЖ и НРЖ

ROC-кривые для IL-1 β представлены на Рисунке 43. Данный цитокин также позволял выявить наличие воспалительного процесса как в ДЖ, так и в НРЖ. Площадь под кривой (AUC) для IL-1 β в ДЖ составляла 0,992 [95% ДИ 0,977–1,000]. Пороговое значение составляло 24,15 пг/мл. Чувствительность при данном значении составляла 100,0%, специфичность – 96,7%.

AUC для IL-1 β в НРЖ составляла 0,979 [95% ДИ 0,953–1,000]. Пороговое значение составляло 39,5 пг/мл. Чувствительность и специфичность составляли 100,0% и 91,0% соответственно.

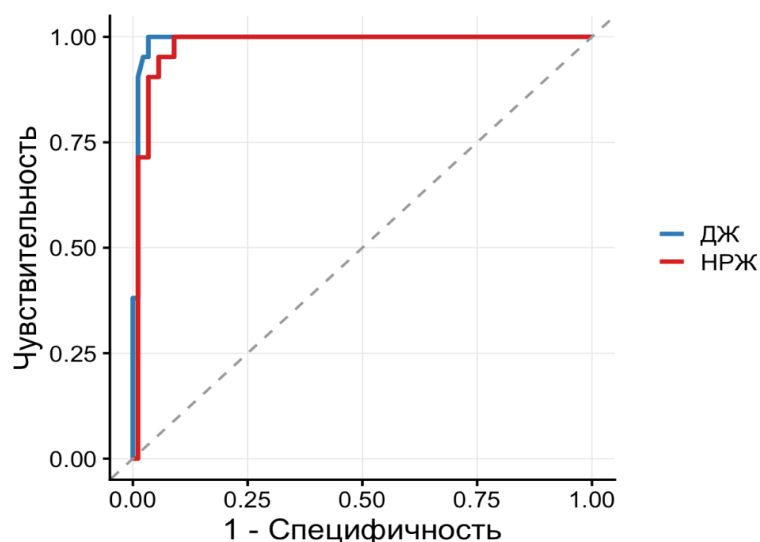


Рисунок 43 – ROC-кривые оценки диагностической значимости уровня IL-1 β в ДЖ и НРЖ

Таким образом, выявленные закономерности свидетельствуют о высокой диагностической точности показателя провоспалительного цитокина IL-1 β как в ДЖ, так и в НРЖ для выявления острого воспалительного ответа в тканях пародонта у детей с СД 1 типа, что позволяет рассматривать его в качестве приоритетного молекулярного маркера для оценки развития осложнений со стороны тканей пародонта у детей с СД 1 типа. Приоритетно использовать TNF- α , его чувствительность в ДЖ высока, специфичность ниже (AUC для TNF- α составляла 0,869 [95% ДИ 0,788–0,951]), в НРЖ AUC составляла 1,000 [95% ДИ 1,000–1,000]. Что дает рассматривать TNF- α , как потенциально полезный биомаркер в НРЖ, но не как самостоятельный диагностический показатель в ДЖ.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ

6.1 Особенности влияния лазерного излучения с длиной волны 635 nm на микроциркуляцию в области десны по данным лазерной доплеровской флоуметрии

В клиническом исследовании, посвященном изучению влияния лазерного излучения с длиной волны 635 nm на микроциркуляцию десны, приняли участие 12 пациентов с диагнозом по МКБ-10 E10 «Инсулинозависимый сахарный диабет», находящихся на режиме базис-болюсного введения инсулина и контроля уровня глюкозы датчиком НМГ в крови, до этого включенных в первый этап исследования. В 100 % случаев наблюдения у пациентов было выявлено наличие зубных отложений, и установлен диагноз: K05.1 Хронический гингивит. Средний возраст участников составил $15,8 \pm 0,835$ лет (16,0; (15,0, 16,3)).

Значение индекса гигиены полости рта ОНI-S составило $1,43 \pm 0,279$ (1,42; (1,29, 1,50)), что соответствовало среднему уровню значимости и удовлетворительной оценке индивидуальной гигиены полости рта [177].

Общесоматический статус 12 пациентов представлен в Таблице 26.

Таблица 26 – Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений у 12 пациентов с диагнозом по МКБ-10 E10 «Инсулинозависимый сахарный диабет», находящихся на режиме базис-болюсного введения инсулина и контроля уровня глюкозы датчиком НМГ в крови

Показатель соматического статуса	M $\pm$ SD	Me (Q ₁ ; Q ₃)
Число пациентов (n)	12	12
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	119,0 $\pm$ 4,26	120 (117; 121)
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	78,3 $\pm$ 4,69	77 (75; 80)
Частота сердечных сокращений в минуту	74,6 $\pm$ 3,94	75,0 (73; 77,5)

Статистический анализ и визуализация полученных данных ЛДФ проведены с использованием среды R программы The jamovi project (2021) Version 2.2 [181].

При проведении исследования – ЛДФ оценивали следующие функциональные характеристики периферического кровотока: показатель микроциркуляции (M); изменчивость показателя микроциркуляции (σ) и коэффициент вариации (K_v). Показатель микроциркуляции (M) отражает скорость кровотока в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени и пропорционален произведению числа эритроцитов на среднюю скорость их движения в капиллярах. Коэффициент вариации (K_v) определяет вазомоторную активность сосудов микроциркуляторного русла в процентах (%) [178]:

$$K_v = \frac{\sigma}{M} \times 100 \%$$

Показатели перфузии крови в области десны у с СД 1 типа, находящихся на режиме базис-болюсного введения инсулина и контроля уровня глюкозы датчиком НМГ в крови, на всех этапах функционального исследования представлены в Таблице 27.

При первом воздействии лазерным излучением с длиной волны 635 nm на область прикрепленной десны наблюдали статистически значимое увеличение показателя микроциркуляции (M) крови: в среднем на 1,2 перфузионных единицы (Таблица 27) [177].

Последующие 2 сеанса курса лазерной терапии также вызвали увеличение показателя микроциркуляции ($p < 0,001$).

Воздействие лазерным излучением с длиной волны 635 nm вызывало повышение и величины изменчивости показателя микроциркуляции (M), что указывало на сохраненную способность сосудов к активной регуляции (Таблица 27). Статистической значимости этот показатель достиг после II сеанса курса лазерной терапии ($p = 0,002$).

Через 24 часа после I сеанса курса лазерной терапии показатель микроциркуляции (M) был статистически значимо выше базового показателя ($p < 0,001$) (Таблица 31). Через 24 часа после II сеанса данный показатель также был

статистически значимо выше базового показателя ($p < 0,001$). Скорость кровотока через 24 часа после каждого сеанса лазерной терапии незначительно снижалась, но увеличивалась после каждого последующего воздействия лазерным излучением на область десны (Рисунок 44, Таблица 28).

Таблица 27 – Динамика изменений уровня базального микрососудистого кровотока десны при проведении курса низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ), определенного методом лазерной доплеровской флоуметрии

Показатель базального кровотока	До проведения курса НИЛТ ($M \pm SD$) Me (Q1; Q3)	После проведения курса НИЛТ ($M \pm SD$) Me (Q1; Q3)	p
I сеанс курса низкоинтенсивной лазерной терапии			
Показатель микроциркуляции (M), пф.ед.	25,7 $\pm$ 0,867 25,4 (24,9; 26,6)	26,9 $\pm$ 1,23 26,6 (26,0; 28,0)	< 0,001
Величина изменчивости показателя микроциркуляции (σ), пф.ед.	2,46 $\pm$ 0,496 2,32 (2,08; 2,97)	2,50 $\pm$ 0,421 2,40 (2,16; 2,86)	0,615
Коэффициент вариации (K_v), %	9,54 $\pm$ 1,75 9,30 (8,05; 11,10)	9,26 $\pm$ 1,32 9,22 (8,20; 9,96)	0,378
II сеанс курса низкоинтенсивной лазерной терапии			
Показатель микроциркуляции (M), пф.ед.	26,8 $\pm$ 1,53 26,0 (25,9; 28,7)	28,6 $\pm$ 2,52 27,1 (27,0; 31,4)	<0,001
Величина изменчивости показателя микроциркуляции (σ), пф.ед.	1,94 $\pm$ 0,565 1,90 (1,55; 2,38)	2,43 $\pm$ 0,532 2,32 (2,01; 2,91)	0,002
Коэффициент вариации (K_v), %	7,23 $\pm$ 1,99 7,45 (5,53; 8,38)	8,44 $\pm$ 1,40 7,92 (7,42; 9,27)	0,011
III сеанс курса низкоинтенсивной лазерной терапии			
Показатель микроциркуляции (M), пф.ед.	27,6 $\pm$ 1,57 26,9 (26,6; 29,5)	29,0 $\pm$ 1,72 28,2 (28,1; 31,2)	<0,001

Продолжение Таблицы 27

Величина изменчивости показателя микроциркуляции (σ), пф.ед.	2,43±0,355 2,41 (2,15; 2,78)	2,55±0,389 2,62 (2,19; 2,88)	0,105
Коэффициент вариации (K_v), %	8,80±1,11 8,75 (8,06; 9,42)	8,76±1,13 8,81 (7,97; 9,36)	0,862

Таблица 28 – Paired Samples T-Test: Сравнительная оценка значений показателя микроциркуляции (M) у пациентов с диагнозом: СД 1-го типа, находящихся на режиме базис-болюсного введения инсулина и самостоятельного мониторинга глюкозы в крови, перед проведением сеансов курса лазерной терапии

Показатель микроциркуляции (M)		Тест	Statistic	D f	p
До проведения II сеанса НИЛИ	До проведения I сеанса НИЛИ	Student's t -test	5,0	11,0	<0,001
До проведения III сеанса НИЛИ	До проведения II сеанса НИЛИ	Student's t -test	11,0	11,0	<0,001
До проведения III сеанса НИЛИ	До проведения I сеанса НИЛИ	Student's t -test	8,22	11,0	<0,001

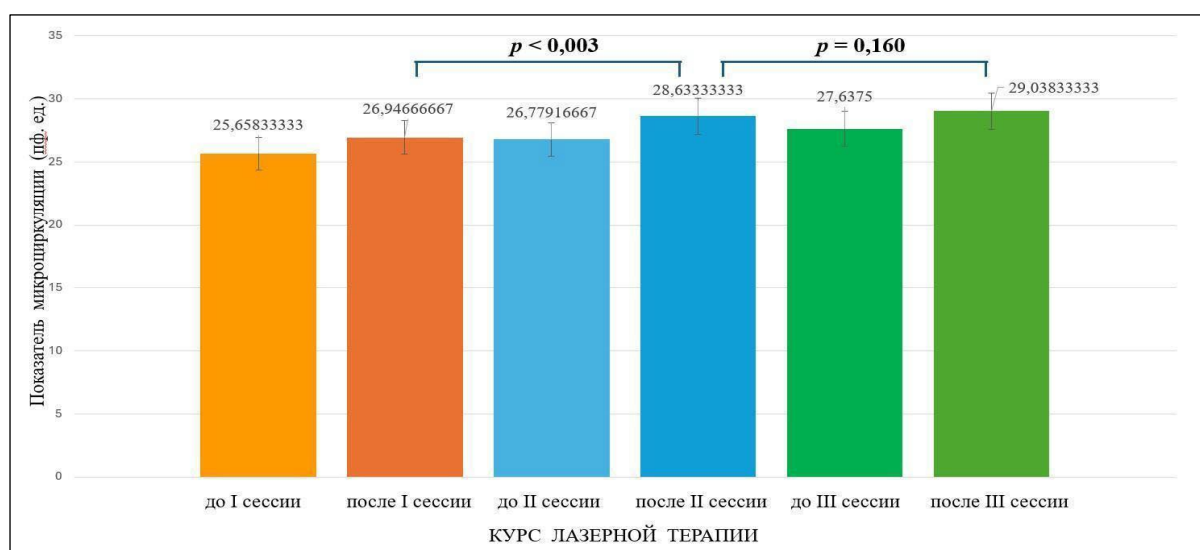


Рисунок 44 – Динамика показателя микроциркуляции (M) у пациентов с по МКБ-10 E10 «Инсулинозависимый сахарный диабет», находящихся на режиме базис-болюсного введения инсулина и контроля уровня глюкозы датчиком НМГ в крови при проведении курса лазерной терапии

Статистической значимости достигла разница между показателями микроциркуляции (M), фиксированными после II и I сеансами лазерной терапии ($p < 0,003$) (Рисунок 10).

Таблица 29 – Paired Samples T-Test: Сравнительная оценка значений показателя микроциркуляции (M) при проведении курса лазерной терапии у пациентов с Диагнозом: СД 1-го типа, находящихся на режиме базис-болюсного введения инсулина и самостоятельного мониторинга глюкозы в крови

Показатель микроциркуляции (M)		Тест	Statistic	D f	p
После проведения II сеанса НИЛИ	До проведения I сеанса НИЛИ	Student's t -test	6,01	11,0	<0,001
После проведения III сеанса НИЛИ	До проведения I сеанса НИЛИ	Student's t -test	12,5	11,0	<0,001
Через 3 месяца наблюдения	До проведения I сеанса НИЛИ	Student's t -test	-0,618	11,0	0,112

Через 3 месяца при проведении контрольного осмотра у 12 пациентов группы исследования выявлено наличие зубных отложений в виде мягкого и твердого зубного налета в области верхней и нижней челюстей. Значение индекса гигиены полости рта ОНI-S составило $1,36 \pm 0,253$ (1,33; (1,17, 1,37)), что соответствовало среднему уровню значимости и удовлетворительной оценке индивидуальной гигиены полости рта [177]. Значение $1,36 \pm 0,253$ было ниже данного показателя, установленного нами в день начала наблюдения за детьми с СД 1 типа, но статистической значимости эта разница не достигла ($p = 0,052$). Улучшение качества проведения индивидуальной гигиены полости рта, возможно, связано с повышением мотивации детей к поддержанию здоровья полости рта и нашим обучением пациентов правилам применения основных и дополнительных средств индивидуальной гигиены полости рта.

Через 3 месяца после курса лазерной терапии показатель микроциркуляции (M) составил $25,4 \pm 0,977$ пф. ед. (Таблица 30). Среднее значение показателя

микроциркуляции (M) через 3 месяца было на 0,3 пф.ед. меньше при сравнении с данным показателем, установленным по данным ЛДФ до проведения I сеанса курса лазерной терапии, но выявленная разница не достигла статистической значимости ($p=0,112$) (Таблица 29).

Таблица 30 – Показатели базального микрососудистого кровотока десны у пациентов сМКБ-10 E10 «Инсулинозависимый сахарный диабет», находящихся на режиме базис-болюсного введения инсулина и контроля уровня глюкозы датчиком НМГ в крови через 3 месяца после проведения курса низкоинтенсивной лазерной терапии

Показатель базального кровотока	$M \pm SD$ Me (Q_1 ; Q_3)
Показатель микроциркуляции (M), пф.ед.	$25,4 \pm 0,977$ 25,6 (24,4; 26,0)
Величина изменчивости показателя микроциркуляции (σ), пф.ед.	$2,29 \pm 0,328$ 2,23 (2,01; 2,50)
Коэффициент вариации (K_v), %	$9,01 \pm 1,210$ 8,76 (8,13; 10,02)

Снижение значения показателя микроциркуляции (M) через 3 месяца наблюдения может быть связано с формированием за данный период зубных отложений, что обуславливает воспаление в области слизистой оболочки десны и появление признаков нарушения микроциркуляции в тканях пародонта.

Данный факт позволил рекомендовать пациентам плановое проведение процедуры удаления зубных отложений и повторение курса лазерной терапии в качестве физиотерапевтического метода местной противовоспалительной терапии гингивита через три месяца [162, 182].

Разработанная нами методика лазерной терапии – 3 сеанса по 1 минуте в области зубов, имеющих признаки воспаления десны – обоснована результатами функционального исследования – ЛДФ.

Воздействие лазерным излучением только в зонах с признаками воспаления десны исключает избыточную нагрузку на здоровые ткани, не увеличивает суммарную дозу лазерной энергии и запускает процесс улучшения микроциркуляции в целевой области. Предупреждение формирования микроциркуляторной ангиопатии в области тканей пародонта является приоритетной задачей при поддержании стоматологического здоровья у детей с МКБ-10 E10 «Инсулинозависимый сахарный диабет», находящихся на режиме базис-болюсного введения инсулина и контроля уровня глюкозы датчиком НМГ в крови.

Курс физиотерапевтических процедур предполагает утренние часы и световое время суток, 3 посещения врача-стоматолога детского последовательно в течение трех дней не обременительны для родителей или доверенных лиц. Для предупреждения пропусков учебных занятий контрольные осмотры и курс лазерной терапии целесообразно назначать в дни школьных каникул.

6.2 Программа принятия врачебных решений для детей с сахарным диабетом 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы

Проведенный корреляционный анализ позволил выделить диагностически значимые показатели, которые легли в основу модели контроля уровня глюкозы в крови на стоматологическое здоровье (Рисунок 45). На схеме отображены ключевые факторы, сопровождающие процессы развития хронического воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с СД 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы в крови. Ведущая роль в данной схеме принадлежит нарушению баланса между факторами микробной агрессии и иммунным ответом, воздействующих на ткани пародонтального комплекса, что ведет к торможению активности ангиогенеза, дефицитом кровотока и последующей его ишемической, структурной и функциональной перестройкой [136]. Понимание взаимосвязи патогенеза СД 1 типа и воспалительных

заболеваний пародонта может помочь лучше объяснить взаимное влияние эндокринных, метаболических и воспалительных заболеваний, создать теоретическую основу для нового системного комплексного лечения и способствовать межпрофессиональному сотрудничеству эндокринологов и детских стоматологов (Рисунок 45).

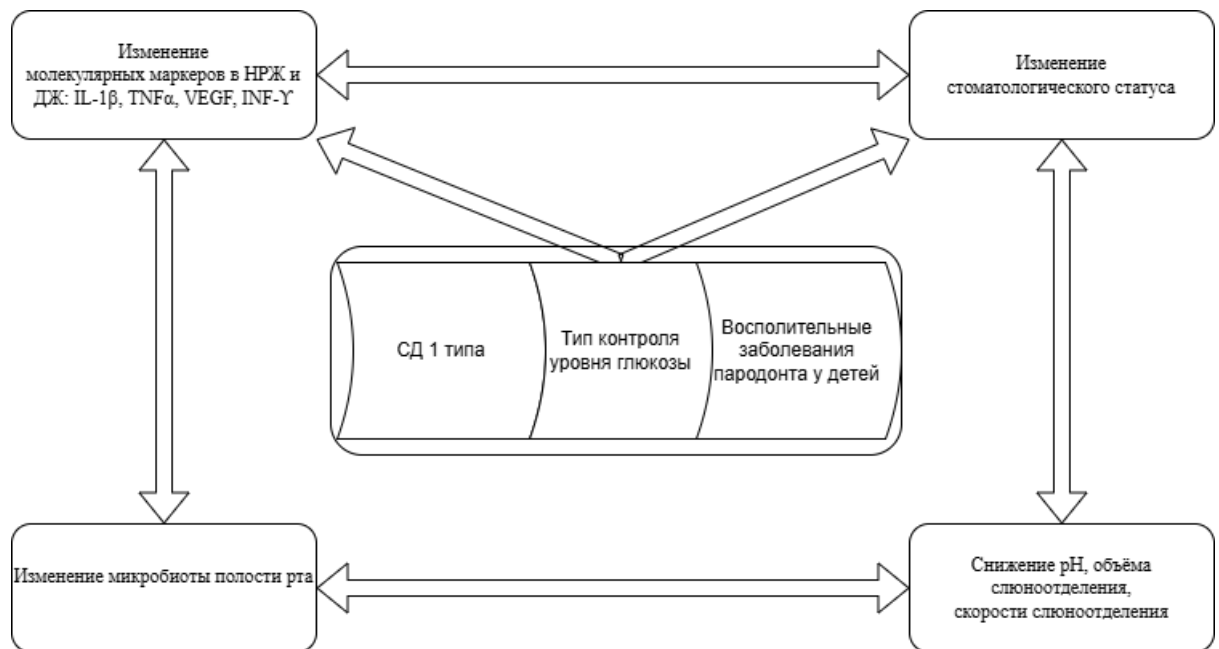


Рисунок 45 – Модель влияния контроля уровня глюкозы у детей с СД 1 типа на стоматологическое здоровье

На основе результатов корреляционного анализа у групп детей с СД 1 типа (СМКГ, НМГ и НПИИ, НМГ), ROC-анализа для определения диагностической значимости провоспалительных цитокинов, модели влияния контроля уровня глюкозы у детей с СД 1 типа и результатов протокола влияния лазерного излучения с длиной волны 635 nm была разработана программа ЭВМ для принятия врачебных решений.

Для каждой группы пациентов с СД 1 типа установлены пороговые значения для оценки провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α в ДЖ. Оценку уровня провоспалительных маркеров целесообразно проводить именно в десневой жидкости (ДЖ), поскольку по результатам корреляционного анализа именно в

данной биологической среде были выявлены достоверные взаимосвязи с клинико-стоматологическими параметрами в группах пациентов с СД 1 типа. Согласно проведенному ROC- анализу IL-1 β имеет высокую чувствительность и специфичность в ДЖ при анализе воспалительных заболеваний пародонта в данной выборке пациентов. TNF- α имеет неплохую чувствительность и специфичность в комбинации.

Для группы пациентов с СМКГ, программа присваивает 1 балл, что интерпретируется, как повышение значения уровня провоспалительного цитокина TNF- α от 2,83 пг/мл. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,890 [95% ДИ 0,808–0,972]. Чувствительность при данном пороговом значении достигала 71,1%, а специфичность – 95,2%.

Для IL-1 β от 24,15 пг/мл. Значение AUC составило 0,999 [95% ДИ 0,996–1,000]. При данном уровне отсечения чувствительность достигала 97,8%, а специфичность – 100,0% (Рисунок 46). В пациентов с СМКГ приоритетно оценивать именно десневой индекс GI, для клинической оценки степени воспаления тканей десны.

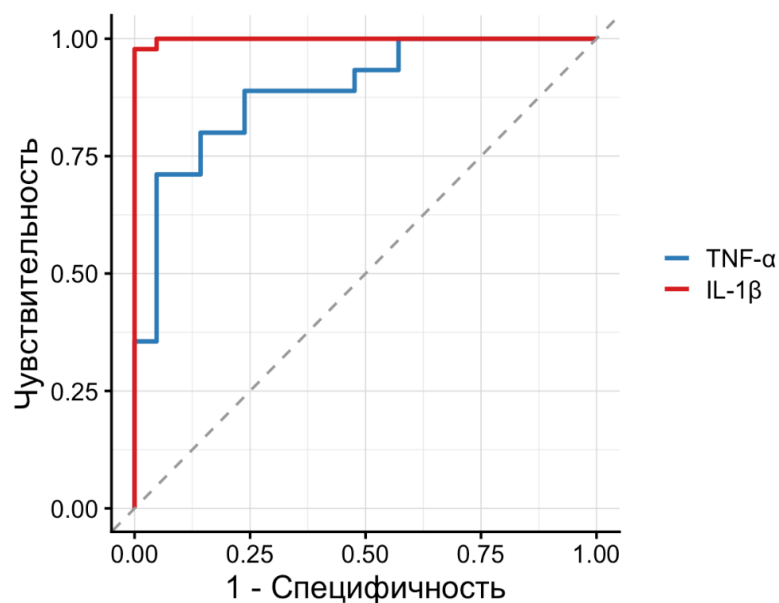


Рисунок 46 – ROC-кривые оценки диагностической способности уровней TNF- α и IL-1 β в ДЖ у детей с СД 1 типа с СМКГ

Для группы пациентов с НМГ и базис-болюсным введением инсулина, программа присваивает 1 балл при значении TNF- α от 2,62 пг/мл, данный пороговый показатель обеспечивал чувствительность 81,8% и специфичность 85,7%. Значение AUC для TNF- α составило 0,892 [95% ДИ 0,798–0,985]. Для IL-1 β значение составило – 24,15 пг/мл, чувствительность 95,5%, специфичность – 100,0%. AUC для IL-1 β достигала 0,972 [95% ДИ 0,916–1,000] (Рисунок 47). Для клинической оценки воспаления в тканях пародонта в данной группе пациентов приоритетно оценивать десневой индекс РМА.

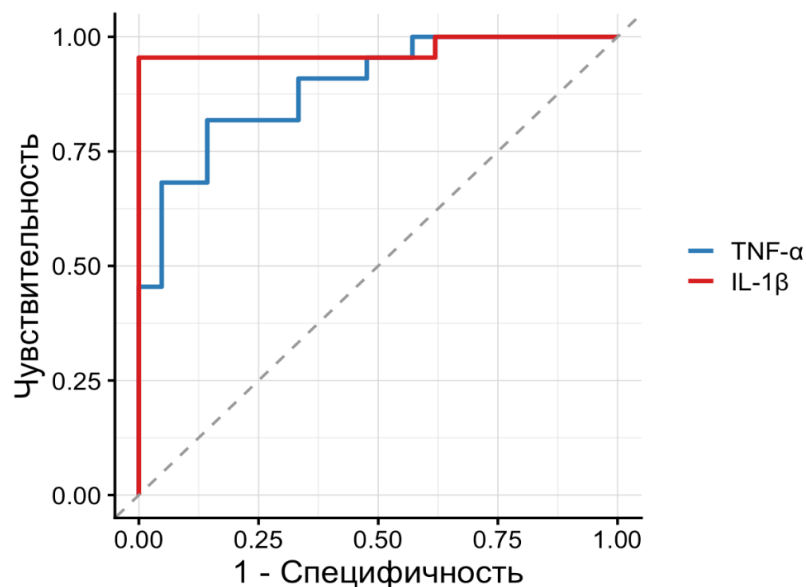


Рисунок 47 – ROC-кривые оценки диагностической способности уровней TNF- α и IL-1 β в ДЖ у детей с СД 1 типа с НМГ

Для группы пациентов с НМГ и НППИИ программа присваивает 1 балл для значения TNF- α от 2,51 пг/мл, при данном уровне отсечения чувствительность метода достигала 72,7%, а специфичность – 76,2%. AUC составила 0,805 [95% ДИ 0,674–0,936]. Для IL-1 β пороговый показатель составляет – 27,65 пг/мл, чувствительность 95,5%, специфичность – 100,0%. Значение AUC для данного маркера достигало 0,997 [95% ДИ 0,989–1,000] (Рисунок 48).

В данной группе пациентов приоритетно оценивать десневой индекс РМА для клинической оценки степени воспаления тканей десны.

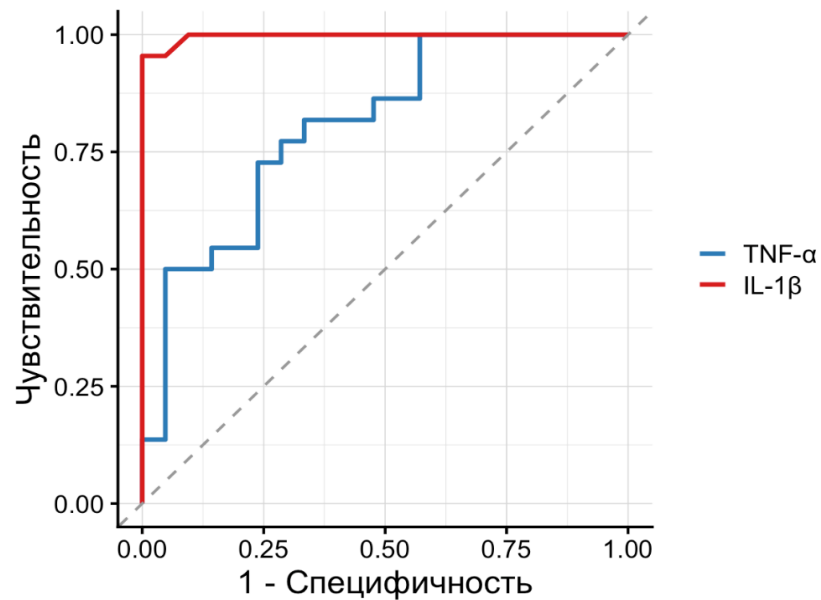


Рисунок 48 – ROC-кривые оценки диагностической способности уровней TNF-α и IL-1β в ДЖ у детей с СД 1 типа с НМГ и НПИИ

При составлении плана профилактики и лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта у детей с СД 1 типа с разными методами контроля уровня глюкозы в крови программа анализирует интегральный показатель (сумму баллов) (Рисунок 49).

В основу расчета данного показателя положены следующие критерии:

- Уровень провоспалительного цитокина IL-1β в ДЖ.
- Уровень провоспалительного цитокина TNF-α в ДЖ.
- Положительный титр группы пародонтопатогенных бактерий, выявленный ПЦР методом, обладающих наибольшей агрессивной активностью к тканям пародонта (Socransky S. et al., 1998): 1) *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* - «красный» комплекс 2) *Porphyromonas Endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* - «оранжевый» комплекс, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* - «зеленый» комплекс.
- Значение десневого индекса РМА.
- Значение десневого индекса GI.
- Уровень pH.
- Скорость слюноотделения.

Схема программы ЭВМ представлена на рисунке 46. В зависимости от полученных баллов, был предложен протокол профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа.

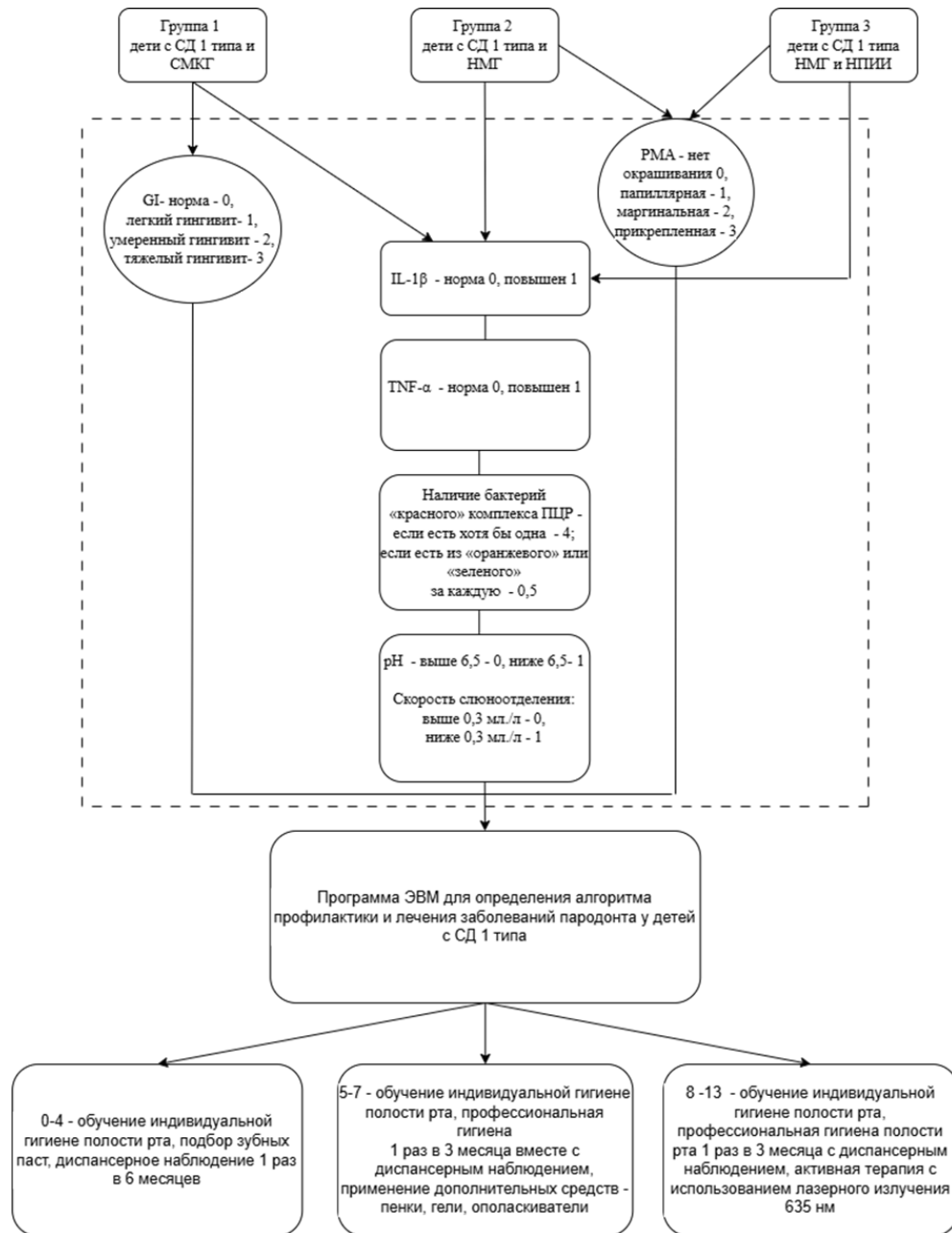


Рисунок 49 – Схема программы ЭВМ для принятия врачебных решений

Проведение диспансерного наблюдения 1 раз в 3 месяца и профессиональная гигиена полости рта рекомендуются на основании полученных результатов, свидетельствующих об ухудшении гигиенического состояния полости рта и замедлении кровотока по данным ЛДФ спустя 3 месяца после воздействия НИЛТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основой для представляемого исследования стал Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом» в России, запущенный для исполнения поручения президента Российской Федерации В.В. Путина от 26.04.2022 №Пр-740 [20]. Его реализация, начавшаяся в 2023 году, затрагивает более миллиона детей и подростков, страдающих СД 1 типа. Сахарный диабет 1 типа - хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся деструкцией β -клеток поджелудочной железы [4, 9, 12]. В основе развития и прогрессирования осложнений данного заболевания лежит дисгликемия [183]. Для всех пациентов с СД 1 типа целевыми значениями показателей гликемического контроля является уровень $HbA_{1c} < 7\%$ [1, 184]. Связь между СД 1 типа и состоянием полости рта очевидна. СД 1 типа влияет на здоровье полости рта по целому ряду факторов, в том числе из-за снижения объема и скорости слюноотделения, подавления иммунитета и воспалительного действия конечных продуктов гликилирования [185, 186]. Своевременное лечение воспалительных заболеваний пародонта и поддержание целевых значений гликированного гемоглобина имеют решающее значение для улучшения общего состояния полости рта и организма в целом у пациентов с СД 1 типа.

В связи с этим целью исследования являлось патогенетическое обоснование программы принятия врачебных решений для детей с сахарным диабетом 1 типа на основании комплексной оценки стоматологического статуса, молекулярной диагностики, а также методов математического моделирования.

В рамках данной работы были проведены клинико-лабораторные исследования, целью которых являлась разработка программы принятия врачебных решений. В исследовании приняли участие 177 детей в возрасте от 13 до 17 лет, из которых 137 детей с СД 1 типа. В зависимости от метода контроля уровня глюкозы дети с СД 1 типа были разделены на 3 группы: 1 группа ($n=30$) – находящиеся на режиме базис-болюсного введения инсулина и контроля глюкозы с помощью глюкометра; 2 группа ($n=72$) – находящихся на режиме базис-

болюсного введения инсулина в сочетании с системой НМГ; 3 группа (n=35) – находящихся на терапии с НМГ в сочетании с НППИИ; 4 (группа сравнения) (n=40) – дети без общесоматических заболеваний. Детям с СД 1 типа диагноз был верифицирован детскими-эндокринологами по данным лабораторных показателей.

Проведенное исследование показало, что физический компонент РН у детей с СД 1 типа достигает среднего уровня качество жизни – 53 (50; 57) балла, в то время как психический компонент качество жизни снижен – 50 (43,5; 52) баллов, что соответствует интерпретации ниже среднего. При ответе на опросник по ВОЗ (2013): пациенты с СД1 типа всех групп характеризуют состояние своих зубов и десен, чаще как удовлетворительное (29,6%, 22,2%) или хорошее (46, 3%, 38,9%), чем отличное (1,9%, 13%) и очень хорошее (7,4%, 3%). Также ответы на данные вопросы показали прямую корреляцию с физическим компонентом качество жизни пациентов ($r=+0,528$, $p<0,001$) и ($r=+0,396$, $p=0,004$). Выявлено, что посещение детского врача-стоматолога носит нерегулярный характер: в большинстве случаев частота визитов составляет один раз в год (22,2%), однако существует группа пациентов (18,5 % и 3,7%), которые не посещали врача стоматолога в течение последнего года или нет делали это никогда. Среди причин визита к врачу-стоматологу 59,5% респондентов указали проведение профилактического осмотра. 26,2% посещений были связаны с началом или продолжением лечения и 14,3% визитов были вызваны болью или проблемами с зубами или деснами. Самый низкий уровень физического компонента качества жизни (43,5 (40,5; 51) балла) отмечен в группе детей, обращения которых были связаны с болью или проблемами с зубами, деснами, полостью рта для первичного приема. Данный показатель статистически значимо отличался от такового у пациентов, обратившихся с целью продолжения лечения ($p=0,007$) или с целью профилактического осмотра ($p=0,022$). Уровень физического компонента в данных группах составлял 55 (49; 58) баллов и 53 (51,5; 56,5) балла соответственно ($p>0,05$). Таким образом, целенаправленное повышение стоматологического здоровья у детей с СД 1 типа и увеличение частоты визитов к детскому врачу-

стоматологу могут рассматриваться, как факторы, положительно влияющие на физическую составляющую качества жизни этой группы пациентов.

У всех детей с СД 1 типа установлен диагноз K05.1 «Хронический гингивит». В группе пациентов с СМКГ исследуемые параметры соответствовали следующим значениям: индекс КПУ составил 5,5 (4; 12) ед. – высокий уровень интенсивности кариеса; индекс ОНІ-S – 1,50 (1,30; 2,05), что соответствует удовлетворительной гигиене полости рта; индекс РМА – 35,0% (30,0%; 48,8%) – средняя степень воспаления десны; SBI – 1,70 (1,42; 1,80); GI – 0,78 (0,33; 1,00) балла; индекс СРІ – 2 (1; 3) балла. У группы пациентов с НМГ и базис-болюсным введением инсулина получены следующие результаты индексов: КПУ – 5 (4; 8,5) ед. – средний уровень интенсивности кариеса; ОНІ-S – 1,70 (1,00; 2,32), что соответствует неудовлетворительной гигиене полости рта; индекс РМА – 33,1% (23,6%; 51,0%); SBI – 0,33 (0,16; 0,83); GI – 0,69 (0,33; 1,00), СРІ – 2 (1; 3) балла. В группе пациентов с НМГ и НПІІІ установлены следующие значения: индекса КПУ – 5 (4; 8,5) ед.; индекса ОНІ-S – 1,33 (0,83; 2,08) балла, что соответствует удовлетворительной гигиене полости рта; индекса РМА – 24,0% (21,0%; 44,0%); SBI – 0,33 (0,33; 0,66); GI – 0,83 (0,50; 1,00) балла, СРІ – 2 (1; 3) балла. Следовательно, показатель интенсивности кариеса зубов у детей разных групп был практически одинаковым, уровень гигиены был хуже у детей группы с датчиком НМГ и базис-болюсным введением инсулина, уровень воспаления и кровоточивость десны выше – в группах СМКГ и НМГ, что свидетельствует о взаимосвязи развития воспалительных явлений в тканях пародонта со способом контроля уровня глюкозы в крови.

При оценке качественных и количественных показателей ротовой жидкости всем пациентам с СД 1 типа исследуемых групп был установлен диагноз K11.7.1 «Гипосаливация». В норме скорость нестимулированного слюноотделения составляет 0,3 - 0,4 мл/мин в покое [180]. В группе с СМКГ объем слюноотделения соответствовал 0,8 (0,5; 1,2) мл; скорость слюноотделения – 0,16 (0,10; 0,24) мл/мин; клинический индекс CODS - 5 (4; 5) баллов; XI – 17 (16; 19), pH – 5,9 (5,8; 6,2). В группе пациентов с НМГ объем слюноотделения составил 0,7 (0,4; 0,9) мл;

скорость слюноотделения – 0,14 (0,08; 0,18) мл/мин; клинический индекс CODS – 4 (4; 5); XI -15(13; 16); pH – 6,2 (5,8; 6,4). У детей с НПИИ и НМГ установлено, что объем слюноотделения составил 0,8 (0,4; 0,9) мл; скорость слюноотделения – 0,16 (0,08; 0,18) мл/мин; клинический индекс CODS - 4 (4; 5); XI – 16 (13; 16); pH – 6,4 (6,0; 6,4).

Результаты исследования стоматологического статуса в группах с разными методами контроля уровня глюкозы в крови при оптимальном уровне гликемического контроля свидетельствуют о наличии воспаления в тканях пародонта, развитии ксеростомического синдрома и изменения pH в кислую сторону у всех пациентов. Наиболее высокий показатель индекса воспаления тканей десны зарегистрирован у детей с самоконтролем уровня глюкозы, а наименьший в группе с использованием помпы и непрерывным мониторингом уровня глюкозы. При оценке проявлений ксеростомического синдрома выявлено, что наиболее тяжелые осложнения наблюдались у пациентов с непрерывным мониторингом глюкозы и базис-болюсным введением инсулина, наименее тяжелые – у детей, использующих помпу и непрерывный мониторинг уровня глюкозы.

Согласно данным литературы, основные пародонтопатогены классифицируются по S. Socransky et al. [111], но помимо этого есть группы пародонтопатогенных видов бактерий, которые не входят в стандартную шкалу, но также могут сопровождать воспалительные заболевания пародонта [69, 103, 187]. Оценка микробиологического состава нестимулированной ротовой жидкости у детей с датчиком НМГ позволила выявить повышение численности бактерий, участвующих в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта таких, как виды родов *Actinomyces spp*, *Clostridium spp*, *Fusobacterium spp*, вида *Staphylococcus aureus*. В то же время наблюдалось снижение количества ряда возбудителей относительно диапазона нормы: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium propionicum*, *Eggerthella lenta*. Полученные данные указывают на дисбиоз микробиоты, повышение патогенных и условно-патогенных видов бактерий, снижение нормофлоры, что провоцирует воспалительный процесс в полости рта. При проведении анализа ПЦР на пародонтопатогенные виды бактерий у пациентов с

НМГ установлено наличие пародонтопатогенных видов бактерий в содержимом зубодесневой борозды по классификации S. Socransky et al.: у 60,6% пациентов выявлен вид *Fusobacterium nucleatum*, у 57,6% детей вид *Tannerella forsythia*, у 51,5% вид *Porphyromonas endodontalis*. В меньшей степени были выявлены бактерии видов *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* (33,3%, 21,2% и 12,1%) соответственно.

Таким образом, у группы пациентов с СД 1 типа был выявлен дисбиоз микробиоты полости рта, наличие пародонтопатогенных видов бактерии по классификации S. Socransky et al.

В результате анализа биомаркеров в НРЖ установлено повышение провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , INF- γ в группе СМКГ – 9,40 (7,30; 10,50) пг/мл, 83,6 (73,0; 100,3) пг/мл, 6,70 (5,67; 9,68) пг/мл соответственно. В группе НМГ также уровень TNF- α , IL-1 β , INF- γ был повышен – 5,15 (4,10; 6,10) пг/мл, 49,9 (41,9; 77,1) пг/мл, 8,11 (6,93; 10,11) пг/мл по сравнению с группой детей без общесоматических заболеваний. У пациентов с НМГ и НПИИ уровень провоспалительных цитокинов был повышен при сопоставлении с группой сравнения. На фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов наблюдалось снижение активности VEGF фактора у детей группы СМКГ – 1210 (955; 1550) пг/мл и группы с НМГ – 1480 (1212,5; 1661) пг/мл, в сравнении с группой НМГ и НПИИ – 3390 (3025; 4473) пг/мл. При сравнительном анализе биомаркеров в ДЖ прослеживается аналогичная тенденция: в 1 и 2 группе повышен уровень провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β и понижен уровень VEGF фактора.

Изменение уровня биомаркеров в изучаемых биологических средах оказало непосредственное влияние на состояние тканей десны, что нашло объективное подтверждение в результатах морфологического исследования. В биоптатах десны всех групп исследования выявлены изменения, свидетельствующие о нарушении процессов ангиогенеза, регенерации тканей и наличии диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Степень тяжести изменений зависит от принадлежности к группе исследования. Полученные результаты свидетельствуют

о нарушении на уровне иммунно-эпителиальной защиты полости рта, при этом прогрессирующий воспалительный процесс оказывает повреждающее действие на эндотелиальную выстилку микрососудов, что приводит к расстройству микроциркуляции, гипоксии и трофическим нарушениям в тканях пародонта, усугубляя дегенеративные изменения соединительной ткани.

Это обстоятельство подчеркивает значимость системных патофизиологических механизмов – дисрегуляции цитокинового профиля, снижения ангиогенеза – в инициации и прогрессировании воспалительного процесса, что отличает данную категорию пациентов от лиц без эндокринной патологии.

Для установления диагностически значимых показателей, ассоциированных с риском развития воспалительных процессов в тканях пародонта, был проведен корреляционный и ROC-анализ.

При изучении корреляционных взаимосвязей между клинικο-стоматологическими показателями и данными молекулярных маркеров установлен ряд значимых связей. Так, в группе пациентов с СМКГ повышенный уровень провоспалительного цитокина IL-1 β положительно коррелировал с более выраженным воспалением десны по индексу GI. В НРЖ обнаружена прямая корреляционная связь средней силы между провоспалительным цитокином TNF- α и индексом CPI.

В группе пациентов с НМГ в десневой жидкости выявлена положительная связь средней силы между индексом РМА, оценивающим степень воспаления десны, и биомаркером TNF- α . Также значение биомаркера TNF- α статистически значимо положительно коррелировало с индексами SBI ($r=+0,258$, $p=0,029$) и GI ($r=+0,291$, $p=0,013$). В десневой жидкости была выявлена отрицательная обратная связь между IL-1 β и скоростью слюноотделения. В НРЖ уровень TNF- α имел статистически значимую положительную связь со значением индекса гигиены ОНI-S ($r=+0,255$, $p=0,031$).

В группе НМГ и НПИИ уровень провоспалительного цитокина TNF- α в десневой жидкости значимо коррелировал со значением индекса гигиены ОНI-S

(положительная связь средней силы $r=+0,328$, $p=0,026$) и с индексом CPI (слабая положительная связь $r=+0,295$, $p=0,046$) [175]. В НРЖ среди исследованных показателей установлены положительные связи средней силы между уровнем TNF- α и индексами SBI ($r=+0,310$, $p=0,036$) и CPI ($r=+0,308$, $p=0,037$). Наряду с этим наблюдалась статистически значимая отрицательная связь средней силы со скоростью слюноотделения ($r=-0,439$, $p=0,002$). В десневой жидкости детей данной группы установлена корреляция средней силы между уровнем IL-1 β и интенсивностью воспаления десны по индексу РМА ($r=+0,463$, $p=0,001$).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что во всех обследованных группах диагностически значимыми биомаркерами воспалительного процесса являются фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин-1 бета (IL-1 β).

В ходе проведения корреляционного анализа между клинικο-стоматологическими параметрами и фактором роста эндотелия сосудов установлено, что в нестимулированной ротовой жидкости в группе СМКГ была выявлена статистически значимая прямая связь средней силы уровня VEGF с индексом CPI ($r=+0,379$, $p=0,010$) и значимая отрицательная связь средней силы с индексом гигиены ОНI-S ($r=-0,314$, $p=0,007$). В группе пациентов с НМГ и НПИИ в ротовой жидкости была выявлена отрицательная связь фактора роста эндотелия сосудов с индексом РМА ($r=-0,488$, $p=0,001$). В группе НМГ значимая связь фактора VEGF прослеживалась только в десневой жидкости со скоростью слюноотделения ($r=+0,305$, $p=0,009$). При объединении всех групп пациентов с СД 1 значение фактора роста эндотелия сосудов в нестимулированной ротовой жидкости коррелировало в виде отрицательных связей с индексами SBI, РМА, XI.

На основании данных, полученных при проведении ROC-анализа, сделано заключение, что в десневой жидкости наибольшей чувствительностью и специфичностью к развитию воспалительных заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа обладают биомаркеры TNF- α и IL-1 β . Указанные цитокины демонстрируют устойчивые корреляционные взаимосвязи с клиническими индексами в обеих исследуемых биологических средах – ДЖ и НРЖ, что подтверждает их ключевую

роль в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта у данной категории пациентов. Кроме того, выявленные закономерности позволяют рассматривать TNF- α и IL-1 β не только в качестве маркеров локального воспаления, но и как индикаторы функционального состояния слюнных желез. Установлено, что уровень данных цитокинов в НРЖ коррелирует с продукцией слюны и выраженностью ксеростомического синдрома, который является характерным коморбидным состоянием при СД 1 типа. Данный факт имеет важное клиническое значение, поскольку нарушение саливации (гипосаливация) создает условия для снижения неспецифической резистентности полости рта, изменения микробиоценоза и прогрессирования воспалительных изменений в тканях пародонта.

Несмотря на оптимальный гликемический контроль у обследованных пациентов с СД 1 типа, данные лабораторных исследований позволили констатировать наличие хронического воспаления в тканях пародонта и снижение VEGF фактора в обеих диагностических жидкостях у групп с СМКГ и НМГ, вследствие чего нами был предложен курс поддерживающих здоровье лечебных мероприятий – курс лазерной терапии.

Курс лазерной терапии состоял из трех сеансов по 1 минуте в области каждого зуба с признаками воспаления десны. Процедуру проводили в течение трех дней после плановой профессиональной гигиены полости рта и курса реминерализующей терапии. Эффективность курса лазерной терапии оценивали по данным ЛДФ.

После проведения I сеанса НИЛТ отмечено статистически значимое увеличение показателя микроциркуляции крови - в среднем на 1,2 перфузионных единицы ($p < 0,001$). Последующие два сеанса также способствовали увеличению показателя микроциркуляции крови в сосудах десны.

Через 3 месяца после проведения курса лазерной терапии показатель микроциркуляции крови в десне был сопоставим с первичным значением. Данный факт позволил нам обосновать сроки проведения контрольных осмотров и повторных курсов лазерной терапии 1 раз в 3 месяца, предпочтительно в дни

школьных каникул. Курс лазерной терапии необходимо проводить до достижения длительной ремиссии.

Завершающим этапом настоящей работы стала разработка программы принятия врачебных решений, основу которой представляет модель влияния контроля уровня глюкозы в крови у детей с сахарным диабетом 1 типа, включающая в себя следующие диагностически значимые показатели для оценки риска развития воспалительных заболеваний пародонта: повышение стоматологического индекса РМА и GI (значение индекса РМА выше 24%, значение индекса GI выше 0,69 баллов), изменение качественных и количественных показателей НРЖ (скорости и объема слюноотделения, показателя pH), наличие пародонтопатогенной микробиоты, повышение уровня молекулярных маркеров до пороговых значений в ДЖ: TNF- α , IL-1 β . Подсчет баллов за каждый диагностически значимый показатель позволяет получить итоговую сумму, определяющую дальнейшую тактику профилактических и лечебных мероприятий. Группа пациентов с СД 1 типа, набравшая в данной программе принятия врачебных решений 8-13 баллов, нуждается в регулярном мониторинге поддержания здоровья тканей пародонта и проведения дополнительного лечения с помощью НИЛИ.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что применение современных систем контроля уровня глюкозы в крови - НПИИ и НМГ, способствует улучшению стоматологического здоровья и снижает риск развития воспалительных заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа. Своевременная профилактика и лечение тканей пародонта и поддержание оптимального гликемического контроля имеют решающее значение для улучшения общего состояния полости рта и организма в целом у детей с сахарным диабетом 1 типа.

В результате выполнения всех задач исследования:

- установлены особенности стоматологического статуса пациентов с СД1 типа в зависимости от метода контроля уровня глюкозы в крови;
- проведен комплексный анализ показателей молекулярных маркеров в НРЖ И ДЖ и установлены диагностически значимые показатели и их пороговые

значения для групп пациентов (СМКГ, НМГ, НМГ и НПИИ), ассоциированные с риском развития воспалительных заболеваний пародонта;

– апробирован и оценен протокол профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа методом ЛДФ;

– разработана и внедрена в клиническую практику программа ЭВМ для принятия врачебных решений.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у детей с СД 1 типа на фоне достижения целевых показателей гликемии физический компонент качества жизни достигает среднего уровня – 53 (50; 57) балла, тогда как психический компонент ниже среднего – 50 (43,5; 52). Выявлена прямая корреляционная связь между состоянием полости рта и физическим компонентом ($r=+0,396$, $p=0,004$). Наиболее низкий показатель физического компонента – 43,5 (40,5; 51) – зафиксирован у пациентов, которые не посещают регулярные профилактические осмотры и обращаются только при появлении боли или других проблем в полости рта.

2. При оценке стоматологического статуса детей с СД 1 типа в зависимости от способа контроля глюкозы установлено: значение индекса ОНІ-S колебалось от 1,33 до 1,70 баллов, что соответствует удовлетворительной и неудовлетворительной гигиене полости рта, интенсивность кариеса (индекс КПУ) – от 4 ед. до 5,5 ед., что сопоставимо с показателями детей без общесоматических заболеваний. Зафиксировано снижение объема и скорости слюноотделения в 3,5 раза относительно группы сравнения ($p<0,001$), а также сдвиг pH в кислую сторону: 5,9 - с СМКГ; 6,2 - с НМГ; 6,4 – с НМГ и НПИИ. У всех пациентов диагностирован хронический гингивит легкой и средней степени тяжести: медианное значение индекса РМА составило 35% в группе с СМКГ, 33,1% с НМГ, 24% с НМГ и НПИИ. В каждой из трех групп дети имели не менее 2 пораженных секстантов согласно индексу СРІ, что вдвое выше, чем в группе без общесоматических заболеваний ($p<0,001$).

3. Для состава микробиоты содержимого зубодесневой борозды у детей с СД 1 типа и НМГ на фоне достижения целевых показателей гликемии характерен сдвиг или «патогенный потенциал», обусловленный преобладанием пародонтопатогенных видов бактерий: *Porphyromonas endodontalis* (51,5%), *Porphyromonas gingivalis* (21,2%), *Treponema denticola* (33,3%), *Prevotella intermedia* (12,1%), *Fusobacterium nucleatum* (60,6%), *Tannerella forsythia* (57,6%), статистически значимом повышении видов рода *Clostridium* spp, *Actinomyces* spp,

Fusobacterium spp, вида *Staphylococcus aureus*, сопровождающих воспалительные процессы в тканях пародонта.

4. У детей с СД 1 типа в зависимости от метода контроля уровня глюкозы в крови выявлены изменения молекулярного состава ротовой и десневой жидкости: отмечено повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , с наиболее выраженными изменениями в группе с СМКГ. Особое внимание у данной категории пациентов следует уделять показателю фактора роста эндотелия сосудов, уменьшение которого свидетельствует о снижении репаративных процессов. Установлено, что содержание VEGF в ротовой жидкости в группе с СМКГ и с НМГ составляет 1210 пг/мл и 1480 пг/мл соответственно, при сочетании НМГ и НПИИ наблюдается его увеличение (3390 пг/мл, $p < 0,001$). К диагностически значимым биомаркерам десневой жидкости, отражающим риск развития воспалительных процессов в тканях пародонта, относятся провоспалительные цитокины IL-1 β , TNF- α .

5. Протокол лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта для детей с СД 1 типа на фоне достижения целевых показателей гликемии, помимо профессиональной гигиены полости рта, заключается в осуществлении 3 сеансов воздействия лазерного излучения с длиной волны 635 nm по 1 минуте в области зубов, имеющих признаки воспаления. Влияние лазерного излучения в области десны оценивали методом ЛДФ для анализа микроциркуляции тканей: до проведения курса НИЛТ показатель базального кровотока составил $25,7 \pm 0,867$ пф. ед. после проведения первого сеанса - $26,9 \pm 1,23$ пф. ед., после 2 и 3 сеанса показатель составил $28,6 \pm 2,52$ пф. ед. и $29,0 \pm 1,72$ пф. ед. соответственно ($p < 0,001$), что доказывает эффективность предложенной нами методики.

6. Разработанная программа ЭВМ для принятия врачебных решений позволяет обеспечить реализацию персонифицированного подхода и облегчает выбор лечебно-профилактических стратегий у детей с СД 1 типа при условии достижения целевого диапазона уровня глюкозы в крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оказании стоматологической помощи детям с СД 1 типа следует использовать пациент-ориентированный подход, предусматривающий обязательное уточнение метода контроля уровня глюкозы в крови (самоконтроль уровня глюкозы в крови с помощью глюкометра, непрерывный мониторинг уровня глюкозы в крови, непрерывная подкожная инфузия инсулина), а также оценку результатов анализа уровня гликированного гемоглобина (целевой показатель HbA1c <7%).

2. При лечении воспалительных заболеваний пародонта у детей с СД 1 типа на фоне достижения целевых показателей гликемии целесообразно проводить протокол с использованием лазерного излучения с длиной волны 635 nm в количестве 3 сеансов по 1 минуте в области зубов, имеющих признаки воспаления, курсом 1 раз в 3 месяца.

3. При планировании профилактических и лечебных мероприятий у детей с СД 1 типа всех групп, достигших целевых показателей гликемии, целесообразно использовать программу ЭВМ для принятия врачебных решений, основанную на результатах следующих исследований: значений стоматологических индексов GI, РМА; присутствия в зубодесневой борозде пародонтопатогенных видов бактерий (ПЦР); скорости слюноотделения, показателя pH слюны, провоспалительного цитокинового профиля IL-1 β , TNF- α в десневой жидкости.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
АФК – активные формы кислорода
ГХ-МС – газовая хроматография - масс-спектрометрия
ДЖ – десневая жидкость
ИДС – индивидуальное добровольное согласие
ИФА – иммуноферментный анализ
КЖ – качество жизни
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение
НИЛТ – низкоинтенсивная лазеротерапия
НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы
НПИИ – непрерывная подкожная инфузия инсулина
НРЖ – нестимулированная ротовая жидкость
ОПТГ – ортопантограмма
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭ – плотность энергии
СД 1 – сахарный диабет 1 типа
СМКГ – самоконтроль гликемии
СОПР – слизистая оболочка полости рта
ЧП – частота пульса
BP – Bodily Pain
CODS – Clinical Oral Dryness Score
CPI – Community Periodontal Index
ECONIS – Early Childhood Oral Health Impact Scale
eNOS – эндотелиальная NO-синтаза
GH – General Health
GI – Gingival Index

GV – Glycemic Variability

HbA1c – гликированный гемоглобин

IL-1 β – интерлейкин-1 бета

IL-6 – интерлейкина-6

INF- γ – интерферон гамма

MH – Mental Health

NO – монооксид азота

OHI-S – Simplified Oral Hygiene Index

OHRQoL – Oral Health-Related Quality of Life

OR – отношение шансов

PF – Physical Functioning

PH – Physical Health

PI – индекс зубного налета

PMA – Papillary-Marginal-Attached

RE – Role-Emotional

RP – Role-Physical

SBI – Sulcus Bleeding Index

SF – Social Functioning

SF-36 – Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

TNF α – фактор некроза опухоли α , tumor necrosis factor α

VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста

VT – Vitality

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации: Сахарный диабет 1 типа у детей / Российская ассоциация эндокринологов ; разработчик: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». – Москва, 2025. – 50 с. – DOI: 10.14341/DM20256S. – Текст : электронный.
2. Diabetes Research and Clinical Practice Results from the International Diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0 / G. D. Ogle, F. Wang, A. Haynes [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2025. – Vol. 225. – Art. 112277.
3. Клинико-эпидемиологический анализ показателей сахарного диабета в Российской Федерации, статус 01.01.2026 г. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева [и др.] // Сахарный диабет. – 2026. – Т. 29. – № 2. – С. 104-136. – DOI: 10.14341/DM13485.
4. Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков г. Москвы. Данные Московского сегмента Федерального регистра больных сахарным диабетом 2015–2020 гг / Е.Е. Петряйкина, Д.Н. Лаптев, И.Г. Воронцова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – № 6. – С. 113-123.
5. Частота и характеристика осложнений и сопутствующих заболеваний у детей с сахарным диабетом 1 типа, заболевших в дошкольном возрасте / Д.Н. Лаптев, И.А. Еремина, Н.А. Гончарова, А.А. Федоринин // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28. – № 5. – С. 416-423. – DOI: 10.14341/DM13136.
6. Xerostomia and Salivary Dysfunction in Patients With Diabetes Mellitus. A Cross-Sectional Study / I. Sánchez Garrido, L. Ramírez, M. Muñoz Corcuera [et al.] // Journal of Oral Pathology and Medicine. – 2024. – Vol. 53. – № 10. – P. 622-636. – DOI: 10.1111/jop.13583.
7. Immunomodulatory effects of eubiotic and dysbiotic multi-species biofilms on oral keratinocytes / M. Blomqvist, M. B. Morch, B. Ghafouri [et al.] // BMC Oral Health. – 2026. – Vol. 26. – P. 203. – DOI: 10.1186/s12903-025-07576-w.

8. Salivary microbiota in children with and without type 1 diabetes mellitus: A one-year follow-up study / N. Yilmaz, U.K. Gürsoy, D. Belstrøm [et al.] // J Dent. – 2025. – Vol. 163. – Art. 106109. – DOI: 10.1016/j.jdent.2025.106109.
9. Ксеростомия при сахарном диабете (пилотное исследование) / Е.В. Кулецкая, Е.А. Тихомирова, Е.С. Слажнева, В.Г. Атрушкевич // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2022. – Т. 22. – № 4. – С. 282-290. – DOI: 10.33925/1683-3031-2022-22-4-282-290.
10. Alterations of oral microbiota and cytokines profile in children and young adults with type 1 diabetes / L. Aldegheri, E. Catamo, N. Zanotta [et al.] // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2025. – Vol. 16. – Art. 1629185. – DOI: 10.3389/fendo.2025.1629185.
11. Interaction of Oral Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus in Children: A Narrative Review / E.D. Maharsi, P.P. Sudarmono, D. Mukhtar, F. Fadilah // Eduvest – Journal of Universal Studies. – 2025. – Vol. 5. – № 5. – P. 6049-6061. – DOI: 10.59188/eduvest.v5i5.51180.
12. Динамика изменений клинко-функциональных параметров тканей пародонта при лечении хронического катарального гингивита у детей с сахарным диабетом 1-го типа / А.А. Гутник, С.Н. Ермольев, Л.П. Кисельникова, В.В. Алямовский // Детская стоматология. – 2025. – URL: <https://www.detstom.ru/jour/article/view/862/>.
13. Состояние пародонта и наличие пародонтогенных бактерий у детей с сахарным диабетом 1-го типа / А.И. Степанова, С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, Э.В. Кузнецова // Клиническая стоматология. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. 7-10.
14. Periodontal Disease in Type 1 Diabetes Mellitus: Influence of Pubertal Stage and Glycemic Control / P. Chakraborty, P. Mukhopadhyay, K. Bhattacharjee [et al.] // Endocrine Practice. – 2021. – Vol. 27. – № 8. – P. 765-768.
15. Early markers of periodontal disease and altered oral microbiota are associated with glycemic control in children with type 1 diabetes / E.D. Jensen, C.A. Selway, G. Allen [et al.] // Pediatric Diabetes. – 2021. – Vol. 22. – № 3. – P. 474-481. – DOI: 10.1111/pedi.13170.

16. Оценка влияния уровня компенсации сахарного диабета I типа на состояние полости рта у подростков на основании данных индексной оценки / В.С. Никитин, Р.С. Духанова, И.А. Кельмансон, И.Н. Антонова // Пародонтология. – 2023. – Т. 28. – № 4. – С. 403-409. – DOI: 10.33925/1683-3759-2023-815.
17. A Consensus Statement for Continuous Glucose Monitoring Metrics for Inpatient Clinical Trials / E. K. Spanakis, C. B. Cook, K. Kulasa [et al.] // Journal of Diabetes Science and Technology. – 2023. – Vol. 17. – № 6. – P. 1527-1552. – DOI: 10.1177/19322968231191104.
18. Применение Flash-мониторинга глюкозы у детей с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике / Д. Н. Лаптев, А. О. Емельянов, Е. А. Андрианова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 6. – С. 504-510. – DOI: 10.14341/DM12817.
19. Момыналиев, К. Т. Обзор современных датчиков для непрерывного мониторингирования уровня глюкозы / К. Т. Момыналиев, М. В. Прокопьев, И. В. Иванов // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 6. – С. 575-584. – DOI: 10.14341/DM13043.
20. Перечень поручений по итогам встречи с членами Общероссийской общественной организации «Деловая Россия» (утв. Президентом РФ 26 апреля 2022 г. № Пр-740). – URL: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/68298> (дата обращения: 05.08.2026).
21. Grasso, E. A. Type 1 Diabetes and Other Autoimmune Disorders in Children / E.A. Grasso, F. Chiarelli // Pediatric Diabetes. – 2024. – Vol. 2024. – Art. 5082064. – DOI: 10.1155/2024/5082064.
22. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 204-221. – DOI: 10.14341/DM12759.
23. Норрис, Дж. М. Сахарный диабет 1-го типа: причины возникновения в раннем возрасте и меняющаяся эпидемиология / Дж. М. Норрис, Р. К. Джонсон, Л. С. Стин

- // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2023. – Т. 11. – № 2. – С. 126-138. – DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00351-5.
24. Стоматологическое здоровье пациентов детского и подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа: обзор литературы / М. М. Щербакова, О. И. Адмакин, Н. С. Морозова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2024. – Т. 24. – № 1. – С. 85-95. – DOI: 10.33925/1683-3031-2024-687.
25. Аткинсон, М. А. Патогенная «симфония» при сахарном диабете 1 типа: нарушение иммунной системы, β -клеток и экзокринной поджелудочной железы / М. А. Аткинсон, Р. Г. Мирмира, Б. О. Роуп // Клеточный метаболизм. – 2023. – Т. 35. – № 8. – С. 1296-1314. – DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.018.
26. Глобальная заболеваемость, распространенность и смертность от сахарного диабета 1 типа в 2021 году с прогнозом до 2040 года: модельное исследование / Г. А. Грегори, Т. И. Г. Робинсон, С. Э. Линклейтер [и др.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2022. – Т. 10. – № 10. – С. 741-760. – DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2.
27. Протопопова, П.Н. Возрастные особенности сахарного диабета 1 типа у детей (обзор литературы) / П.Н. Протопопова, С.В. Стрюкова, В.Г. Сапожников // Вестник новых медицинских технологий. – 2026. – № 2. – С. 48-52. – DOI: 10.24412/1609-2163-2026-2-48-52.
28. Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа в мире: систематический обзор и метаанализ / М. Мобассери, М. Ширмохаммади, Т. Амири [и др.] // Health Promotion Perspectives. – 2022. – Т. 12. – № 2. – С. 98-115. – DOI: 10.34172/hpp.2022.12.
29. Глобальные оценки заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа у детей и подростков: результаты исследования «Атлас диабета» Международной диабетической федерации / Дж. Д. Огл, С. Джеймс, Т. Энгелл [и др.] // Исследования в области диабета и клинической практики. – 2022. – Т. 183. – С. 109083. – DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109083.
30. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на

- 01.01.2023 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 2. – С. 104-123.
31. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1-го типа у детей в Российской Федерации за 2014-2023 гг. / Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина, Е.Л. Шешко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70. – № 5. – С. 76-83. – DOI: 10.14341/probl13515.
32. Климонтов, В. В. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии у больных сахарным диабетом 1-го типа / В. В. Климонтов, Ю. Ф. Семенова, А. И. Корбут // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – № 4. – С. 347-357. – DOI: 10.14341/DM12888.
33. Predictors of the clinical severity of T1DM presentation at diagnosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) / K. Karavanaki, A. Korona, S. Karanasios, L. Kossiva // Hormones. – 2024. – Vol. 23. – № 3. – P. 395-405. – DOI: 10.1007/s42000-023-00518-7.
34. Woroncow, M. Single-cell RNA sequencing in studies of type 1 diabetes mellitus: modern state-of-the-art and technical peculiarities / M. Woroncow, V. I. Skvortsova // Frontiers in Endocrinology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1663728. – DOI: 10.3389/fendo.2025.1663728.
35. Протопопова, П.Н. Возрастные особенности сахарного диабета 1 типа у детей (обзор литературы) / П.Н. Протопопова, С.В. Стрюкова, В.Г. Сапожников // Вестник новых медицинских технологий. – 2026. – № 2. – С. 48-52. – DOI: 10.24412/1609-2163-2026-2-48-52.
36. João, P. Oral Health-Related Quality of Life, Behaviours and Oral Manifestations in a Paediatric Population with Type I Diabetes Mellitus: A Comparative Cross-Sectional Study / P. João, A.C. Canta, S. Mendes // Dent J (Basel). – 2025. – Vol. 13. – № 9. – P. 425. – DOI: 10.3390/dj13090425.
37. Влияние гипергликемии при сахарном диабете I типа у детей 7–12 лет на состояние тканей пародонта при остром пародонтите / С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, А.А. Богданова, А.И. Степанова // Клиническая стоматология. – 2024. – Т. 27. – № 3. – С. 14-19. – DOI: 10.37988/1811-153X_2024_3_14.

38. Сухопутова, Л.А. Влияние дистанционного мониторинга самоконтроля гликемии на углеводный обмен и качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Л.А. Сухопутова, О.О. Алиева, Л.И. Ибрагимова // Проблемы эндокринологии. – 2025. – Т. 71. – № 1. – С. 40-49. – DOI: 10.14341/probl13535. – URL: <https://doi.org/10.14341/probl13535>.
39. Клинические цели для интерпретации данных непрерывного мониторинга глюкозы: рекомендации Международного консенсуса по времени в целевом диапазоне / Т. Баттелино, Т. Данн, Р. М. Бергенстал [и др.] // Diabetes Care. – 2023. – Т. 46. – № 5. – С. 776-788. – DOI: 10.2337/dc23-0156.
40. Лаптев, Д.Н. Внедрение новых технологий инсулинотерапии и контроля гликемии в клинической практике в период 2016–2023 гг., и их влияние на достижение целевых показателей лечения у детей с сахарным диабетом 1 типа / Д.Н. Лаптев, Т.Т. Князева, О.Б. Безлепкина // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27. – № 5. – С. 461-467. – DOI: 10.14341/DM13129.
41. ДиМеглио, Л. А. Сахарный диабет 1-го типа / Л. А. ДиМеглио, К. Эванс-Молина, Р. А. Орам // The Lancet. – 2024. – Т. 403. – № 10438. – С. 2449-2462. – DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00642-5.
42. Elheeny, A.A.H. Oral health status and impact on the oral health-related quality of life of Egyptian children and early adolescents with type-1 diabetes: a case-control study / A.A.H. Elheeny // Clinical Oral Investigations. – 2020. – Vol. 24. – P. 4033-4042. – DOI: 10.1007/s00784-020-03273-w.
43. Oral health status and oral health-related quality of life among children with type 1 diabetes mellitus in the age group of 11–14 years in Delhi-NCR Region / S. Kulkarni, A. Khatri, R. Tyagi [et al.] // Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. – 2024. – Vol. 42. – № 3. – P. 176-183. – DOI: 10.4103/jisppd.jisppd_139_24.
44. Качество жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа и факторы, его определяющие / Д. Н. Лаптев, А. О. Емельянов, Ю. Г. Самойлова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 2. – С. 159-168. – DOI: 10.14341/DM12932.

45. Рехенберг, К. Тревожность у подростков с сахарным диабетом 1-го типа: систематический обзор / К. Рехенберг, Р. Уиттемор, М. Грей // *Journal of Pediatric Nursing*. – 2022. – Т. 64. – С. 64-71. – DOI: 10.1016/j.pedn.2022.01.007.
46. Качество жизни детей с сахарным диабетом 1-го типа: систематический обзор и метаанализ / А. М. Ньивестег, Ф. Пауэр, Р. ван дер Камп [и др.] // *Current Diabetes Reviews*. – 2022. – Т. 18. – № 6. – С. 1000-1010.
47. Ломинадзе, Т. О. Качество жизни и психоэмоциональное состояние детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа / Т. О. Ломинадзе, Е. В. Титова, Н. Ю. Филина // *Российский педиатрический журнал*. – 2023. – Т. 26. – № 3. – С. 182-189. – DOI: 10.18821/1560-9561-2023-26-3-182-189.
48. Взаимосвязь между стоматологическим и общим качеством жизни, связанным со здоровьем, у взрослых: обновленный систематический обзор и мета-анализ с включением физического и психического компонентов здоровья / Д. Р. Паулсон, М. Т. Джон, Н. Тейс-Махон [и др.] // *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. – 2026. – Т. 26. – № 3. – DOI: 10.1016/j.jebdp.2026.102276.
49. João, P. Oral Health-Related Quality of Life, Behaviours and Oral Manifestations in a Paediatric Population with Type I Diabetes Mellitus: A Comparative Cross-Sectional Study / P. João, A.C. Canta, S. Mendes // *Dent J (Basel)*. – 2025. – Vol. 13. – № 9. – P. 425. – DOI: 10.3390/dj13090425.
50. Самедов, Ф. В. Оптимизация методов диагностики и лечения заболеваний тканей пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Самедов Фуад Вагифович ; Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета. – Пятигорск, 2021. – 204 с.
51. Noueiri, B. Impact of General and Oral Complications of Diabetes Mellitus Type I on Lebanese Children's Quality of Life / B. Noueiri, N. Nassif, A. Ollek // *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2017. – Vol. 11. – № 1. – P. 40-45. – DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1481.

52. Periodontal health and metabolic status of type 1 diabetic children and adolescents / L. D. J. Scholtz-Evans, A. Jeffha, F. Kimmie-Dhansay, E. W. Zollner // *Frontiers in Dental Medicine*. – 2025. – Vol. 6. – P. 1-8. – DOI: 10.3389/fdmed.2025.1454008.
53. Анализ стоматологического статуса у детей с сахарным диабетом первого типа. Обзор литературы / С. В. Чуйкин, Г. Г. Акатьева, О. А. Малиевский [и др.] // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2022. – Т. 22. – № 3. – С. 236-243. – DOI: 10.33925/1683-3031-2022-22-3-236-243.
54. Oral Health of Children and Adolescents with Diabetes Mellitus / P. Schädlich, J. Symmank, A. Dost [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 22. – P. 6742. – DOI: 10.3390/jcm13226742.
55. Оценка кариесогенной ситуации у детей с сахарным диабетом первого типа с учетом минерализующего потенциала ротовой жидкости и эмалиевой резистентности / И.М. Быков, Ф.Н. Гильмиярова, Д.А. Доменюк [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2018. – Т. 25. – № 4. – С. 22-36. – DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-4-22-36.
56. Poor glycemic control impairs oral health in children with type 1 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis / Z. Triebel, B. Bencze, D. Bányai [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2024. – Vol. 24. – Art. 748. – P. 1-19. – DOI: 10.1186/s12903-024-04516-y.
57. Гутник, А. А. Клинико-функциональная и биохимическая оценка лечения воспалительных заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Гутник Андрей Александрович; «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2025. – 164 с.
58. Солдатова, Л.Н. Патология полости рта у детей при сахарном диабете / Л.Н. Солдатова, А.К. Иорданишвили, А.В. Федорова // *Children's Medicine of the North-West*. – 2023. – Т. 11. – № 2. – С. 85–90. – DOI: 10.56871/CmN-W.2023.75.49.009.
59. Стоматологическое здоровье детей, страдающих сахарным диабетом I типа и пути его улучшения / А.К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатова, В.С. Переверзев [и др.]

// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 1. – С. 121-126. – DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-121-126.

60. Dental caries and periodontal status in children with type 1 diabetes mellitus / M. Pachonński, P. Jarosz-Chobot, A. Koczor-Rozmus [et al.] // Dental and Medical Problems. – 2021. – Vol. 58. – № 1. – P. 85-90. – DOI: 10.17219/dmp/131991.

61. Ferizi, L. Association between metabolic control and oral health in children with type 1 diabetes mellitus / L. Ferizi, V. Bimbashi, J. Kelmendi // BMC Oral Health. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 502. – DOI: 10.1186/s12903-022-02555-x.

62. Structural Changes in Primary Teeth of Diabetic Children: Composition and Ultrastructure Analysis / S. Syed, S.M. Yassin, A.Y. Almalki [et al.] // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9. – № 3. – P. 317. – DOI: 10.3390/children9030317.

63. Characterization of the Oral Microbiome Among Children With Type 1 Diabetes Compared With Healthy Children / M. Moskovitz, M. Nassar, N. Moriel [et al.] // Front Microbiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 756808. – DOI: 10.3389/fmicb.2021.756808.

64. Этиопатогенетические особенности ксеростомического синдрома у подростков с сахарным диабетом 1-го типа с различным уровнем метаболического контроля / М.М. Щербакова, Н.Б. Захарова, А.В. Севбитов [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2026. – Т. 34. – № 1. – С. 5-15.

65. Клинико-диагностическое значение активности матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Ф.Н. Гильмиярова, Л.Г. Ивченко // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 14-19. – URL: <https://www.detstom.ru/jour/article/view/85/86>.

66. Клинико-диагностическое значение активности матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Ф.Н. Гильмиярова, Л.Г. Ивченко // Стоматология детского возраста и

профилактика. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 37-46. – URL: <https://www.detstom.ru/jour/article/view/123>.

67. Downregulation of Salivary Proteins, Protective against Dental Caries, in Type 1 Diabetes / E. Pappa, K. Vougas, J. Zoidakis [et al.] // *Proteomes*. – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. 33. – DOI: 10.3390/proteomes9030033.

68. The Influence of Type 1 Diabetes Mellitus on Dental Caries and Salivary Composition / L. Ferizi, F. Dragidella, L. Spahiu [et al.] // *Int J Dent*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 5780916. – DOI: 10.1155/2018/5780916.

69. Особенности микробиоты субгингивальной биопленки у подростков с сахарным диабетом типа 1 / М.М. Щербакова, Т.Ю. Бочкалова, А.Ф. Аллахвердиев [и др.] // *Врач*. – 2025. – Т. 36. – № 1. – С. 62-65.

70. Oral Microbiota in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: Novel Insights into the Pathogenesis of Dental and Periodontal Disease / M. Carelli, A. Maguolo, C. Zusi [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11. – № 3. – P. 668. – DOI: 10.3390/microorganisms11030668.

71. Oral microbiota in children with type 1 diabetes mellitus. Microbiota jamy ustnej u dzieci z cukrzycą typu 1 / M. Pachoński, A. Koczor-Rozmus, K. Mocny-Pachońska [et al.] // *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. – 2021. – Vol. 27. – № 2. – P. 100-108. – DOI: 10.5114/pedm.2021.104343.

72. Clinical and microbial oral health status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / A. Babatzia, W. Papaioannou, A. Stavropoulou [et al.] // *Int Dent J*. – 2020. – Vol. 70. – № 2. – P. 136-144. – DOI: 10.1111/idj.12530.

73. Comparative evaluation of oral microbiologic profile in children with Type 1 Diabetes Mellitus versus healthy controls and its relation to oral health status / W.M. Nageeb, A.A.E. Abo-Elsoud, M.K. Amin [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 698. – DOI: 10.1186/s12903-025-06013-2.

74. Клинико-иммунологические параметры стоматологического статуса у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л. П. Кисельникова, А. А. Гутник, И. Г. Островская [и др.] // *Российский вестник детской стоматологии*. – 2023. – Т. 29. – № 4. – С. 291-299. – DOI: 10.17816/medjrf501780.

75. Kiselnikova, L.P. Clinical and immunological assessment of the effectiveness of treatment of inflammatory periodontal diseases in children with type 1 diabetes mellitus / L.P. Kiselnikova, A.A. Gutnick, I.G. Ostrovskaya // *Clinical Dentistry (Russia)*. – 2024. – Vol. 27. – № 4. – P. 16-22. – DOI: 10.37988/1811-153X_2024_4_16.
76. Zidane, F.E. Oral health status and preventive determinants in children with type 1 diabetes: a cross-sectional comparative study / F.E. Zidane, S. Roujiel, R. Fawzi // *Frontiers in Dental Medicine*. – 2026. – Vol. 7. – Art. 1868866. – DOI: 10.3389/fdmed.2026.1868866.
77. Dental caries and periodontal status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: an umbrella review / A. Pappa, P. Koromantzios, K. Seremidi [et al.] // *European Archives of Paediatric Dentistry*. – 2026. – DOI: 10.1007/s40368-026-01224-9.
78. Evaluation of Dental and Periodontal Status in Children with Type 1 Diabetes Mellitus / L. Ferizi-Shabani, S. Mrasori, V. Ferizi [et al.] // *Georgian Medical News*. – 2024. – № 352-353. – P. 208-212.
79. Periodontal health and metabolic status of type 1 diabetic children and adolescents / L.D.J. Scholtz-Evans, A. Jeffha, F. Kimmie-Dhansay, E.W. Zollner // *Frontiers in Dental Medicine*. – 2025. – Vol. 6. – Art. 1454008. – DOI: 10.3389/fdmed.2025.1454008.
80. Oral manifestations of Type I diabetes mellitus in pediatric patients / J. G. Villarreal, F. L. Martinez, I. R. Delgado [et al.] // *International Journal of Applied Dental Sciences*. – 2022. – Vol. 8. – № 2. – P. 39-43. – DOI: 10.22271/oral.2022.v8.i2a.1488.
81. Степанова, А. И. Оценка состояния пародонта у детей с сахарным диабетом 1-го типа и пародонтитом / А. И. Степанова, С. Н. Гонтарев, И. С. Гонтарева // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2025. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru> (дата обращения: 04.03.2026).
82. Association between periodontal pathogens and systemic disease / F.Q. Bui, C.L.C. Almeida-da-Silva, B. Huynh [et al.] // *Biomed J.* – 2019. – Vol. 42. – № 1. – P. 27-35. – DOI: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
83. Periodontal health status of children and adolescents with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / Z. Zainal Abidin, Z. A. Zainuren, E. Noor [et al.]

// Australian Dental Journal. – 2021. – Vol. 66. – Suppl. 1. – P. S15-S26. – DOI: 10.1111/adj.12845.

84. Длительный гликемический контроль и факторы, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию у детей / Д.Н. Лаптев, А.О. Емельянов, Е.Д. Медведева [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 122-132. – DOI: 10.14341/DM12530.

85. Tankova, H. Association between the severity of gingival inflammation and microbial findings in children / H. Tankova // Front Dent Med. – 2025. – Vol. 6. – P. 1638435. – DOI: 10.3389/fdmed.2025.1638435.

86. Comparative evaluation of oral microbiologic profile in children with Type 1 Diabetes Mellitus versus healthy controls and its relation to oral health status / W. M. Nageeb, A. A. E. Abo-Elsoud, M. K. Amin [et al.] // BMC Oral Health. – 2025. – Vol. 25. – Art. 698. – DOI: 10.1186/s12903-025-06013-2.

87. Interaction of Oral Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus in Children: A Narrative Review / E. D. Maharsi, P. P. Sudarmono, D. Mukhtar [et al.] // Eduvest – Journal of Universal Studies. – 2025. – Vol. 5. – № 5. – P. 6049-6061.

88. The role of oral microbiota in cancer / Z. Lan, W.J. Liu, H. Cui [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1253025. – DOI: 10.3389/fmicb.2023.1253025.

89. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions / X. Li, Y. Liu, X. Yang [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2022. – Vol. 13. – DOI: 10.3389/fmicb.2022.905379.

90. Mapping the Research Landscape and Evolutionary Trends of the Oral Microbiome in Periodontitis / X. Wang, Y. Ma, Y. Yang, Q. Dong // APMIS. – 2026. – Vol. 134. – № 3. – DOI: 10.1111/apm.70209.

91. Nomura, Y. Future Prospective of Oral Microbiome Research / Y. Nomura, A. Okada, N. Hanada // Applied Sciences. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 55. – DOI: 10.3390/app12010055.

92. Staphylococcus aureus biofilm-associated component PNAG stimulates the secretion of the immunomodulatory chemokine CXCL10 via Dectin-1 signaling / R.

- Gheitasi, D. Weiss, M. M. Müller [et al.] // *Communications Biology*. – 2025. – Vol. 8. – P. 1136. – DOI: 10.1038/s42003-025-08503-z.
93. Microbial complexes in subgingival plaque / S.S. Socransky, A.D. Haffajee, M.A. Cugini [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 1998. – Vol. 25. – № 2. – P. 134-144. – DOI: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x.
94. Tankova, H. Subgingival Microbiome Profiles in Bulgarian Children Aged 10–14 with Gingival Inflammation and Healthy Periodontium: A Targeted PCR Study / H. Tankova, N. Mitova // *Microorganisms*. – 2025. – Vol. 13. – Art. 1656. – DOI: 10.3390/microorganisms13071656.
95. Геномный состав микробиот зубодесневой борозды и пародонтального кармана у лиц молодого возраста / С. Л. Блашкова, Т. Н. Модина, А. К. Абдрахманов [и др.] // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2020. – Т. 20. – № 1 (73). – С. 19-25.
96. Слажнева, Е.С. Пародонтопатогены: новый взгляд. Систематический обзор. Часть 1 / Е.С. Слажнева, Е.А. Тихомирова, В.Г. Атрушкевич // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2020. – Т. 20. – № 1. – С. 70-76. – DOI: 10.33925/1683-3031-2020-20-1-70-76.
97. Винник, А.В. Роль микроорганизмов в развитии хронического гингивита / А.В. Винник // *Астраханский медицинский журнал*. – 2022. – Т. 17. – № 4. – С. 8-15. – DOI: 10.48612/agmu/2022.17.4.8.15.
98. Salivary microbiota in children with and without type 1 diabetes mellitus / N. Yilmaz, U. K. Gürsoy, D. Belstrøm [et al.] // *Journal of Dentistry*. – 2025. – Vol. 163. – P. 106109.
99. Oral Microbiota-One Habitat or Diverse Niches? A Pilot Study of Sampling and Identification of Oral Bacterial and Fungal Biota in Patients with Type I Diabetes Mellitus Treated with Insulin Pump / I. Gregorczyk-Maga, M. Fiema, M. Kania [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – Vol. 20. – № 3. – P. 2252.
100. Harrandah, A.M. Dysbiosis and Immune Crosstalk in Experimental Diabetic Periodontitis: A Systemic Review and Meta-Analysis of Preclinical Murine Studies /

- A.M. Harrandah // International Journal of Molecular Sciences. – 2026. – Vol. 27. – № 12. – P. 5499. – DOI: 10.3390/ijms27125499.
101. Cui, Z. Microbial dysbiosis in periodontitis and peri-implantitis: pathogenesis, immune responses, and therapeutic / Z. Cui, P. Wang, W. Gao // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2025. – Vol. 15. – Art. 1517154. – DOI: 10.3389/fcimb.2025.1517154.
102. Effect of type 1 diabetes on the inflammatory response in periodontal disease / A. Mendes-Frias, A. V. da Costa, F. Salazar [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1683219.
103. Саидвалиева, С.А. Цитокиновый дисбаланс как ключевое звено иммунопатогенеза сахарного диабета 1 типа у детей / С.А. Саидвалиева, Н.Ф. Рузимуродов, Г.Ш. Негматова // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2026. – № 2/4. – С. 63-66.
104. Serum Cytokines and Growth Factors in Subjects with Type 1 Diabetes: Associations with Time in Ranges and Glucose Variability / V.V. Klimontov, K.R. Mavlianova, N.B. Orlov [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 10. – P. 2843.
105. Jhuma, K.A. Status of Serum Pro-inflammatory Cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α) in Type 2 Diabetes Mellitus / K.A. Jhuma, A.S. Giasuddin, M.S. Hossain // Mymensingh Medical Journal. – 2023. – Vol. 32. – № 4. – P. 1024-1030.
106. Kiselnikova, L. P. Characteristics of the state of some local oral immunity factors and the possibility of their correction in patients with diseases of periodontal tissues / L. P. Kiselnikova, A.A. Gutnik, I.G. Danilova // Clinical Dentistry (Russia). – 2022. – Vol. 25. – № 4. – P. 34-43. – DOI: 10.37988/1811-153X_2022_4_34.
107. Parameters of Oxidative Stress and Activity of Antioxidant Enzymes in the Saliva of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / A.A. Cheprasova, S.S. Popov, A.N. Pashkov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2022. – Vol. 172. – P. 552-557.
108. Митронин, А. В. Биомаркеры смешанной слюны как индикаторы состояния организма / А. В. Митронин, О. А. Антонова // Российская стоматология. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 61–62.

109. Macro and trace elements signature of periodontitis in saliva: a systematic review with quality assessment of ionomics studies / G. Baima, G. Iaderosa, M. Corana [et al.] // *Journal of Periodontal Research*. – 2022. – Vol. 57. – № 1. – P. 30-40. – DOI: 10.1111/jre.12956.
110. Роль факторов неспецифической белковой резистентности ротовой жидкости / В. С. Никитин, В.П. Новикова, О.П. Гурина [и др.] // *Стоматолог (Минск)*. – 2024. – № 1. – С. 40-46.
111. Биомаркеры слюны у подростков с сахарным диабетом типа 1 (пилотное исследование) / М.М. Щербакова, Н.С. Морозова, А.Ф. Аллахвердиев оглы [и др.] // *Молекулярная медицина*. – 2025. – Т. 23. – № 2. – С. 32-37.
112. Cytokine network in periodontal disease // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 750034. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.750034.
113. Изучение клинической эффективности комплекса природных цитокинов и антимикробных пептидов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, О. В. Калюжин, И. С. Беркутова // *Стоматология для всех*. – 2021. – Т. 97. – № 4. – С. 16-20.
114. Natural and induced immune responses in oral cavity and saliva / M. Matsuoka, S.A. Soria, J.R. Pires [et al.] // *BMC Immunology*. – 2025. – Vol. 26. – Art. 34. – P. 1-28. – DOI: 10.1186/s12865-025-00713-8.
115. Diagnostic informativity of cytokines/chemokines and growth factors in dentistry / M.I. Martynova, A.Yu. Mironov, A.V. Lepilin, N.L. Erokina // *Volgograd Journal of Medical Research*. – 2024. – Vol. 21. – № 2. – P. 26-30. – ISSN 2658-4514.
116. Уровень провоспалительных слюварных цитокинов у детей с аутоиммунным сахарным диабетом в различные фазы компенсации эндокринопатии / И. М. Быков, Л. Г. Ивченко, Д. А. Доменюк [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2017. – Т. 24. – № 4. – С. 39-48. – DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-39-48.
117. Salivary IL-1 β , IL-6, and IL-10 Are Key Biomarkers of Oral Inflammation / M. Relvas, A. Mendes-Frias, M. Gonçalves [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 12. – DOI: 10.3390/ijms25126661.

118. Babu, H. Evaluation of vascular endothelial growth factor levels in periodontal tissues of patients suffering from periodontitis and/or diabetes mellitus: An immunohistochemical study / H. Babu, S.K. Rath, N. Gupta // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2024. – Vol. 28. – № 5. – P. 511–515. – DOI: 10.4103/jisp.jisp_7_24.
119. The Effect of HbA1c Variability as a Risk Measure for Microangiopathy in Type 1 Diabetes Mellitus / P. Romero-Aroca, R. Navarro-Gil, A. Feliu [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11. – № 7. – P. 1151. – DOI: 10.3390/diagnostics11071151.
120. Diabetes Mellitus in Dental Practice: Oral Manifestations and Clinical Management Considerations / B.F. Alanazi, M.A. Alghamdi, F.H. Aloraini [et al.] // *Saudi Journal of Oral and Dental Research*. – 2026. – Vol. 11. – № 1. – P. 30-39. – DOI: 10.36348/sjodr.2026.v11i01.006.
121. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives / C. Lee, M.-J. Kim, A. Kumar [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2025. – Vol. 10. – Art. 170. – DOI: 10.1038/s41392-025-02249-0.
122. The role of VEGF in Cancer angiogenesis and tumorigenesis: Insights for anti-VEGF therapy / Z. Shi, M. Kuai, B. Li [et al.] // *Cytokine*. – 2025. – Vol. 189. – Art. 156908. – DOI: 10.1016/j.cyto.2025.156908.
123. Pericyte Expression of VEGF-A Minimally Impacts Ocular Vascular Development and Neovascularization / Y.-S. Song, S. Wang, S. Inampudi [et al.] // *Cells*. – 2025. – Vol. 14. – № 18. – P. 1473. – DOI: 10.3390/cells14181473.
124. Hofmann, A.G. The Role of VEGF in Intervention-Mediated Injuries: Neointimal Hyperplasia and In-Stent Restenosis / A.G. Hofmann // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14. – № 17. – P. 6184. – DOI: 10.3390/jcm14176184.
125. Martinez-Garcia, M. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview / M. Martinez-Garcia, E. Hernández-Lemus // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 709438. – DOI: 10.3389/fphys.2021.709438.

126. Association between Type 1 Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases / R. Costa, B. Ríos-Carrasco, L. Monteiro [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 3. – Art. 1147. – DOI: 10.3390/jcm12031147.
127. Williams, R.C. Jr. Periodontal disease and diabetes in young adults / R.C. Jr. Williams, C.J. Mahan // *Journal of the American Medical Association*. – 1960. – Vol. 172. – P. 776-778. – DOI: 10.1001/jama.1960.03020080006003.
128. Grossi, S.G. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship / S.G. Grossi, R.J. Genco // *Annals of Periodontology*. – 1998. – Vol. 3. – № 1. – P. 51-61. – DOI: 10.1902/annals.1998.3.1.51.-13.
129. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus / T.C. Simpson, J.C. Weldon, H.V. Worthington [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – Iss. 11. – Art. CD004714. – DOI: 10.1002/14651858.CD004714.pub3.
130. Dhingra, K. Does periodontal treatment improve glycaemic control in periodontitis patients with diabetes mellitus? / K. Dhingra, J.H. Jeng // *Evidence-Based Dentistry*. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 12-14. – DOI: 10.1038/s41432-023-00863-x.
131. Association of periodontitis with microvascular complications of diabetes mellitus: A nationwide cohort study / M. S. Park, J. Jeon, T. J. Song, J. Kim // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 2022. – Vol. 36. – № 2. – P. 108107. – DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108107.
132. Morphological analysis of the impact of diabetes on gingival capillaries with non-invasive blood flow scope – A preliminary study / K. Takeda, K. Mizutani, R. Mikami [et al.] // *Journal of dental sciences*. – 2023. – Vol. 18. – № 3. – P. 1134-1140.
133. Forbes, J. M. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts / J. M. Forbes, A. K. Fotheringham // *Diabetologia*. – 2017. – № 60. – P. 2129-2138.
134. Matoori, S. Diabetes and its Complications / S. Matoori // *ACS pharmacology & translational science*. – 2022. – Vol. 5. – № 8. – P. 513-515.
135. Diabetes mellitus promotes susceptibility to periodontitis-novel insight into the molecular mechanisms / M. Zhao, Y. Xie, W. Gao [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2023. – № 14. – P. 1192625.

136. Иммунологические механизмы инфламмейджинга в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / Л. Ю. Островская, Н. Б. Захарова, И. Н. Багирова [и др.] // Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». – 2025. – Т. 13. – № 4. – С. 128-143. – DOI: 10.25792/HN.2025.13.4.128-143.
137. Kurhaluk, N. L-Arginine and Nitric Oxide in Vascular Regulation-Experimental Findings in the Context of Blood Donation / N. Kurhaluk, H. Tkaczenko // Nutrients. – 2025. – Vol. 17. – № 4. – P. 665.
138. Clyne, A. M. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport / A. M. Clyne // Biochemical Society transactions. – 2021. – Vol. 49. – № 1. – P. 313-325.
139. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site / X. L. Du, D. Edelstein, S. Dimmeler [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2001. – Vol. 108. – № 9. – P. 1341-1348.
140. Гишинский, М. А. Эндогенная регуляция биодоступности оксида азота. Клинические корреляты и подходы к анализу / М. А. Гишинский, Е. Ю. Брусенцев // Сибирский научный медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 109-115.
141. Understanding the Periodontitis-Diabetes Linkage: Mechanisms and Evidence / D. T. Graves, M. A. Levine, S. Aldosary, R. T. Demmer // Journal of Dental Research. – 2026. – Vol. 105. – № 1. – P. 21-30.
142. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction / Y. An, Bt. Xu, Sr. Wan [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2023. – Vol. 22. – P. 237.
143. Scardina, G. A. Periodontal microcirculation in diabetics: an *in vivo* non-invasive analysis by means of videocapillaroscopy / G. A. Scardina, A. Cacioppo, P. Messina // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2012. – Vol. 18. – № 2. – P. CR58-CR64.

144. Yilmaz, D. Evaluation of gingival microcirculation in patients with gestational diabetes mellitus / D. Yilmaz, A. Altas // *Microvascular research*. – 2021. – Vol. 138. – P. 104222.
145. Давыдов, Б.Н. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть I / Б.Н. Давыдов, Д.А. Доменюк, С.В. Дмитриенко // *Пародонтология*. – 2018. – Т. 24. – № 3-24 (88). – С. 4-11.
146. Давыдов, Б.Н. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть II / Б.Н. Давыдов, Д.А. Доменюк, С.В. Дмитриенко // *Пародонтология*. – 2019. – Т. 24. – № 2. – С. 108-119. – DOI:10.33925/1683-3759-2019-24-2-108-119.
147. Horton, W. B. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease / W. B. Horton, E. J. Barrett // *Endocrine reviews*. – 2021. – Vol. 42. – № 1. – P. 29-55.
148. Differential sensitivity of impedance plethysmography and photoplethysmography sensors to temperature-induced peripheral vasoconstriction / S. Jung, S. Thomson, A. Pantelopoulos [et al.] // *Scientific Reports*. – 2026. – Vol. 16. – P. 6828.
149. Evaluation of Laser Speckle Contrast Imaging for the Assessment of Oral Mucosal Blood Flow following Periodontal Plastic Surgery: An Exploratory Study / E. Molnár, B. Molnár, Z. Lohinai [et al.] // *BioMed research international*. – 2017. – P. 4042902.
150. Геращенко, С. М. Современные методы оценки состояния слизистой полости рта и пародонта / С. М. Геращенко, А. В. Демидов // *Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе*. – 2023. – Т. 46. – № 2. – С. 154-171.
151. Иорданишвили, А. К. Вакуумная проба Кулаженко – архаизм или метод объективизации функционального состояния тканей пародонта (патофизиологический аспект проблемы) / А. К. Иорданишвили, П. В. Мороз, И. И. Бобынцев // *Человек и его здоровье*. – 2021. – № 4. – С. 44-51.
152. Ермольев, С. Н. Применение компьютерной капилляроскопии в оценке гемодинамических показателей микроциркуляторного русла десны / С. Н.

Ермольев, Е. С. Прусенко // Образовательный вестник «Сознание». – 2011. – Т. 13. – № 6. – С. 299.

153. Ибрагим, Р. Х. Комплексное исследование микрососудов десны у лиц молодого возраста / Р. Х. Ибрагим, В. И. Козлов, О. А. Гурова // Морфологические ведомости. – 2022. – Т. 30. – № 3. – С. 649.

154. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: A review / A. A. Kouadio, F. Jordana, N. J. Koffi [et al.] // Archives of Oral Biology. – 2018. – № 86. – P. 58-71.

155. Современные достижения функциональной диагностики в стоматологии / Е. К. Кречина, И. Е. Гусева, И. В. Погабало [и др.] // Стоматология. – 2022. – Т. 101. – № 4. – С. 30-33.

156. Reproducibility of Laser Doppler Flowmetry in gingival microcirculation. A study on six different protocols / A. Ajan, K. Roberg, I. Fredriksson, J. Abtahi // Microvascular research. – 2024. – № 153. – P. 104666.

157. Современные возможности клинко-лабораторных, рентгенологических исследований в доклинической диагностике и прогнозировании риска развития заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I / Б. Н. Давыдов, Д. А. Доменюк, И. М. Быков [и др.] // Пародонтология. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 4-11.

158. Динамика изменения интегральных показателей качества жизни и стоматологического статуса детей с хронической соматической патологией на этапах комплексного лечения / Ф. В. Самедов, И. В. Иванюта, О. О. Иванюта [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 23. – С. 34-40.

159. Стоматологическое здоровье детей, страдающих сахарным диабетом I типа и пути его улучшения / А.К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатова, В.С. Переверзев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 1. – С. 121-126. – DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-121-126.

160. Microbiological and immunological assessment of a complex of therapeutic-preventive measures for chronic catarrhal gingivitis in children with diabetes mellitus /

A. Kotelban, P. Moroz, L. Hrynkevych [et al.] // Georgian Medical News. – 2019. – № 294. – P. 72-76.

161. Динамика изменений клинко-функциональных параметров тканей пародонта при лечении хронического катарального гингивита у детей с сахарным диабетом 1-го типа / А. А. Гутник, С. Н. Ермольев, Л. П. Кисельникова, В. В. Алямовский // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2025. – Т. 25. – № 1. – С. 20-32.

162. Москвин, С. В. Методы комбинированной и сочетанной лазерной терапии в стоматологии / С. В. Москвин, А. Н. Амирханян. – Москва – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2011. – 208 с. – ISBN 978-5-94789-431-8. – Текст : непосредственный.

163. Moskvin, S. V. Low-Level Laser Therapy in Russia: History, Science and Practice / S. V. Moskvin // Lasers in Medical Science. – 2017. – №. 8. – P. 56-65.

164. Москвин, С. В. К вопросу о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения. / С. В. Москвин. // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. – № 1. – С. 167-172.

165. Рамазанова, С. Г. Применение сочетанного воздействия ультразвука и геля на основе хитозана, содержащего ионы серебра, в комплексном лечении пародонтита : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Рамазанова Сагибат Гаджимурадовна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2026. – 138 с.

166. Biphasic dose response in low level light therapy – an update / Y. Y. Huang, S. K. Sharma, J. Carroll, M. R. Hamblin // Dose Response. – 2011. – Vol. 9. – № 4. – P. 602-618.

167. Еловская, А. А. Патогенетическое обоснование ортодонтической стратегии у детей с терминальной стадией хронической болезни почек : специальности 3.1.7. «Стоматология»; 3.3.3. «Патологическая физиология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Еловская Алина Алексеевна ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 164 с.

168. Ивченко, Л.Г. Влияние нарушений продукции гуморальных факторов местной защиты на уровень стоматологического здоровья у детей с сахарным диабетом первого типа : специальность 03.01.04 «Биохимия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Ивченко Лариса Георгиевна; ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Краснодар, 2019. – 240 с.

169. Periodontal Health of Children with Type 1 Diabetes Mellitus in Kuwait: A Case-Control Study / A.K. Al-Khabbaz, K.F. Al-Shammari, A. Hasan, M. Abdul-Rasoul // Medical Principles and Practice. – 2012. – Vol. 21. – № 2. – P. 144-149. – DOI: 10.1159/000342641.

170. Влияние гипергликемии при сахарном диабете I типа у детей 7–12 лет на состояние тканей пародонта при остром пародонтите / С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, А.А. Богданова, А.И. Степанова // Клиническая стоматология. – 2024. – Т. 27. – № 3. – С. 14-19. – DOI: 10.37988/1811-153X_2024_3_14.

171. Морозова, Н. С. Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек : специальности 3.1.7. «Стоматология»; 3.3.3. «Патологическая физиология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Морозова Наталия Сергеевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 317 с.

172. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide / J. Ware, E.J. Ware, M. Kosinski [et al.]. – Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.

173. Соколов, А. В. Организационно-методические подходы к совершенствованию системы санаторно-курортного лечения : Методическое пособие / А. В. Соколов, И. П. Бобровницкий. – Москва : АНО «Международный Университет восстановительной медицины», 2018. – 56 с. – ISBN 978-5-00077-692-6.

174. Оценка влияния противовирусных препаратов, применяемых при лечении гепатита С, на течение красного плоского лишая полости рта и ксеростомию / Т. А. Зайнуллин, Е. В. Иванова, М. А. Амхадова [и др.] // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2024. – Т. 8. – № 1. – С. 52-58. – DOI: 10.17116/operhirurg2024801152.
175. Наумова, В. Н. Междисциплинарное взаимодействие в профилактике, выявлении и лечении социально значимых соматических и основных стоматологических заболеваний : специальность 14.01.14 "Стоматология" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Наумова Виктория Николаевна; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». – Санкт-Петербург, 2022. – 681 с.
176. A novel procedure for evaluating gingival perfusion status using laser-Doppler flowmetry / N. Patiño-Marín, F. Martínez, J. P. Loyola-Rodríguez [et al.] // Journal of clinical periodontology – 2005. – Vol. 32. – № 3. – P. 231-237.
177. Романенко, Н. В. Клинико-экспериментальное обоснование эффективности применения лазерного излучения длиной волны 445 nm в стоматологии : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Романенко Наталья Валерьевна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 350 с.
178. Определение эффективности воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением длиной волны 445 нм на область десны по данным лазерной доплеровской флоуметрии / Н. В. Романенко, Е. В. Тульских, Н. М. Кирсанова, С. В. Тарасенко // Клиническая практика. – 2025. – Т. 16. – № 1. – С. 38-46. – DOI: 10.17816/clinpract677229.
179. Инфекционные заболевания, связанные с сахарным диабетом 1-го типа у детей: обзорный материал / Дж. Пикколо, Э. Л. Де Роуз, М. Басси [и др.] // Front Endocrinol (Лозанна). – 2022. – Т. 13. – С. 966344. – DOI: 10.3389/fendo.2022.966344.

180. Turner, M. D. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, Complications, and Medical Management / M. D. Turner // *Dental Clinics of North America*. – 2016. – Vol. 60. – № 2. – P. 435-443. – DOI: 10.1016/j.cden.2015.11.003.
181. Jamovi : website. The jamovi project, 2021. jamovi. (Version 2.2) [Computer Software]. – URL: <https://www.jamovi.org>.
182. Effects and Action Mechanism of Low-Level Laser Therapy (LLLT): Applications in periodontology / I. K. Karoussis, K. Kyriakidou, C. Psarros [et al.] // *Dentistry*. – 2018. – Vol. 8. – № 9. – P. 1000514.
183. The vicious cycle of hyperglycemia and oxidative stress: Novel mechanistic insights into a pathogenic alliance / E. E. Yurdugulu, Y. A. Ay, Y. Bayir, Z. Halici // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2026. – Vol. 199. – Art. 106990. – DOI: 10.1016/j.biocel.2026.106990.
184. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. / D.J. Magliano, E.J. Boyko; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. – Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
185. Salivary microbiota in children with and without type 1 diabetes mellitus: A one-year follow-up study / N. Yilmaz, U.K. Gürsoy, D. Belstrøm [et al.] // *Journal of Dentistry*. – 2025. – Vol. 163. – P. 106109. – DOI: 10.1016/j.jdent.2025.106109.
186. Glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus affects periodontal health but not salivary status: An observational study / P.O. Cunha, I.M.B. Rosa, A.C.P. Sant'ana [et al.] // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2025. – Vol. 28. – № 4. – P. 456-460. – DOI: 10.4103/jisp.jisp_365_23.
187. Гутник, А.А. Особенности цитокинового профиля ротовой жидкости у детей с сахарным диабетом 1 типа / А.А. Гутник // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2023. – Т. 68. – № S4. – С. 386-387.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025616301

Программа для определения алгоритма профилактики и
лечения заболеваний пародонта у детей с сахарным
диабетом 1 типа

Правообладатель: *Щербакова Мария Максимовна (RU)*

Авторы: *Щербакова Мария Максимовна (RU), Морозова
Наталья Сергеевна (RU), Захарова Наталья Борисовна
(RU), Севбитов Андрей Владимирович (RU), Калиновский
Сергей Игоревич (RU)*



Заявка № 2025613017

Дата поступления 17 февраля 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 14 марта 2025 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 0492e7c1a6300c55412401670bca2026
Владелец *Зубов Юрий Сергеевич*
Действителен с 10.12.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2025623971

База данных для оценки качества жизни у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 13 до 17 лет

Правообладатель: **Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (RU)**

Авторы: **Морозова Наталия Сергеевна (RU), Севбитов Андрей Владимирович (RU), Дианов Олег Августович (RU), Щербакова Мария Максимовна (RU), Хайруллина Алина Айратовна (RU), Шакарьянц Алла Андрониковна (RU)**

Заявка № **2025623647**Дата поступления **02 сентября 2025 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **23 сентября 2025 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

документ подписан электронной подписью
Сертификат 0692e7c1cc300c154f2401670a0c2026
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2025624167

**База данных для оценки влияния микробиоты на
состояние твердых тканей зубов у подростков с
сахарным диабетом 1 типа**

Правообладатель: *Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования Первый
Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет) (RU)*

Авторы: *Морозова Наталья Сергеевна (RU), Севбитов Андрей
Владимирович (RU), Щербакова Мария Максимовна (RU), Дианов
Олег Августович (RU)*

Заявка № 2025623671

Дата поступления 02 сентября 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 01 октября 2025 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью
Сертификат 0692e7c1cc300c154f2401670dco2026
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2025624211

База данных для исследования индексной оценки состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина и его коррекции

Правообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (RU)*

Авторы: *Морозова Наталия Сергеевна (RU), Севбитов Андрей Владимирович (RU), Щербакова Мария Максимовна (RU), Дианов Олег Августович (RU)*

Заявка № 2025623661

Дата поступления 02 сентября 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 02 октября 2025 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью
Сертификат 0692e7c1cc300c154f2401670dco2026
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Вопросы валидированной русской версии опросника The Summated Xerostomia Inventory (XI)

Жалобы	Никогда	Периодически	Часто
Я запиваю пищу водой для облегчения глотания	1	2	3
Я ощущаю сухость во рту во время приема еды	1	2	3
Я просыпаюсь ночью, чтобы попить воды в связи с сухостью в полости рта	1	2	3
Я ощущаю сухость в полости рта вне зависимости от приема пищи	1	2	3
Я испытываю трудности при пережевывании сухой пищи	1	2	3
Я вынужден использовать леденцы или жвачку для уменьшения сухости в полости рта	1	2	3
Я испытываю трудности при проглатывании пищи в связи с сухостью в полости рта	1	2	3
Я отмечаю сухость кожи лица	1	2	3
Я ощущаю сухость глаз	1	2	3
Я ощущаю сухость губ	1	2	3
Я ощущаю сухость слизистой носа	1	2	3

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 – Количество микроорганизмов в полости рта детей с СД 1 типа и НМГ

Штаммы микроорганизмов	Ме (Q1; Q3) [95% ДИ], ×10 ⁵ кл/г	Референтное значение, ×10 ⁵ кл/г	p*	Интерп ретация **
<i>Actinomyces spp</i>	194 (66; 372,5) [50–470]	20–180	p ₁ =0,016 p ₂ =0,656	>
<i>Actinomyces viscosus</i>	1290 (923; 1863,5) [828–2425]	272–858	p ₁ =0,008 p ₂ =0,961	>
<i>Bacteroides fragilis</i>	0 (0; 71) [0–142]	14–212	p ₁ =0,604 p ₂ =0,022	<
<i>Bacteroides hypermegas</i>	47 (0; 356) [0–100]	10–36	p ₁ =0,002 p ₂ =0,963	>
<i>Bifidobacterium spp</i>	1039 (0; 1457) [0–1043]	396–1024	p ₁ =0,002 p ₂ =0,335	>
<i>Clostridium coccoides</i>	369 (127,5; 557,5) [127–583]	81–1047	p ₁ =0,039 p ₂ =0,008	=
<i>Clostridium difficile</i>	860 (279,5; 1862,5) [0–2266]	119–289	p ₁ =0,038 p ₂ =0,946	>
<i>Clostridium perfringens</i>	8678 (384; 20212,5) [184–25357]	72–404	p ₁ =0,016 p ₂ =0,945	>
<i>Clostridium propionicum</i>	0 (0; 28,5) [0–36]	97–163	p ₁ =0,984 p ₂ =0,016	<
<i>Clostridium ramosum</i>	6846 (1204,5; 7094,5) [1048–7182]	149–6739	p ₁ =0,016 p ₂ =0,469	>

Продолжение Таблицы В.1

<i>Eggerthella lenta</i>	234 (201; 331,5) [178–368]	240–640	p ₁ =0,469 p ₂ =0,023	<
<i>Eubacterium spp</i>	0 (0; 2620) [0–3006]	2461–7409	p ₁ =0,828 p ₂ =0,016	<
<i>Fusobacterium/ Haemophylus</i>	192 (20,5; 260,5) [0–317]	2–138	p ₁ =0,038 p ₂ =0,664	>
<i>Lactobacillus spp</i>	102 (63; 5821) [102–4716]	1597–4397	p ₁ =0,064 p ₂ =0,002	<
<i>Moraxella spp</i>	85 (0; 172) [0–123]	13–57	p ₁ =0,002 p ₂ =0,963	>
<i>Nocardia asteroides</i>	1004 (560; 2705) [404–3093]	75–293	p ₁ =0,011 p ₂ =0,989	>
<i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>	0 (0; 129) [0–258]	25–779	p ₁ =0,604 p ₂ =0,014	<
<i>Propionibacterium acnes</i>	0 (0; 113) [0–226]	16–66	p ₁ =0,604 p ₂ =0,465	–
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	698 (577; 1250) [556–1258]	761–2933	p ₁ =0,406 p ₂ =0,008	<
<i>Propionibacterium spp</i>	0 (0; 661) [0–41]	88–352	p ₁ =0,569 p ₂ =0,022	<
<i>Pseudonocardia spp</i>	210 (141,5; 850,5) [134–1348]	55–97	p ₁ =0,011 p ₂ =0,989	>
<i>Rhodococcus spp</i>	770 (407,5; 919) [393–1011]	311–731	p ₁ =0,016 p ₂ =0,406	>

Продолжение Таблицы В.1

<i>Ruminococcus spp</i>	724 (587,5; 927,5) [577–1091]	186–554	p ₁ =0,017 p ₂ =0,925	>
<i>Staphylococcus aureus</i>	1570 (183,5; 2009,5) [0–2337]	41–761	p ₁ =0,038 p ₂ =0,925	>
<i>Streptococcus mutans</i>	839 (0; 1956) [0–1649]	669–1407	p ₁ =0,039 p ₂ =0,006	=
<i>Streptomyces spp</i>	0 (0; 0) [0–0]	39–543	p ₁ =0,997 p ₂ =0,005	<
<i>Alcaligenes spp</i>	82 (0; 190) [0–138]	12–74	p ₁ =0,002 p ₂ =0,751	>
<i>Bacillus cereus</i>	0 (0; 150,5) [0–186]	6–20	p ₁ =0,273 p ₂ =0,781	–
<i>Bacillus megaterium</i>	0 (0; 341) [0–0]	90–220	p ₁ =0,571 p ₂ =0,020	<
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0 (0; 0) [0–0]	0	p=1,000	=
<i>Corineform CDC-group XX</i>	0 (0; 149) [0–36]	51–131	p ₁ =0,569 p ₂ =0,022	<
<i>Enterococcus spp</i>	0 (0; 0) [0–0]	0	p=1,000	=
<i>Helicobacter pylori</i>	0 (0; 0) [0–0]	91–149	p ₁ =0,997 p ₂ =0,005	<
<i>Kingella spp</i>	0 (0; 0) [0–0]	0	p=1,000	=

Продолжение Таблицы В.1

<i>Nocardia spp</i>	0 (0; 0) [0–0]	16–104	p ₁ =0,992 p ₂ =0,009	<
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	0 (0; 0) [0–0]	0–10	p ₁ =1,000 p ₂ =0,005	<
<i>Porphyromonas spp</i>	0 (0; 21) [0–42]	2–18	p ₁ =0.604 p ₂ =0.465	–
<i>Propionibacterium jensenii</i>	0 (0; 0) [0–0]	55–227	p ₁ =0,997 p ₂ =0,005	<
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0; 0) [0–0]	0	p=1,000	=
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	307 (152; 508) [0–651]	14–42	p ₁ =0,038 p ₂ =0,974	>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0; 0) [0–0]	0–4	p ₁ =1,000 p ₂ =0,005	<
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0 (0; 0) [0–0]	32–108	p ₁ =0,992 p ₂ =0,009	<
<i>Streptococcus spp</i>	0 (0; 0) [0–0]	22–92	p ₁ =0,992 p ₂ =0,009	<
сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> u np)	0 (0; 0) [0–0]	0	p=1,000	=
<i>Candida spp</i>	3272 (709; 4329) [1647–3678]	1094–2634	p ₁ <0,001 p ₂ =0,621	>
<i>Aspergillus spp</i>	1289 (1041; 1846) [844–2201]	289–6359	p ₁ =0,008 p ₂ =0,008	=

Продолжение Таблицы В.1

<i>Micromyces spp</i> (кампестерол)	1554 (666; 1604,5) [600–1644]	64–2720	p ₁ =0,008 p ₂ =0,008	=
<i>Micromyces spp</i> (ситостерол)	6225 (3218; 7771,5) [1558–9175]	657–24201	p ₁ =0,016 p ₂ =0,008	=
<i>Chlamidia trachomatis</i>	0 (0; 0) [0–0]	0	p=1,000	=
<i>Flavobacterium spp</i>	0 (0; 0) [0–0]	0	p=1,000	=
<i>Mycobacterium spp</i>	0 (0; 0) [0–0]	0	p=1,000	=
<i>Streptomyces</i> <i>farmamarensis</i>	0 (0; 0) [0–0]	0	p=1,000	=
Примечание: * – p-значения указаны в виде p ₁ и p ₂ при сравнении с нижней и верхней границами референтного интервала непараметрическим методом TOST, p — при сравнении с одним референтным значением. ** – «>» – значение в выборке выше референтного интервала, «<» – ниже референтного интервала, «=» – соответствует референтному интервалу (значению), «—» – результаты статистического анализа не позволяют однозначно установить соответствие или различие значения в выборке референтному интервалу.				