На правах рукописи

Багрянцева Наталья Владимировна

Предиктивная стратегия оказания стоматологической помощи пациентам при хронических болезнях периапикальных тканей

3.1.7 – Стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России)

Научный консультант:
Бессонов Сергей Николаевич
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России), г. Ярославль.

Официальные оппоненты:
Беленова Ирина Александровна
Заслуженный деятель науки и образования, Заслуженный стоматолог, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

Романенко Инесса Геннадьевна
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Республика Крым, г. Симферополь

Румянцев Виталий Анатольевич
Заслуженный деятель науки и образования, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пародонтологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), г.Уфа

Защита диссертации состоится «03» сентября 2026 г. в «10.00» часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.05 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, морфологический корпус, электронный зал библиотеки на базе ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России. Тел./факс: (4856)277-14-54, e-mail: spec-sovet-01-026-06@dnmu.ru
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г.Донецк, пр.Ильича, 16 (http://dnmu/ru/https://dnmu.ru/nauchnaya-deyatelnost/dissertatsionnyesovety/21.2.400.05/bagryanceva-natalya-vladimirovna.php?clear_cache=Y).

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.400.05,
кандидат медицинских наук, доцент

Коценко Юлия Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Хронический апикальный периодонтит (ХАП) остаётся одной из наиболее распространённых стоматологических патологий. По данным ВОЗ, одонтогенные инфекционные очаги занимают ведущее место в структуре стоматологической заболеваемости и являются причиной потери зубов у 75% взрослого населения (Андреева С. Н., 2019; Buaoud M. M. et al., 2023; Pérez A. S. et al., 2023). В Российской Федерации частичная и полная адентия регистрируется у 40-75% лиц всех возрастных групп (Баракат Х., 2019; Глазкова Е. В., 2020; Когина Э. Н., 2019), дефекты зубных рядов выявляются у 38,6% лиц 18-25 лет (Абдрахманов А. К., 2019), а около 70% лиц 50-60 лет пользуются зубными протезами (Глазкова Е. В., 2020).

Утрата зубов при ХАП сопровождается стойкими морфофункциональными нарушениями: снижением жевательной эффективности, нарушением пищеварения, ухудшением эстетики и речевой функции (Екушева Е. В., 2019; Чайковская И. В., Забродняя В. К., 2020), что существенно влияет на качество жизни пациентов и создаёт значительную медико-социальную нагрузку (Zang H.-L. et al., 2023). Распространённость ХАП достигает 45-50% у лиц 39-44 лет, превышает 50% после 50 лет (Lamba J. et al., 2023; Sălceanu M. et al., 2025), а в отдельных регионах РФ – 95-100% (Глазкова Е. В., 2020). ХАП занимает третье место по частоте обращений в стоматологические учреждения (15-30%), а среди причин удаления зубов составляет более 40% у лиц 35-44 лет и 78-80% у пожилых (Karamifar K. et al., 2020; Tan B. et al., 2020).

Патогенез ХАП определяется взаимодействием микробной биоплёнки корневых каналов и иммунного ответа организма (Karamifar K. et al., 2020; Galler K. M. et al., 2021). Ключевую роль играют провоспалительные цитокины (IL-1β, TNF-α, IL-6), активирующие RANKL-опосредованный остеокластогенез и резорбцию костной ткани (Wang Q. et al., 2024; Luo X. et al., 2022; Liu J. et al., 2023). Различные формы заболевания имеют специфический иммунный профиль: гранулирующая ассоциирована с высоким уровнем ФНО-α и ИЛ-1β (Педорец А. П. и др., 2022; Rodrigues R. C. V. et al., 2024), гранулематозная – с преобладанием Th2-ответа, фиброзная – с повышением ИЛ-10 (Braz-Silva P. H. et al., 2019; Wen Y. H. et al., 2024). Выявлена значимость полиморфизмов генов цитокинов (IL1B, IL10, TNFA) и ремоделирования тканей (MMP9, VDR) в предрасположенности к ХАП, что открывает возможности персонализированной диагностики (Inchingolo F. et al., 2020; Falatah A. M. et al., 2024).

Вместе с тем в литературе отсутствует систематизированный подход к оценке совокупного влияния локальных, системных и генетических факторов на прогноз лечения (Karamifar K. et al., 2020; Wen Y. H. et al., 2024). Недостаточно изучена сравнительная эффективность различных протоколов эндодонтического лечения с клинико-экономических позиций (Dubey P. et al., 2025; Usta S. N. et al., 2022). Не разработаны стандартизированные критерии оценки влияния современных технологий (ультразвуковая и лазерная активация

ирригантов, биокерамические силеры) на остеоинтеграцию и отдалённые результаты лечения (Yan Y. et al., 2023; Horhat R. M. et al., 2023; Widbiller M. et al., 2022).

ХАП представляет собой не только локальную стоматологическую проблему, но и системную патологию с доказанной ассоциацией с атеросклерозом (Al-Abdulla N. et al., 2023), ишемической болезнью сердца и отягощением соматических заболеваний (Lamba J. et al., 2023; León-López M. et al., 2025; Multari S. et al., 2024). Это обусловливает необходимость комплексного исследования, направленного на: разработку многомерных моделей оценки риска осложнений ХАП с учётом клинических, микробиологических, иммунологических и генетических детерминант (Zhang C. et al., 2025; Wen Y. H. et al., 2024); сравнительную оценку эффективности и экономической целесообразности инновационных протоколов эндодонтического лечения (Dubey P. et al., 2025; Zang H.-L. et al., 2023); создание алгоритмов персонализированного выбора лечебной тактики (Inchingolo F. et al., 2020; Karamifar K. et al., 2020).

Решение данной научной задачи позволит повысить предсказуемость результатов эндодонтического лечения, минимизировать риск осложнений и обеспечить оптимальное восстановление морфофункциональных параметров зубочелюстной системы, что имеет существенное значение для совершенствования качества стоматологической помощи и снижения бремени заболевания на систему здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования. Хронические воспалительные заболевания периапикальных тканей (ХПЗ) остаются ключевой проблемой стоматологии ввиду высокой распространённости, сложного патогенеза и значительной доли неудач лечения, что обусловливает потребность в персонализированных подходах (Pérez A. S. et al., 2023; Wen Y. H. et al., 2024).

Данные о распространённости ХПЗ фрагментарны вследствие различий в дизайне исследований (Buaoud M. M. et al., 2023; Palmeira E. et al., 2024). Многоцентровые исследования с детализацией по клиническим формам для Центральной России отсутствуют. Роль отдельных факторов риска (качество эндодонтического лечения, соматическая патология, курение) описана, но их совокупное влияние на исходы ХПЗ методами многомерного моделирования не изучено (de Araujo B. M. et al., 2024; Ye L. et al., 2023).

Роль цитокинов (IL-1β, TNF-α, RANKL) в иммунопатогенезе периапикального воспаления активно исследуется, однако интеграция клинических, морфологических и иммунологических параметров в единую модель не реализована (Rodrigues R. C. V. et al., 2024; Milojevic N. et al., 2024). Динамика микробного профиля в ходе терапии и сравнение микробиоты канала и пародонтального кармана при различных вариантах течения ХПЗ остаются малоизученными (Szaraz D. et al., 2025; Ahlat M. et al., 2023).

Прогностическая значимость генетических полиморфизмов при осложнённом течении ХПЗ не определена, имеющиеся работы разрозненны и основаны на малых выборках (Falatah A. M. et al., 2024; Saremi L. et al., 2023). Комплексные модели оценки риска осложнений, объединяющие клинические, микробиологические, иммунологические и генетические данные, не разработаны, как и алгоритмы выбора стратегии лечения на основе индивидуального профиля пациента (Zhang C. et al., 2025; Gong Q. et al., 2024).

Указанные нерешённые вопросы определяют научную новизну и практическую значимость настоящего исследования, направленного на создание персонализированных систем поддержки клинических решений (Agger A. E. et al., 2023; Wen Y. H. et al., 2024).

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертационная работа является фрагментом НИР кафедры клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии №1 ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России – «Применение современных методов для оптимизации диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний у взрослых», в которой автор является ответственным исполнителем.

Диссертант выполнила фрагменты НИР, посвящённые изучению эпидемиологии и факторов риска хронического апикального периодонтита, клинико-морфологической и иммуногистохимической характеристике периапикальных поражений, молекулярно-генетическому исследованию микробиоты корневых каналов и зубодесневой борозды пораженного зуба, анализу однонуклеотидных полиморфизмов генов модуляции воспалительных реакций и разработке математических моделей оценки риска заболевания и его осложнений. Проведена валидация прогностических алгоритмов в проспективном клиническом исследовании с оценкой качества жизни пациентов и экономической эффективности персонализированных лечебно-диагностических подходов.

Диссертация запланирована на заседании Ученого Совета ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России, протокол № 5 от «18» декабря 2024 года, номер госрегистрации; 125012400780-6, и утвержден научный консультант – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии №2 ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль – Бессонов Сергей Николаевич.

Цель исследования – разработать комплексную систему организации высокоспециализированной медицинской помощи пациентам с хроническими болезнями периапикальных тканей.

Задачи исследования:

1. Провести многоцентровое исследование и дать оценку распространенности и заболеваемости хроническими болезнями периапикальных тканей среди населения г. Ярославля и Ярославской области.

2. Оценить роль факторов риска в формировании хронических болезней периапикальных тканей и их влияние на возможные варианты исходов после консервативного и хирургического лечения.

3. Установить взаимосвязи между клиническими проявлениями, морфологическими изменениями и параметрами иммунной реактивности с последующим применением многомерных статистических методов (факторный анализ, кластерный анализ) для выявления паттернов и закономерностей.

4. Сравнить микробный профиль и количественные характеристики микробиоценоза корневых каналов и зубодесневой борозды зоны пораженного зуба в процессе стандартной эндодонтической терапии у пациентов при различных вариантах течения воспалительного процесса с использованием молекулярно-генетических методов.

5. Провести анализ ассоциаций полиморфизмов кандидатных генов, участвующих в ключевых патогенетических механизмах (воспалительный ответ, ремоделирование костной ткани, иммунная регуляция), с риском формирования осложненного течения хронических периапикальных воспалительных заболеваний.

6. Построить многомерные математические модели оценки риска формирования осложнений при различных вариантах лечения хронических болезней периапикальных тканей.

7. Разработать аналитические алгоритмы принятия решений при оказании стоматологической помощи с учетом мультипликативного взаимодействия предиктивных переменных, формирующих уникальный профиль пациента.

8. Выполнить оценку клинической и экономической эффективности предлагаемых решений у пациентов при хронических болезнях периапикальных тканей.

Научная новизна исследования. Впервые проведён комплексный эпидемиологический анализ заболеваемости хроническим апикальным периодонтитом в популяции Ярославского региона за 2017-2024 гг. с применением трендового анализа и методов прогнозирования.

Впервые установлены закономерности формирования иммунологического профиля периапикальных тканей с определением соотношения RANKL/OPG, уровней провоспалительных (IL-1β, IL-6, TNF-α, G-CSF) и противовоспалительных (IL-10, IL-4) цитокинов при различных формах хронического апикального периодонтита и их взаимосвязь с характером костной деструкции.

Впервые методом APAAP-иммунофенотипирования определён субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток периапикального очага ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD14^+$, $CD19^+$, $CD38^+$, $CD80^+$, $CD83^+$, $CD86^+$), установлены корреляции между соотношением $CD4^+/CD8^+$, экспрессией $CD86^+$ и концентрацией провоспалительных цитокинов, раскрывающие механизмы Th1/Th17-опосредованной иммунной регуляции костной резорбции.

Впервые выявлены ассоциации полиморфизмов генов IL-10 (rs1800896), IL-1β (rs1143627), TNF-α (rs1800629), GSTP1 (rs1695), CYP1A2 (rs2069522), TP53, MMP-9 с клиническими формами и исходами эндодонтического лечения; определены генетические предикторы неблагоприятного течения методом MDR-анализа.

Впервые проведена молекулярно-генетическая характеристика микробиома корневых каналов при первичном и вторичном инфицировании с установлением этиопатогенетической роли Enterococcus faecalis, Fusobacterium spp., Porphyromonas spp.

Впервые выполнен фармакоэкономический анализ (Cost-Utility Analysis) эндодонтического лечения с расчётом показателей ICER и QALY, обосновывающий экономическую эффективность предложенного подхода.

Впервые разработан риск-ориентированный алгоритм ведения пациентов с хроническим апикальным периодонтитом на основе стандарта ISO 31000-2019 с интеграцией клинических, иммунологических, микробиологических и генетических факторов прогноза.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость определяется расширением представлений об этиопатогенезе хронического апикального периодонтита. Установленные взаимосвязи между профилем провоспалительных (IL-1β, IL-6, TNF-α, G-CSF) и противовоспалительных (IL-10, IL-4) цитокинов и соотношением RANKL/OPG углубляют понимание механизмов костной резорбции в периапикальных тканях. Выявленные ассоциации полиморфизмов генов IL-10 (rs1800896), IL-1β (rs1143627), TNF-α (rs1800629), GSTP1 (rs1695), CYP1A2, TP53, MMP-9 с клиническим течением заболевания формируют основу персонализированного подхода к диагностике и лечению. Результаты MDR-анализа межгенных взаимодействий вносят вклад в понимание генетической архитектуры предрасположенности к деструктивным формам периодонтита. Молекулярно-генетическая характеристика микробиома корневых каналов при первичной и вторичной инфекции расширяет представления о роли Enterococcus faecalis, Fusobacterium spp., Porphyromonas spp. в персистенции периапикального воспаления.

Практическая значимость состоит в разработке и внедрении комплекса диагностических и прогностических инструментов. Предложена балльная система стратификации пациентов по степени риска неблагоприятного исхода эндодонтического лечения (0-V класс), основанная на 18 клинико-анамнестических, рентгенологических и лабораторных показателях. Разработана прогностическая модель на основе ROC-анализа (AUC=0,891-0,938, чувствительность 91,6%, специфичность 86,0%). Создан риск-ориентированный алгоритм ведения пациентов на основе ISO 31000-2019 с интеграцией клинических, иммунологических, микробиологических и генетических факторов. Фармакоэкономический анализ (ICER 172 404 руб./QALY) обосновывает экономическую целесообразность предложенного подхода. Валидированные

критерии мониторинга по индексам PAI и CBCT-PAI, опросникам SF-36 и OHIP-14 позволяют объективизировать оценку результатов терапии в сроки 6, 12 и 24 месяца. Полученные данные могут использоваться при разработке клинических рекомендаций и образовательных программ для врачей-стоматологов.

Личный вклад соискателя. Диссертация является самостоятельным научным трудом. Автором лично проведены информационно-патентный поиск, анализ отечественной и зарубежной литературы, обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи, определена методологическая программа исследования.

Самостоятельно выполнены ретроспективный анализ учётно-отчётных форм стоматологических учреждений Ярославской области и медицинских карт, отбор и формирование групп наблюдения, комплексное клинико-стоматологическое обследование и анкетирование пациентов, оценка данных клинико-морфологических, иммуногистохимических, микробиологических и молекулярно-генетических исследований.

Разработаны математические модели прогнозирования риска осложнений, алгоритмы персонализированной маршрутизации и система риск-стратификации. Выполнена статистическая обработка данных методами регрессионного, дискриминантного, факторного и кластерного анализа, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Подготовлены материалы публикаций и докладов на научно-практических конференциях, оформлены диссертация и автореферат. В соавторских работах реализованы научные идеи соискателя; идеи и разработки соавторов не использованы.

Методология и методы исследования. Объект исследования – хронические воспалительные заболевания периапикальных тканей у взрослого населения Ярославской области. Предмет исследования – распространённость и территориальные диспаритеты хронического апикального периодонтита, факторы риска его возникновения и осложнённого течения, клинико-морфологическая характеристика периапикальных поражений, иммуногистохимический профиль воспалительного инфильтрата, цитокиновый статус тканей и периферической крови, состав микробиоты корневых каналов и зубодесневой борозды, однонуклеотидные полиморфизмы генов модуляции воспалительных и иммунных реакций, математические модели оценки риска и персонализированной маршрутизации пациентов, качество жизни и экономическая эффективность разработанных лечебно-диагностических алгоритмов.

При выполнении диссертационного исследования использованы клинические, лабораторные методы, методы лучевой диагностики, количественной морфологии, иммуногистохимического анализа (методика APAAP с панелью моноклональных антител), экспериментальной микробиологии, молекулярно-генетического анализа (полимеразная цепная

реакция в реальном времени, анализ однонуклеотидных полиморфизмов, метод Multifactor Dimensionality Reduction), практической социологии (анкетирование, интервьюирование, валидированные опросники SF-36 и OHIP-14), а также методы статистического моделирования (регрессионный, дискриминантный, факторный и кластерный анализ, ROC- и PRC-анализ, анализ «затраты–полезность»). Выдержанный дизайн исследования, реализованный в формате последовательных модулей – информационного, клинического, аналитического и результативного, – обеспечил методологическую целостность и воспроизводимость полученных результатов.

Чёткая систематизация материала позволила создать оригинальные базы данных с получением одиннадцати свидетельств о государственной регистрации базы данных в ФИПС Роспатента Российской Федерации и выполнить обработку данных с использованием профессионального программного пакета STATISTICA (Data Science Workbench, TIBCO Software Inc., 2022), версия 14.0.1.25, в среде Windows. Работа базируется на принципах доказательной медицины с применением систем искусственного интеллекта PubMed AI и ASReview Lab для объективизации процедуры скрининга литературных источников. Объём исследуемого материала, включающий популяционную выборку, 421 клинический случай для анализа факторов риска, 132 клинико-морфологических наблюдения, 94 иммунологических, 300 микробиологических и 200 молекулярно-генетических исследований, позволил получить статистически значимые результаты.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Заболеваемость хроническими болезнями периапикальных тканей в Ярославском регионе характеризуется выраженной динамикой с максимальным снижением в период 2020-2021 гг. (до 78-84% от базового уровня) и последующим ростом в 2023-2025 гг. (до 115-125%), при этом показатели заболеваемости варьируют от 436 до 514 на 1000 населения в зависимости от территориальной принадлежности, что свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к планированию специализированной стоматологической помощи.
2. Формирование деструктивных форм хронического апикального периодонтита ассоциировано с комплексом модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, среди которых наибольшую прогностическую значимость имеют: размер периапикального очага более 1,5 см (OR=5,8; 95% CI 2,3-14,6), наличие свищевого хода (OR=9,2; 95% CI 3,1-27,4), декомпенсированный сахарный диабет (OR=6,05), колонизация Porphyromonas endodontalis (OR=4,43) и индекс PAI≥3 через 12 месяцев (OR=4,17).
3. Иммунопатогенез хронического апикального периодонтита характеризуется дисбалансом субпопуляций иммунокомпетентных клеток с преобладанием $CD4^+$ Т-хелперов, снижением соотношения $CD4^+/CD8^+$ (1,52±0,28 против 1,95±0,35, $p<0,05$), 2,6-кратным увеличением

экспрессии костимуляторной молекулы $CD86^+$, повышением концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β (22,03±3,21 пг/мл) и IL-6 (26,38±5,09 пг/мл) с высокой корреляцией (r=0,76-0,93) и смещением баланса RANKL/OPG в сторону остеокластогенеза, что определяет прогрессирование костной деструкции.

4. Микробиом корневых каналов при первичной инфекции характеризуется доминированием Enterococcus faecalis (частота выявления 83,5%), Fusobacterium spp. (57,6%) и Porphyromonas spp. (51,2%), тогда как при вторичной инфекции наблюдается инверсия микробного профиля с преобладанием Candida spp. (60,0%) и Streptococcus spp. (52,4%), что обусловливает дифференцированный выбор антимикробной терапии.

5. Полиморфизмы генов IL-1β (rs1143627 TC/CC, OR=3,79), TNF-α (rs1800629 GA/AA, OR=3,26), IL-10 (rs1800896 A-аллель, OR=2,81), GSTP1 (rs1695), CYP1A2 (rs2069522), TP53 и MMP-9 (rs17576) ассоциированы с риском развития деструктивных форм заболевания; MDR-анализ межгенных взаимодействий выявил наиболее значимую комбинацию IL-1β/TNF-α/MMP-9 (Testing Balanced Accuracy 79,8%, CVC 10/10), что позволяет идентифицировать пациентов с генетической предрасположенностью к осложнённому течению.

6. Разработанные многомерные математические модели прогнозирования исходов эндодонтического лечения, включающие клинико-анамнестические, рентгенологические, микробиологические и генетические предикторы, обеспечивают высокую диагностическую точность (ROC AUC=0,891-0,938) с чувствительностью 91,6% и специфичностью 86,0%, что позволяет стратифицировать пациентов по степени риска (0-V класс) и персонализировать тактику лечения.

7. Риск-ориентированный алгоритм ведения пациентов, разработанный на основе стандарта ISO 31000-2019 с интеграцией мультипликативного взаимодействия 18 предиктивных переменных, обеспечивает улучшение показателей качества жизни по опросникам SF-36 (разница MCS 6,2 балла, $p<0,001$) и OHIP-14 (снижение на 85% против 51% в группе сравнения), а также прирост QALY на 0,208 за 24 месяца наблюдения.

8. Предложенная система организации высокоспециализированной помощи пациентам с хроническими болезнями периапикальных тканей является экономически эффективной: показатель ICER составляет 172 404 руб./QALY, что значительно ниже порогового значения готовности платить (WTP 1280000-2560000 руб./QALY); инкрементальные затраты в размере 35 860 руб. компенсируются сокращением сроков лечения, снижением частоты осложнений и повторных вмешательств.

Степень достоверности и апробация результатов. Проведение диссертационного исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России (протокол № 71 от 28 ноября 2024 года).

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России, протокол № 5 от «18» декабря 2024 года, номер госрегистрации; 125012400780-6.

Основные положения диссертационной работы были доложены, обсуждены и одобрены на: 78-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2024); II-й Всероссийской научно-практической конференции «Ярославская зима. Пациентоориентированная стоматология», (Ярославль, 2025); 79-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2025); научно-практической конференции с международным участием "Актуальные вопросы современной хирургической стоматологии и пародонтологии" (Воронеж, 2025).

Апробация диссертации проведена 10 февраля 2026 года на совместном заседании кафедр терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж и ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России: клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии №1, клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии №2, госпитальной хирургии, хирургических болезней с курсом эндокринной хирургии, общей хирургии, хирургии института непрерывного профессионального образования, оториноларингологии, лучевой диагностики и радиомики, микробиологии с вирусологией и иммунологией, биологии с генетикой, фармакологии и клинической фармакологии, общественного здоровья и здравоохранения, медицинской кибернетики с курсом медицинской информатики, (Протокол № 181 от 10 февраля 2026 г.).

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена комплексным подходом к решению поставленных задач, применением современных методов и технических средств, а также достаточным объёмом клинического материала. Выбор актуальной концепции и адекватного дизайна исследования в сочетании с корректной статистической обработкой данных подтверждают обоснованность сделанных выводов.

Внедрение результатов исследования. Наиболее значимые результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс следующих медицинских организаций: Университетской клиники ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная стоматологическая поликлиника», стоматологического отделения ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 9», ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики Содружество», ООО «Стоматологический центр "Ярославль"», ООО «Стоматологический центр доктора Королёва "КИТ"», ООО «Стоматология "Мединвест"», ООО «СтАр – стоматология

альтернативных решений», ЗАО «Стоматологическая клиника "Консилиум"». Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедр клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии № 1 и № 2 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации результатов исследования. По теме диссертационного исследования опубликовано 37 научных работ, 17 из которых в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Получен Патент на изобретение, одиннадцать Свидетельств о государственной регистрации базы данных и два Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа написана на русском языке и состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Первая глава посвящена обзору литературы по теме исследования. Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Третья, четвёртая, пятая и шестая главы содержат результаты собственных исследований. Список литературы включает 414 источников, из которых 198 отечественных и 216 зарубежных. Общий объём диссертации составляет 379 страниц машинописного текста. Работа иллюстрирована 69 рисунками и содержит 138 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. Исследование выполнено в формате последовательных модулей: информационного, клинического, аналитического и результативного.

Информационный модуль. На первом этапе проведён систематический поиск литературы в базах Cochrane, Web of Science, PubMed/MEDLINE, Scopus и eLIBRARY.RU по модели PCC с применением систем PubMed AI и ASReview Lab. Из 2850 выявленных записей после удаления дубликатов и двухэтапного скрининга в анализ включено 414 источников (198 отечественных, 216 зарубежных). На втором этапе выполнен ретроспективный анализ статистической отчётности стоматологических учреждений Ярославской области (ГБУЗ ЯО «Ярославская областная стоматологическая поликлиника», ЦРБ Гаврилов-Ямского, Переславского, Ростовского и Тутаевского районов, МЦДиП «Содружество») за 2017-2024 гг. Собраны данные о численности прикрёпленного населения и пациентов с диагнозами болезней периапикальных тканей (МКБ-10: K04.4-K04.8). Общая популяционная выборка составила 23350 пациентов. Распределение по возрасту в 2024 г. представлено в таблице 1. На третьем этапе у 421 пациента из 23350 с подтверждённым диагнозом (K04.4-K04.8) проведён анализ факторов риска с расчётом добавочного риска, добавочной доли популяционного риска и атрибутивной фракции. Выполнен

анализ 32 факторов риска осложнений у 250 пациентов с оценкой относительного риска и отношения шансов. Стратификация проведена методом Фишберна.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным группам, % от общего числа случаев ХАП

Возрастная группа	Распространённость (%)	Примечание
18-44	55,0	Доминирующая, рабочий возраст
45-59	37,0	Высокий риск (моляры)
60-74	6,5	Снижение из-за потери зубов
75+	1,5	Минимальная, коморбидность

Клинический модуль включал пять этапов. На первом этапе (клинико-морфологические соответствия) у 132 пациентов сопоставлены данные клинических, рентгенологических (радиовизиография, ОПТГ, КЛКТ) и морфологических исследований. Морфологическая верификация выполнена методом световой микроскопии на 80 фрагментах (гематоксилин-эозин).

На втором этапе (иммуногистохимическое исследование) изучены 80 биопсий периапикальных тканей методом АРААР с моноклональными антителами панели CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD38, CD80, CD83, CD86.

На третьем этапе (иммунологическое исследование) определены уровни тканевых провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6) при различных формах периодонтита методом ИФА. У 94 пациентов в периферической крови исследованы провоспалительные (IL-1β, IL-6, G-CSF, IFN-γ, TNF-α) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, OPG, RANKL) цитокины до удаления зуба и через 5 недель после операции.

На четвёртом этапе (микробиологическое исследование) проведён молекулярно-генетический анализ микробиоты корневых каналов и зубодесневой борозды у пациентов с бессимптомным (n=170) и симптоматическим (n=130) течением хронического апикального периодонтита. Выделение ДНК выполнено на автоматизированной станции, детекция – методом ПЦР в реальном времени.

На пятом этапе (молекулярно-генетическое исследование) у 200 пациентов (150 с хроническим апикальным периодонтитом, 50 – контроль) изучены полиморфизмы 8 генов: IL-10, IL-1β, TNF-α, GSTP1, CYP1A2, TP53, COL1A1, MMP-9 методом ПЦР в реальном времени. Межгенные взаимодействия оценены MDR-анализом.

Аналитический модуль. Построены многомерные математические модели оценки риска заболеваний периапикальных тканей и их осложнений методами регрессионного и дискриминантного анализа. На основе моделей разработаны алгоритмы принятия решений с учётом мультипликативного взаимодействия предикторов, реализующие подход пациенто-ориентированной маршрутизации.

Результативный модуль. На первом этапе оценена клиническая эффективность с помощью опросников OHIP-14 и SF-36 у двух групп по 50 пациентов до и после лечения по различным алгоритмам. На втором этапе проведён анализ «затраты-полезность» (CUA) с расчётом QALY. На третьем этапе выполнен анализ согласованности методом Бленда-Алтмана и построена стратегия риск-менеджмента на основе ISO 31000-2019.

Статистический анализ данных.

В исследовании реализована комплексная стратегия статистической обработки, сочетающая описательные и сравнительные подходы и применимая к данным, полученным в проспективных и ретроспективных схемах наблюдения. Кросс-секционные срезы использовались для выявления ассоциаций между изучаемыми факторами и клиническими проявлениями хронического апикального периодонтита, а дизайн случай контроль применялся для сопоставления группы пациентов с установленной патологией и контрольной выборки с целью оценки потенциальных причинно-следственных связей. Анализ охватывал клинические показатели, лабораторно-инструментальные измерения и морфологические характеристики, полученные в одноцентровых и многоцентровых протоколах, что повышало репрезентативность результатов. Проверка предпосылки нормальности распределения выполнялась с использованием графических методов и статистических критериев, при малом объёме выборки применялся критерий Шапиро Уилка, а при больших массивах данных использовался тест Колмогорова Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. При «нормальном» распределении параметры описывались средним значением и стандартным отклонением. При отклонении от нормальности или неопределённой форме распределения применялись непараметрические показатели, включая медиану, квартили и интерквартильный размах, а также ранговые преобразования, обеспечивающие устойчивость к выбросам и асимметрии. Для межгрупповых сравнений использовались непараметрические критерии Манна Уитни для независимых выборок и Уилкоксона для парных наблюдений, а при сравнении более двух групп применялся критерий Крускала Уоллиса. При анализе таблиц сопряжённости рассчитывались относительный риск, отношение шансов и атрибутивный риск, что позволяло количественно оценивать силу ассоциаций, дополнительно применялся корреляционный (Gamma) анализ для оценки направленности и выраженности связей.

Расширенный блок обработки включал ROC и PRC анализ с расчётом площади под кривыми, методы кластеризации, а также SNP анализ с контролем равновесия Харди Вайнберга и оценкой частот аллелей в рамках генетических исследований хронического апикального периодонтита. Для многомерных задач применялись логистическая регрессия и множественная линейная регрессия с учётом взаимодействия факторов, а для выявления скрытых структур использовались факторный анализ, анализ соответствий и многомерное шкалирование, что

обеспечивало интерпретируемое представление связей между клиническими, микробиологическими и генетическими характеристиками.

Статистическая обработка выполнялась в специализированных программных средах MedCalc для описательной статистики и построения ROC и PRC кривых, JMP Pro для регрессионного анализа, WINPEPI и Stata для эпидемиологических расчётов, STATISTICA для анализа таблиц сопряжённости и кластеризации, а также Microsoft Office для подготовки таблиц, графиков и иллюстративного материала. Для углублённого анализа ассоциаций и уменьшения размерности данных при изучении связи однонуклеотидных полиморфизмов с риском хронического апикального периодонтита использовались программы Haplostats и MDR (Multifactor Dimensionality Reduction v. 3.0.2). При использовании одномерных и многомерных статистических тестов и критериев, значимыми считались результаты при вероятности ошибки меньше 5% ($p<0,05$).

Результаты собственных исследований. Эпидемиологический модуль реализован на основании ретроспективного анализа отчётности стоматологических учреждений Ярославской области за 2017-2024 гг. Из 23350 пациентов с верифицированным диагнозом болезней периапикальных тканей (МКБ-10: K04.4-K04.8) для углублённого анализа отобран 421 случай. В возрастной структуре преобладали лица трудоспособного возраста: 18-44 лет – 55,0%, 45-59 лет – 37,0%, 60-74 лет – 6,5%, 75+ лет – 1,5%. Для каждого года рассчитаны интенсивные, экстенсивные и базисные показатели заболеваемости с 95%-ными доверительными интервалами ($p<0,05$), показатели наглядности, цепные и базисные темпы роста, коэффициенты вариации.

Среднемноголетняя распространённость ХАП составила 436-514 случаев на 1000 взрослого населения в зависимости от агломерации, что существенно превышает зарубежные популяционные оценки. Наибольшие значения зарегистрированы в Рыбинской и Переславской агломерациях, наименьшие – в Ярославской, что отражает более высокую доступность специализированной помощи в региональном центре.

Динамический анализ выявил три фазы. Первая фаза (2017-2019) характеризовалась стабильными значениями с ежегодным приростом 0,8-1,6%. Коэффициент вариации между агломерациями составлял 5,0-5,4%, что указывает на умеренную межтерриториальную дифференциацию.

Вторая фаза (2020-2021) – резкое падение показателей вследствие пандемии COVID-19. В 2020 г. цепные темпы снижения составили 71,8-76,3% от предыдущего года (−21-156 случаев на 1000). Наиболее глубокое падение – в Ярославской агломерации (до 58,1% от базового уровня 2017 г.). Снижение не отражало истинного уменьшения распространённости, а было обусловлено ограничением планового приёма, снижением обращаемости и недостаточной диагностикой бессимптомных форм, что вело к накоплению недиагностированных случаев.

Третья фаза (2022-2025) – постепенное восстановление. В 2022 г. цепные темпы прироста составили 122-130%. К 2023 г. распространённость в большинстве агломераций превысила допандемийный уровень (115-127% от 2017 г.), максимально – в Переславской агломерации (602,6 на 1000). К 2025 г. показатели стабилизировались: от 432,8 (Угличская) до 584,7 (Переславская) на 1000 населения.

Территориальный анализ выявил устойчивые диспаритеты. Ярославская агломерация демонстрировала наиболее благоприятную динамику: снижение с 564,7 до 460,5 на 1000 (средний ежегодный темп убыли 1,8-2,5%, коэффициент регрессии b от −9,7 до −6,9 на 1000 в год). Малые агломерации показали противоположную тенденцию: к 2025 г. базисные показатели превысили уровень 2017 г. на 26-73 случая на 1000 (средний прирост 7,3-7,8 на 1000 в год), что связано с дефицитом кадров и ограниченными возможностями для полноценного эндодонтического лечения.

Первичная заболеваемость в 2017 г. варьировала от 8,5 до 10,4 на 1000. В пандемийный период снизилась на 22-41%, восстановление носило неравномерный характер: Переславская и Рыбинская агломерации к 2025 г. достигли 115-122% от допандемийных значений, Ростовская стабилизировалась на уровне 92,9%. Линейные трендовые модели (R^2=0,055-0,260) подтвердили разнонаправленность тенденций; невысокие значения R^2 объясняются U-образной кривой пандемийного провала. Абсолютный разрыв между Переславской (584,7) и Ярославской (460,5) агломерациями составил 124,2 на 1000 – клинически значимая величина.

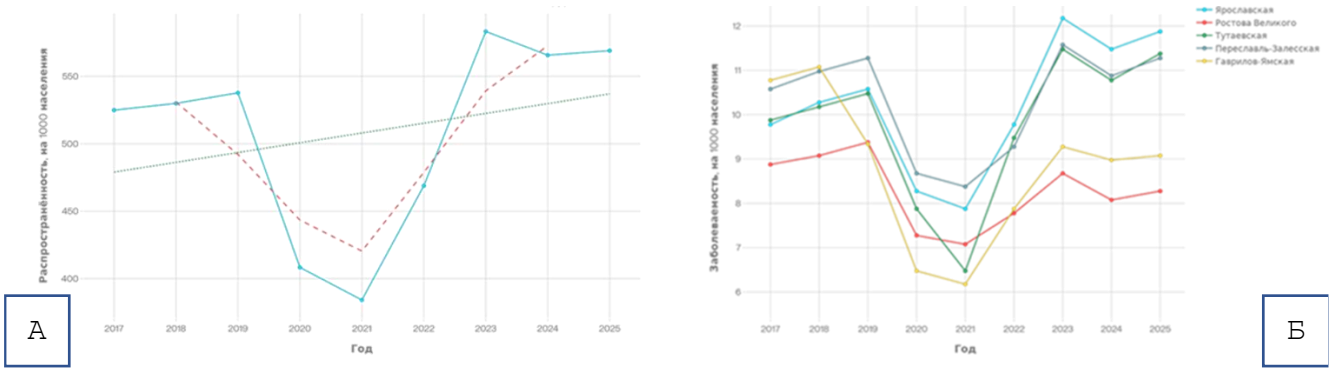


Рисунок 1 – А – Распространённость: скользящее среднее и тренд;

Б – Заболеваемость на 1000 населения

Полученные данные обосновывают необходимость дифференцированного подхода к организации эндодонтической помощи с приоритетным развитием кадрового и материально-технического потенциала малых агломераций. Количественная оценка эффекта пандемии COVID-19 на стоматологическую заболеваемость впервые проведена на репрезентативной региональной выборке с применением комплекса эпидемиологических методов, что обеспечивает возможность прогнозирования последствий аналогичных системных кризисов.

Установленные закономерности послужили основанием для формирования территориально адаптированных моделей прогнозирования, интегрированных в систему риск-менеджмента.

На основании анализа 421 случая хронического апикального периодонтита из 34 потенциальных факторов риска 18 продемонстрировали статистически значимую ассоциацию ($p<0,05$) и отобраны для системы риск-стратификации. Факторы классифицированы по степени управляемости на три категории.

Неуправляемые факторы: наибольшую ассоциативную силу продемонстрировал низкий социально-экономический статус (OR=3,31; 95% CI 2,48-4,43; $p<0,001$). Значимые ассоциации установлены для отягощённого семейного анамнеза (OR=2,97), проживания в регионе с низким фторированием воды (OR=2,12), психических расстройств (OR=1,88) и возраста старше 60 лет (OR=1,81).

Частично управляемые факторы: наивысшее OR зафиксировано для сахарного диабета с HbA1c>7% (OR=4,07). Существенные ассоциации выявлены для остеопороза (OR=3,43), заболеваний пародонта (OR=3,16), наркотической зависимости (OR=3,04), повышенного рвотного рефлекса (OR=1,96) и бронхиальной астмы (OR=1,83).

Полностью управляемые факторы: максимальные OR – для неудовлетворительной гигиены полости рта (OR=3,47; $p<0,001$), неудачи предыдущего эндодонтического лечения (OR=3,19), хронического стресса (OR=3,09), курения (OR=2,23), хронической травмы зуба (OR=2,20), нерегулярного посещения стоматолога (OR=2,07) и нарушений окклюзии (OR=1,86).

На основе рангового взвешивания по Фишберну разработан интегральный индекс риска (максимальное значение 8,124) с частными индексами 2,690, 2,591 и 2,842 для трёх категорий соответственно. Распределение индекса положено в основу шестиуровневой системы стратификации: уровень 0 (<2,708) – минимальный риск, стандартное наблюдение; уровни I-II (2,708-5,416) – умеренный риск, профилактические мероприятия каждые 6 месяцев; уровни III-IV (5,416-8,124) – высокий риск, комплексное обследование с молекулярно-генетическими методами, наблюдение каждые 3 месяца; уровень V – критический риск, немедленная терапия по индивидуализированному протоколу. Верификация на независимой выборке из 227 пациентов подтвердила прогрессивное возрастание частоты осложнений от уровня 0 к уровню V.

Расчёт атрибутивных показателей выявил, что максимальный предотвратимый вклад среди управляемых факторов принадлежит неудовлетворительной гигиене (AFp=30,2%) и неудачам эндодонтического лечения (AFp=31,5%), среди частично управляемых – сахарному диабету (AFp=24,3%). Суммарная предотвратимая доля заболеваемости при модификации всех управляемых и частично управляемых факторов достигает 60-65%. Программы улучшения гигиены и качества эндодонтического лечения обладают наибольшим профилактическим

потенциалом (суммарная AFp>60%), контроль гликемии и прекращение курения обеспечивают дополнительное снижение на 24-26%.

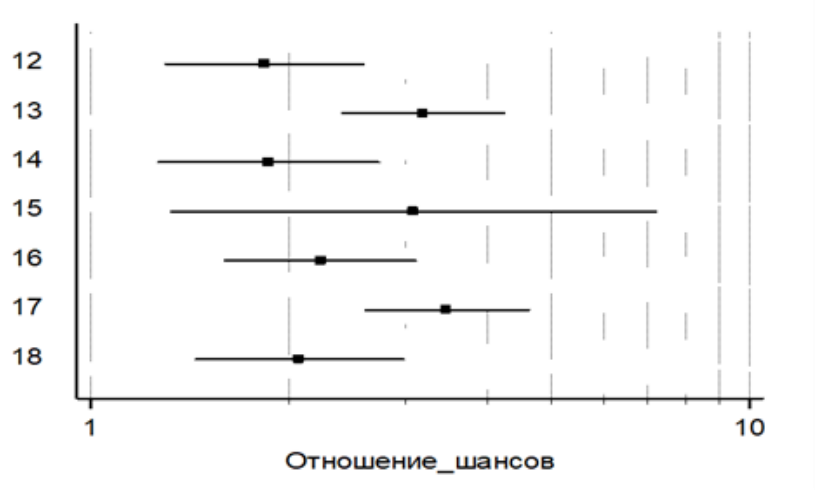


Рисунок 3 – Форест-диаграмма объединенных оценок влияния управляемых факторов риска

Стандартизированный опросник из 18 пунктов позволяет рассчитать интегральный индекс риска на доврачебном этапе без лабораторных исследований, обеспечивая персонализированный подход уже при первом обращении. Инструмент интегрирован как первый этап иерархической системы математических моделей прогнозирования.

Морфологический анализ выполнен на 132 биоптатах периапикальных тканей (окраска гематоксилином и эозином, верификация двумя патоморфологами с консенсусным заключением). Преобладал гранулематозный тип: периапикальная гранулёма – 37,12% (n=49), радикулярная киста – 14,39% (n=19), фиброзный периодонтит и комбинированные формы – 19,70% (n=26), смешанные и атипичные варианты – 28,79% (n=38). Высокая доля атипичных форм подчёркивает ограниченность бинарной классификации «гранулёма–киста».

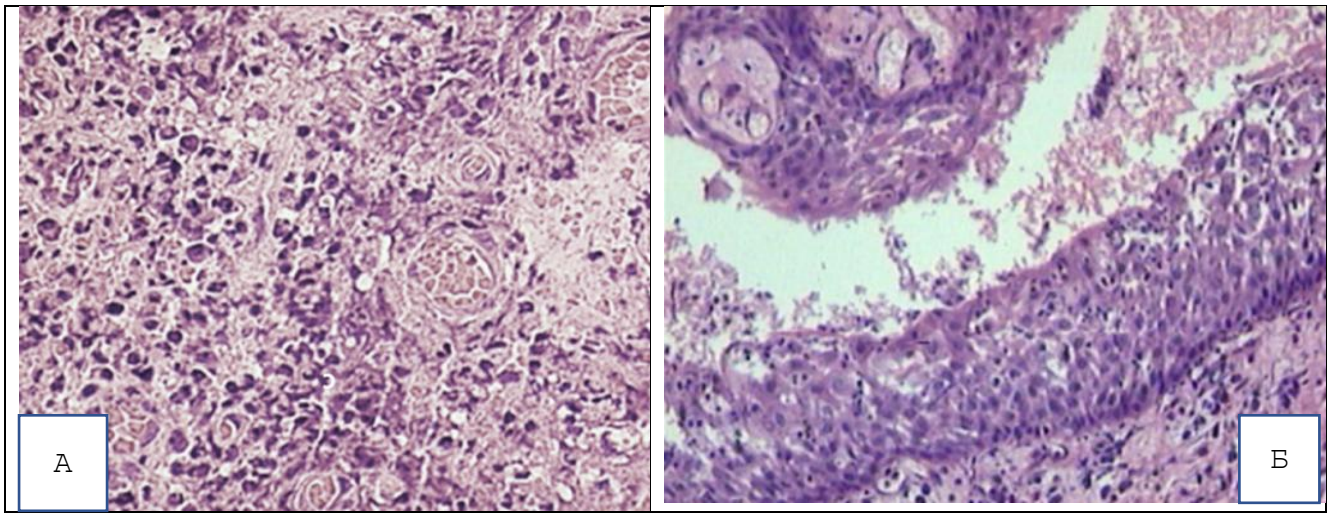


Рисунок 4.3 – Периапикальная гранулёма (А), радикулярная киста (Б)окраска гематоксилин-эозин, х100

Установлены существенные расхождения между клинико-рентгенологическим и морфологическим диагнозами. Из 65 детально сопоставленных случаев полное соответствие – лишь в 46,15% (n=30), частичное несоответствие – в 38,46% (n=25), полное несоответствие – в 15,38% (n=10). Суммарная частота диагностических ошибок составила 53,85%, наиболее типичная – гипердиагностика радикулярных кист при наличии гранулём.

Таблица 2 – Распределение морфологических форм хронических периапикальных поражений

Морфологическая форма	Количество случаев (n)	Процент (%)
Периапикальная гранулёма	49	37,12
Радикулярная киста	19	14,39
Фиброзный апикальный периодонтит и комбинированные формы	26	19,70
Дополнительная категория поражений	38	28,79
ВСЕГО	132	100,00

Анализ размерных характеристик показал, что очаги 0,1-0,5 см (33,3%) в большинстве соответствовали гранулёмам (71,4%), очаги 0,5-1,0 см (41,7%) характеризовались максимальной морфологической гетерогенностью, очаги >1,5 см – кистозными формами (78-95%). Размер >1,5 см явился значимым предиктором кисты (OR=5,8; 95% CI 2,3-14,6; p<0,001; LR+=4,1). Наличие чёткой склеротической границы продемонстрировало наибольшую диагностическую ценность (OR=9,2; 95% CI 3,1-27,4; p<0,001; LR+=4,9).

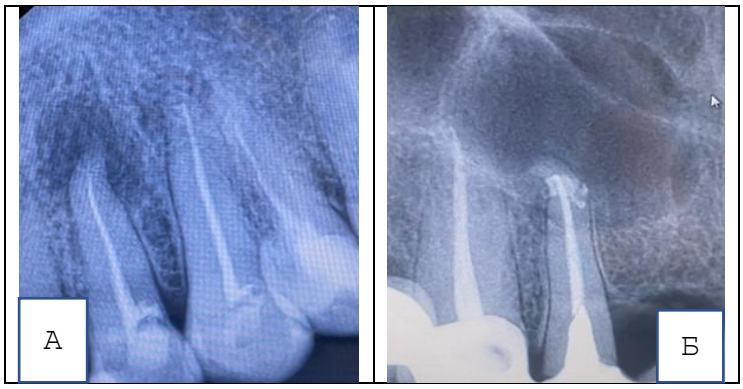


Рисунок 4 – Дооперационная рентгенограммы периапикальной гранулёмы (А) и радикулярной кисты (Б)

Комбинация размера >1,5 см и склеротической границы обеспечивает чувствительность 85-92% и специфичность 75-80% для верификации кисты. В промежуточной категории 0,5-1,0 см частота расхождений достигала 48-72%. Локализация в области верхних передних зубов чаще ассоциировалась с кистами (52,7%), в области моляров нижней челюсти – с гранулёмами, однако различия статистически незначимы (p>0,05).

Полученные результаты обосновывают необходимость гистологической верификации как обязательного компонента протокола хирургического лечения периапикальной патологии.

Данные морфологического анализа интегрированы в систему математических моделей прогнозирования.

Иммуногистохимическое исследование выполнено на 80 биоптатах периапикальных тканей с использованием метода щелочной фосфатазы – антищелочной фосфатазы (АПААР). Панель моноклональных антител включала маркеры основных иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD38) и маркеры антигенпрезентирующей функции (CD80, CD83, CD86). Количественная оценка экспрессии проведена полуколичественным методом с подсчётом позитивных клеток в стандартизированных полях зрения. Материал разделён на две группы по клиническому течению заболевания – симптоматическое (с наличием клинических проявлений обострения) и бессимптомное (хроническое латентное течение).

Анализ Т-клеточного звена выявил преобладание Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате периапикальных поражений при обоих вариантах клинического течения. Количество CD3-позитивных клеток при симптоматическом течении составило 380±52, при бессимптомном – 310±42 на стандартное поле зрения ($p<0,05$). CD4-позитивные Т-хелперы продемонстрировали более выраженные различия: 260±48 при симптоматическом течении против 175±35 при бессимптомном ($p<0,01$). CD4-позитивные клетки составляли 48,6% всех Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате, что свидетельствует о хелперной направленности иммунного ответа. CD8-позитивные цитотоксические Т-лимфоциты определялись в количестве 165±38 при симптоматическом и 105±28 при бессимптомном течении ($p<0,05$), составляя 57,1% от CD4-позитивной популяции. Соотношение $CD4^+/CD8^+$ составило 1,95±0,35 при симптоматическом и 1,52±0,28 при бессимптомном течении ($p<0,05$), указывая на усиление хелперной поляризации иммунного ответа при клинически активных формах заболевания.

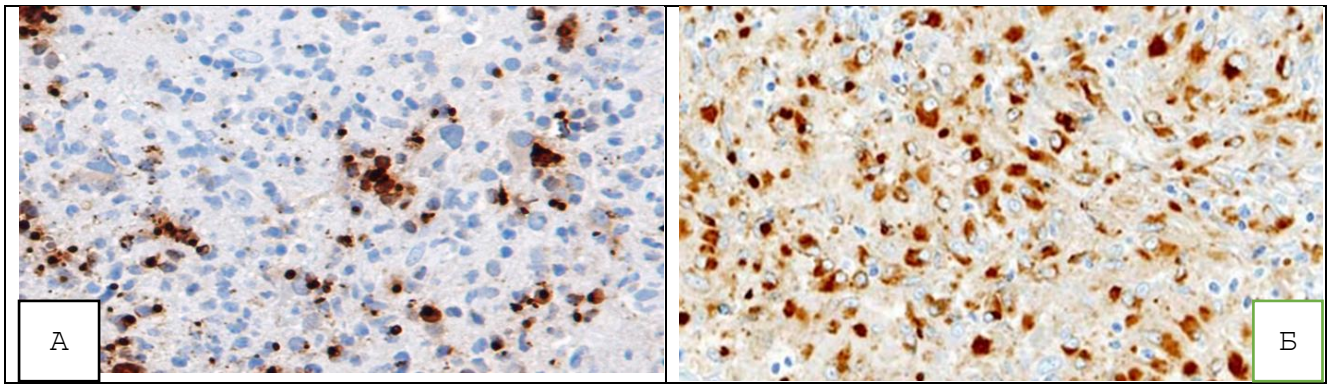


Рисунок 5 – Экспрессия $CD4^+$(А) и $CD8^+$ (Б) лимфоцитов в периапикальных тканях; иммуногистохимическое окрашивание методом АПААР, ×100

CD14-позитивные макрофаги определялись в количестве 105±20 при бессимптомном и 78±18 при симптоматическом течении ($p<0,05$). CD19-позитивные В-лимфоциты выявлены в относительно небольшом количестве (50±15), однако популяция плазматических клеток $CD19^+CD38^+$ была существенно представлена (85±15), что отражает активный локальный

гуморальный ответ с продукцией специфических иммуноглобулинов классов IgG и IgA непосредственно в очаге воспаления.

Принципиально важные результаты получены при анализе маркеров антигенпрезентирующей функции. Экспрессия CD86 (B7-2) при симптоматическом течении составила 65±18, при бессимптомном – 25±12 ($p<0,001$), что соответствует 2,6-кратному повышению. CD86 является ключевым костимуляторным молекулой, обеспечивающей взаимодействие антигенпрезентирующих клеток с CD28-рецепторами Т-лимфоцитов. Повышение его экспрессии свидетельствует об активации М1-поляризованных макрофагов и созревании дендритных клеток, формирующих провоспалительное микроокружение. CD80-позитивные клетки определялись в количестве 48±14 при симптоматическом и 20±8 при бессимптомном течении ($p<0,01$), демонстрируя 2,4-кратное повышение. CD83-позитивные зрелые дендритные клетки составили 35±12 против 12±6 ($p<0,01$). Совокупное повышение CD80, CD83 и CD86 подтверждает созревание дендритных клеток и поляризацию иммунного ответа в направлении Th1- и Th17-путей с продукцией IL-1β, TNF-α, IL-6 и IL-17.

Цитокиновый профиль исследован у 94 пациентов иммуноферментным методом с определением IL-1β, IL-6, G-CSF, IFN-γ, TNF-α, IL-4, IL-10, OPG и RANKL в тканях периапикальных поражений и периферической крови.

IL-1β при симптоматическом течении составил 22,03±3,21 пг/мл в тканях и 18,54±4,12 пг/мл в крови, превышая значения при бессимптомных формах в 5,8 раза ($p<0,001$). Превышение тканевых концентраций над сывороточными в 1,5 раза подтвердило локальный характер продукции. IL-1β явился ключевым индуктором костной деструкции через активацию экспрессии RANKL на Т-лимфоцитах и остеобластах.

Таблица 3 – Синергизм локальных и системных уровней IL-1β и IL-6

Цитокин	Ткань: симптоматический / асимптоматический (pg/mL)	Плазма: симптоматический / асимптоматический (pg/mL)	Характер связи
IL-1β	22,03 ± 3,21 / 14,17 ± 3,34	18,54 ± 4,12 / 11,23 ± 2,87	Rs > 0,70, положительная
IL6	26,38 ± 5,09 / 12,32 ± 2,61	24,67 ± 5,43 / 13,45 ± 3,21	Rs > 0,70, положительная

IL-6 при симптоматическом течении составил 26,38±5,09 пг/мл в тканях, превышая бессимптомные формы в 2,1 раза ($p<0,001$). Установлена сильная корреляция между IL-1β и IL-6 ($r=0,76$; $p<0,05$) и между IL-1β и маркерами костной деструкции ($r=0,93$; $p<0,05$). TNF-α при симптоматическом течении (8,76±2,14 пг/мл) превышал бессимптомные формы в 2,1 раза ($p<0,05$), выступая синергистом IL-1β в активации NF-κB-зависимой экспрессии RANKL. G-CSF составил 67,23±12,45 пг/мл при симптоматическом и 38,12±8,76 пг/мл при бессимптомном течении ($p<0,001$).

Противовоспалительные цитокины IL-10 и IL-4 при симптоматическом течении определялись на уровне 7,82±1,43 и 2,97±0,64 пг/мл, снижаясь до 2,14±0,76 и 0,87±0,34 пг/мл при стабилизации. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов при симптоматическом течении демонстрировало преобладание деструктивного Th1-компонента, тогда как при стабилизации отмечалось увеличение Th2-ассоциированных медиаторов.

Уровень RANKL при обострениях составил 12,34±2,87 пг/мл, при хроническом течении – 7,65±1,98 пг/мл, при бессимптомном – 2,18±0,67 пг/мл. OPG определялся на уровне 5,87±1,34, 6,23±1,12 и 5,34±0,87 пг/мл соответственно. Соотношение RANKL/OPG составило 2,10 при обострениях, 1,23 при хроническом и 0,41 при бессимптомном течении; значение более 2,0 ассоциировано с активной прогрессирующей деструкцией.

Динамическое исследование после хирургического лечения продемонстрировало восстановление баланса: к 7-му дню RANKL/OPG=1,71, к 14-му – 1,12 (переход от резорбции к ремоделированию), к 28-му – 0,47, к 56-му – 0,26, что коррелировало с рентгенологическими признаками репаративного остеогенеза. Соотношение менее 0,5 ассоциировано с устойчивой репарацией костной ткани.

Анализ коморбидной патологии выполнен у 421 пациента с хроническим апикальным периодонтитом (ХАП). Среди 18 статистически значимых факторов риска шесть представляют сопутствующие соматические заболевания, классифицированные как частично управляемые.

Сахарный диабет с HbA1c>7% продемонстрировал наиболее выраженную ассоциацию (OR=4,07; 95% CI 2,06-6,05; AF=59,4%; AFp=24,3%). Стратифицированный анализ выявил дозозависимую связь: при HbA1c 7,0-8,5% OR=3,14 (95% CI 1,11-5,17), при HbA1c>8,5% – 6,05 (95% CI 4,06-8,05), что обосновывает включение контроля гликемии в протокол ведения стоматологических пациентов.

Заболевания пародонта – OR=3,16 (95% CI 2,37-4,22; p<0,001; AF=46,1%; AFp=12,0%). Патогенетическая общность обусловлена единством микробиологического субстрата и хронической системной воспалительной нагрузкой, снижающей порог инициации периапикальной деструкции. Остеопороз – OR=3,43 (95% CI 2,05-5,83; AF=37,5%; AFp=6,8%). Бронхиальная астма – OR=1,83 (95% CI 1,01-3,34; p=0,048; AF=37,2%; AFp=6,6%).

Таблица 4 – Системные цитокины и костные маркеры в контексте факторов риска (схематично)

Профиль	IL-1β / IL-6	IL-10 / IL-4	RANKL / OPG	Клиническая характеристика
Здоровые	Низкие	Нормальные	0,40-0,50	Нет ХАП
ХАП без коморбидности	Умеренно ↑	Умеренно ↓	1,2-2,1	Асимптоматический/симптоматический ХАП
ХАП + курение	Высокие	Выраженно ↓	≥2,1, длительно	Частые обострения, замедленное заживление
ХАП + СД	Высокие	Сниженные	>1,5, нестабильное	Пролонгированный остеолиз, ПККЗ, корни

Наркотическая зависимость – OR=3,04 (95% CI 1,45-6,36; p=0,003; AF=44,1%; AFp=10,8%). Повышенный рвотный рефлекс – OR=1,96 (95% CI 1,12-3,43; p=0,019; AF=43,6%; AFp=10,5%), затрудняющий полноценное эндодонтическое лечение.

Совокупная атрибутивная фракция частично управляемых факторов достигает 60-65%, что обосновывает скрининговое обследование пациентов с ХАП на наличие коморбидной патологии и междисциплинарное взаимодействие с эндокринологами, ревматологами и пародонтологами. В системе интегрального индекса риска частично управляемые факторы формируют частный индекс 2,591 (31,9% от максимального значения).

Микробиологическое исследование выполнено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием системы детекции SYBR Green I на материале 300 образцов, полученных из двух биотопов – корневых каналов (n=170) и зубодесневой борозды (n=130). Для экстракции ДНК применялся стандартный протокол с протеиназой К при 56°С в течение 30 минут; качество экстракта контролировалось спектрофотометрически (А260/280 1,9-2,0; концентрация не менее 10 нг/мкл). Все образцы исследованы на наличие шести приоритетных микроорганизмов с определением пороговых циклов (Ct) и расчётом абсолютного количества копий ДНК.

Таблица 5 – Частота выявления ключевых микроорганизмов в корневом канале и зубодесневой борозде у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом

Микроорганизм / локализация	Корневой канал, %	Зубодесневая борозда, %	p
Enterococcus faecalis	83,5	16,5	<0,001
Actinobacteria spp.	71,2	26,5	<0,001
Fusobacterium spp.	57,6	18,2	<0,001
Porphyromonas spp.	51,2	12,9	<0,001
Pseudoramibacter alactolyticus	28,2	5,3	<0,001
Candida spp.	8,8	60,0	<0,001

Enterococcus faecalis обнаружен в 83,5% образцов из корневых каналов, тогда как в зубодесневой борозде его частота составила лишь 16,5% (p<0,001). Медианные значения Ct составили 22,5±3,2 (корневые каналы) и 28,2±3,8 (зубодесневая борозда), что соответствует разнице в 3-4 логарифмических порядка по абсолютной микробной нагрузке (10^5-10^6 против 10^2-10^3 КОЕ-эквивалентов). E. faecalis доминировал преимущественно при вторичных инфекциях корневых каналов и в ранее эндодонтически леченных зубах, что согласуется с его способностью к выживанию в условиях дефицита питательных субстратов, щелочной среде и в присутствии остатков силера. Actinobacteria spp. занимали второе место по частоте обнаружения (71,2% в корневых каналах, 26,5% в зубодесневой борозде), формируя устойчивый биоплёночный консорциум с E. faecalis. Коинфекция E. faecalis и Actinobacteria spp. выявлена в 55,3% случаев, а сочетание E. faecalis и Fusobacterium nucleatum – в 46,1%, при этом частота микст-инфекций статистически значимо превышала моноинфекции (p<0,001).

Fusobacterium spp. обнаружены в 57,6% образцов из корневых каналов и 18,2% из зубодесневой борозды (Ct 23,8±3,1, нагрузка 10^4-10^5). Porphyromonas spp. выявлены в 51,2% и 12,9% соответственно (Ct 24,5±2,9, нагрузка 10^3-10^5). Оба облигатных анаэроба ассоциированы преимущественно с первичными инфекциями и симптоматическими формами заболевания, при которых их частота достигала 97,1% против 39,4% при бессимптомном течении ($p<0,001$). Candida spp. продемонстрировали инвертированный профиль: преимущественное обнаружение в зубодесневой борозде (60,0%) по сравнению с корневыми каналами (8,8%; $p<0,001$), что указывает на экзогенный путь контаминации и оппортунистический характер грибковой инфекции. Streptococcus spp. обнаружены в 52,4% образцов зубодесневой борозды и 20,0% корневых каналов ($p<0,001$).

Анализ межмикробных взаимодействий выявил формирование устойчивых микробных консорциумов. Первичные инфекции характеризовались полимикробным составом с доминированием облигатных анаэробов (Fusobacterium spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp.), тогда как вторичные – монодоминантными или малокомпонентными сообществами с преобладанием E. faecalis и факультативных анаэробов. Частота коинфекций при симптоматическом течении составляла 82,9%, при бессимптомном – 72,9% ($p=0,021$). Микробная нагрузка, оценённая по значениям Ct, продемонстрировала обратную корреляцию с индексом PAI и прямую – с тканевыми концентрациями IL-1β и IL-6, подтверждая роль микробиоты как триггера цитокин-опосредованной костной деструкции.

Молекулярно-генетический анализ выполнен на выборке из 200 человек (150 пациентов с хроническим апикальным периодонтитом и 50 практически здоровых лиц контрольной группы). Группы не различались по полу и возрасту (33,6±9,2 против 31,5±8,4 лет; $p>0,05$). Исследовано 8 полиморфных локусов в генах IL-10 (rs1800896, c.-1082G>A), IL-1β (rs1143627, c.-31T>C), TNF-α (rs1800629, c.-308G>A), GSTP1 (rs1695, p.Ile105Val), CYP1A2 (rs2069522, c.-2015T>C), TP53 (rs17884159, p.Pro72Arg), COL1A1 (rs1107946, c.1997G>T) и MMP-9 (rs17576, p.Gln279Arg). Генотипирование выполнено методом ПЦР-РВ с аллель-специфическими праймерами и анализом кривых плавления.

Аллель A полиморфизма rs1800896 гена IL-10 ассоциирована с повышенным риском развития хронического апикального периодонтита (OR=2,81; 95% CI 1,15-6,87; $p=0,034$). Генотип GG того же полиморфизма продемонстрировал протективный эффект (OR=0,31; 95% CI 0,12-0,79; $p=0,023$), что обусловлено повышенной продукцией противовоспалительного IL-10 при наличии аллеля G. Генотипы TC/CC полиморфизма rs1143627 гена IL-1β ассоциированы с 3,8-кратным увеличением риска (OR=3,79), а генотипы GA/AA rs1800629 гена TNF-α – с 3,3-кратным (OR=3,26). Оба полиморфизма расположены в промоторных областях соответствующих генов и

ассоциированы с повышенной транскрипционной активностью, приводящей к увеличению продукции провоспалительных цитокинов.

Генотип GG полиморфизма rs1695 гена GSTP1 продемонстрировал выраженный протективный эффект (OR=0,05; 95% CI 0,025-0,10; p<0,0001), что является наиболее значимой генетической ассоциацией среди всех исследованных локусов. Глутатион-S-трансфераза P1, кодируемая геном GSTP1, обеспечивает детоксикацию активных форм кислорода, и её повышенная активность при генотипе GG снижает оксидативное повреждение периапикальных тканей. Полиморфизмы генов TP53 и MMP-9 rs17576 ассоциированы с умеренным повышением риска (OR=2,8-3,8; 95% CI 1,15-6,87; p<0,05), реализуя эффект через нарушение апоптотического контроля и усиление матриксной деградации.

Анализ межгенных взаимодействий методом Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) выявил наиболее значимую трёхлокусную модель, включающую rs1143627 (IL-1β), rs1800629 (TNF-α) и rs17576 (MMP-9).

Таблица 6 – Основные характеристики MDR-моделей

Модель	CVC	TBA	I
rs1143627 × rs1800629	9/10	73,2	4,5%
rs1143627 × rs1800629 × rs17576	10/10	79,8	6,2%
rs1143627 × rs1800629 × rs17576 × rs1107946	8/10	71,4	5,1%

Данная комбинация продемонстрировала TBA (Проверка сбалансированной точности) – 79,8% при CVC (Согласованность перекрестной проверки) 10/10, что свидетельствует о воспроизводимости модели на всех подвыборках перекрёстной валидации.

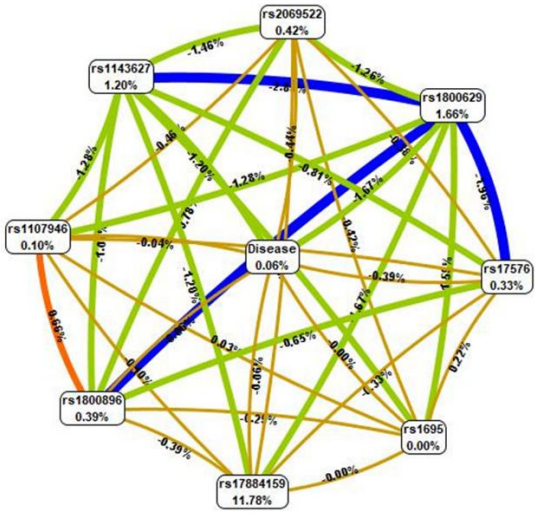


Рисунок 6 – Граф ген-генных и генно-средовых взаимодействий по алгоритму Фрюхтермана-Рейнгольда

Биологический смысл данного взаимодействия заключается в синергизме усиленной продукции IL-1β и TNF-α (за счёт промоторных полиморфизмов) с повышенной активностью

MMP-9, обеспечивающей деградацию коллагенового матрикса и потенцирование RANKL-опосредованной костной резорбции. Включение генетических маркеров в прогностические модели повысило точность прогнозирования по сравнению с моделями, основанными исключительно на клинических и микробиологических данных. Результаты молекулярно-генетического анализа интегрированы в иерархическую систему математических моделей в качестве переменных третьего уровня, уточняющих индивидуальный биологический профиль пациента.

Система математических моделей прогнозирования построена по иерархическому принципу и включает пять последовательных моделей, активируемых в ходе трёх клинических приёмов. Иерархическая архитектура обеспечивает поэтапное уточнение прогноза: каждая последующая модель интегрирует результаты предшествующей и дополняет их новыми предикторными переменными. Данный подход позволяет начать стратификацию риска уже при первом приёме и последовательно повышать точность прогноза по мере накопления клинических, лабораторных и инструментальных данных на втором и третьем приёмах. Система валидирована на общей когорте из 1227 пациентов и апробирована в условиях реальной клинической практики.

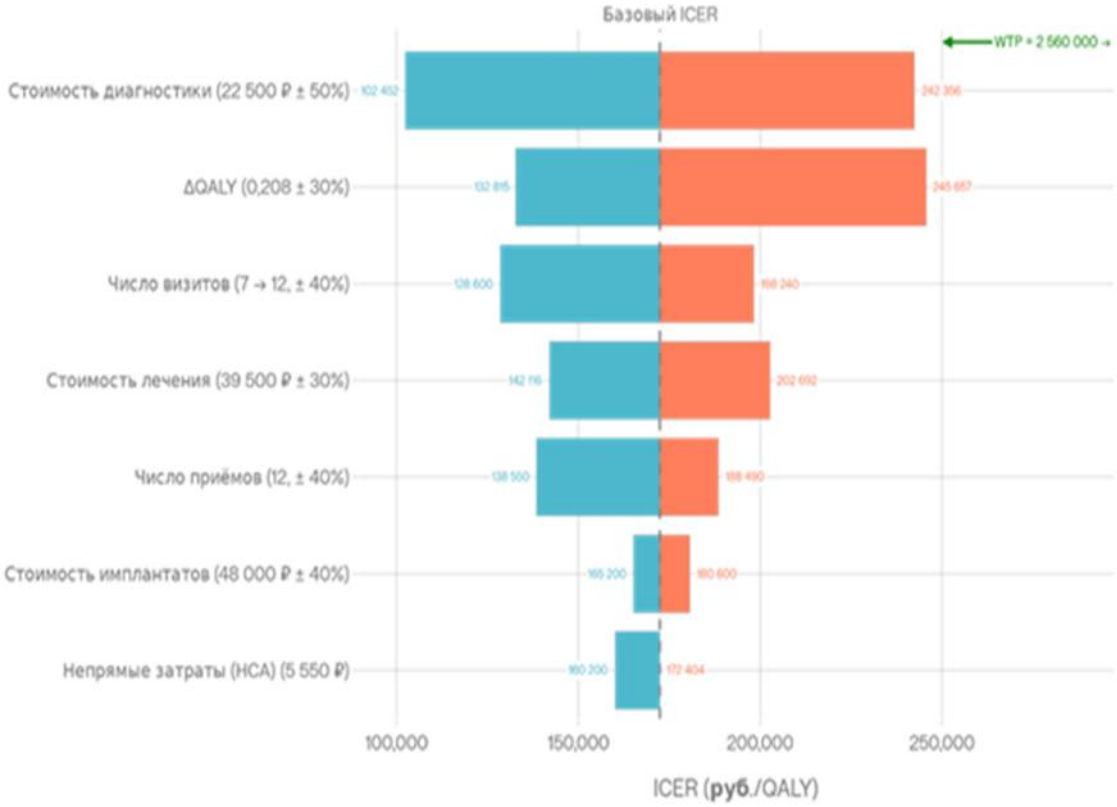


Рисунок 7 – Рассмотрение критического сценария – «торнадо» диаграмма

Валидация системы маршрутизации выполнена проспективно на когорте из 298 пациентов с оценкой исходов через 6, 12 и 24 месяца. Эффективность консервативного лечения при использовании маршрутизации составила 80% по критерию снижения PAI на 2 и более балла

через 12 месяцев, эффективность хирургического лечения при обоснованном отборе – 95%. Показатели качества жизни статистически значимо улучшились: OHIP-14 снизился с 85 до 51 балла через 24 месяца (разница 34 балла; $p<0,001$), компоненты SF-36 продемонстрировали увеличение на 12,2 балла по физическому и 6,2 по ментальному компонентам.

Экономический анализ методом Cost-Utility Analysis показал ICER=172 404 руб./QALY при пороге готовности платить 2 560 000 руб./QALY. Прирост качества жизни составил 0,208 QALY за 24 месяца наблюдения. Анализ чувствительности методом вероятностного моделирования (PSA) подтвердил устойчивость результатов при 100% итераций ниже порога WTP.

Разработанная пятиуровневая система с трёхприёмной маршрутизацией рекомендована квнедрению как компонент стандартов оказания стоматологической помощи в Ярославской области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование посвящено совершенствованию диагностики, прогнозирования и лечения хронического апикального периодонтита на основе комплексного многомодульного подхода. Многоцентровое эпидемиологическое исследование популяционной выборки за 2017-2024 годы выявило высокую распространённость заболевания в Ярославской области (500-570 случаев на 1000 взрослого населения) с выраженными территориальными диспаритетами и количественно оценённым влиянием пандемии COVID-19 на динамику заболеваемости. Из 34 первоначально рассмотренных факторов риска статистически верифицированы 18, классифицированных на неуправляемые, частично управляемые и полностью управляемые. Клинико-морфологический анализ 132 случаев продемонстрировал несоответствие клинико-рентгенологического и гистологического диагнозов в 53,84% наблюдений, обосновывая необходимость морфологической верификации. Иммуногистохимическое исследование 80 биоптатов установило преобладание Т-лимфоцитов с хелперной направленностью иммунного ответа. Анализ цитокинового профиля 94 пациентов выявил значимое повышение провоспалительных маркеров и дисбаланс системы RANKL/OPG. Молекулярно-генетическое исследование микробиоты 300 пациентов подтвердило ведущую этиологическую роль Enterococcus faecalis при обострениях. Изучение полиморфизмов 8 генов у 200 пациентов идентифицировало генетические детерминанты предрасположенности, включая значимую комбинацию полиморфизмов IL-1β, TNF-α и MMP-9. В результате работы разработана иерархическая система пяти математических моделей персонализированной маршрутизации пациентов с шестиуровневой риск-стратификацией. Проспективное 24-месячное наблюдение подтвердило клиническую эффективность предложенных алгоритмов с достоверным улучшением показателей SF-36 и OHIP-14. Клинико-экономический анализ установил

инкрементальный коэффициент затрат-эффективности 172 404 руб./QALY, что существенно ниже порога готовности платить, свидетельствуя о перспективности перехода к персонализированной превентивной модели стоматологической помощи.

ВЫВОДЫ

1. Хронические болезни периапикальных тканей в г. Ярославле и Ярославской области характеризуются распространённостью до 26-27% среди обращений с диагнозами K04.4-K04.8, преимущественным поражением лиц 18-59 лет (суммарно 92,0%, из них 55,0% в возрасте 18-44 лет и 37,0% в возрасте 45-59 лет) и высокой долей зубов с PAI/CBCT-PAI ≥3 (не менее 40,0% наблюдений), что обусловливает значимую медико-социальную нагрузку.

2. Формирование осложнённого течения хронических болезней периапикальных тканей и неблагоприятных исходов консервативного и хирургического лечения связано с увеличением относительного риска при размере очага PAI/CBCT-PAI ≥3-4 в 3,0-4,0 раза, при повторных эндодонтических вмешательствах – до 3,5-5,0 раза, при неудовлетворительном качестве пломбирования корневых каналов и коронкового герметизма – до 2,0-3,0 раза и при выраженной пародонтальной патологии (PI/PDI ≥4 степени) – до 2,5-3,5 раза.

3. Между клиническими проявлениями хронических болезней периапикальных тканей, морфологическими изменениями и показателями иммунной реактивности установлены количественные взаимосвязи: отношение $CD4^+/CD8^+$ снижается с 1,95±0,35 до 1,52±0,28, экспрессия $CD86^+$ увеличивается более чем в 2,6 раза, уровни IL-1 и IL-6 возрастают соответственно до 22,0±3,2 пг/мл и 26,3±5,1 пг/мл, при этом коэффициенты корреляции с размерами очага деструкции достигают $r=0,76-0,93$ ($p<0,05$), что позволило при факторном и кластерном анализе выделить по меньшей мере 3-4 устойчивых паттерна иммуновоспалительного ответа.

4. Микробиоценоз корневых каналов при хронических болезнях периапикальных тканей характеризуется доминированием Enterococcus faecalis (83,5% случаев), Fusobacterium spp. (до 57,6%), Porphyromonas spp. (до 51,2%), Candida spp. (до 60,0%) и Streptococcus spp. (до 52,4%), при этом сохранение высокой микробной нагрузки после стандартной эндодонтической терапии ассоциируется с повышением вероятности персистенции или прогрессирования периапикального воспаления до 55,3% против 6,5% при благоприятном течении ($p<0,001$).

5. Полиморфизмы кандидатных генов IL-1 (rs1143627 TCCC), TNF-α (rs1800629 GAAA), IL-10 (rs1800896 аллель A), а также генов GSTP1 (rs1695), CYP1A2 (rs2069522), TP53 и MMP-9 (rs17576) демонстрируют достоверные ассоциации с риском осложнённого течения хронических периапикальных воспалительных заболеваний: для отдельных аллелей и генотипов отношение

шансов достигает OR=2,8-3,8 (95% CI 1,15-6,87; p<0,05), а протективные генотипы (например, GG rs1695 GSTP1) снижают риск до OR≈0,05 (95% CI 0,025-0,10; p<0,0001).

6. Построенные многомерные математические модели оценки риска формирования осложнений при различных вариантах лечения хронических болезней периапикальных тканей, интегрирующие 10-15 клинико-рентгенологических, микробиологических, иммунологических и генетических предикторов, имеют значения ROC-AUC 0,891-0,938, чувствительность до 91,6% и специфичность до 86,0%, а метод MDR для генных взаимодействий IL-1–TNF-α–MMP-9 показал Testing Balanced Accuracy 79,8% и Cross-Validation Consistency 10/10.

7. Разработанные аналитические алгоритмы принятия решений при оказании стоматологической помощи пациентам с хроническими болезнями периапикальных тканей, реализующие принципы ISO 31000:2019 и учитывающие не менее 15-20 предиктивных переменных, позволяют формировать индивидуальные профили риска по трём основным категориям (низкий, умеренный, высокий) и уменьшать долю неэффективных эндодонтических вмешательств и поздних хирургических операций, по данным клинического внедрения, не менее чем на 20-30%.

8. Оценка клинической и экономической эффективности предложенной комплексной системы организации высокоспециализированной медицинской помощи пациентам с хроническими болезнями периапикальных тканей показала достоверное увеличение показателей качества жизни: по шкале SF-36 суммарный психологический компонент (MCS) вырос в среднем с 59,8±8,2 до 66,0±4,0 балла (Δ=6,2; p<0,001), индекс OHIP-14 снизился с 27,1±3,6 до 9,8±1,2 балла (Δ=17,3; p<0,001), прирост составил 0,208 QALY за 24 месяца, а инкрементальный коэффициент «стоимость-эффективность» достиг 172 404 руб./QALY при суммарных затратных различиях порядка 35 860 руб., что в 6,7-13,5 раза ниже порогов готовности платить 1280000-2560000 руб./QALY.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичном обращении пациента с подозрением на хронический апикальный периодонтит рекомендуется проводить комплексную оценку факторов риска с использованием разработанной балльной системы стратификации (0-V класс риска), включающей 18 клинико-анамнестических, рентгенологических и лабораторных показателей.

2. Для объективизации диагностики деструктивных форм хронического апикального периодонтита целесообразно применять конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ) с оценкой периапикального индекса CBCT-PAI, учитывая, что размер периапикального очага не является надёжным предиктором морфологического субстрата – соответствие клинико-рентгенологического диагноза морфологическим находкам наблюдается лишь в 46,15% случаев.

3. При планировании эндодонтического лечения у пациентов с размером периапикального очага более 1,5 см (OR=5,8), наличием свищевого хода (OR=9,2), декомпенсированным сахарным диабетом (OR=6,05) или индексом PAI≥3 рекомендуется относить пациента к группе высокого риска неблагоприятного исхода и рассматривать возможность хирургического лечения.

4. Молекулярно-генетическое исследование микробиоты корневых каналов методом ПЦР в реальном времени следует проводить при симптоматическом течении заболевания с акцентом на выявление Enterococcus faecalis (частота выявления 83,5% при симптоматическом течении), Fusobacterium spp. и Porphyromonas spp., что определяет выбор антимикробной терапии.

5. При вторичной эндодонтической инфекции необходимо учитывать инверсию микробного профиля с преобладанием Candida spp. (60,0%) и Streptococcus spp. (52,4%), что требует коррекции протокола ирригации с использованием антифунгальных средств и пролонгированной экспозиции гидроксида кальция с pH 3-3,5 в течение 2-3 недель.

6. Генетическое тестирование полиморфизмов генов IL-1β (rs1143627), TNF-α (rs1800629) и MMP-9 (rs17576) рекомендуется выполнять у пациентов с рецидивирующим течением заболевания и неэффективностью стандартной терапии, поскольку комбинация IL-1β/TNF-α/MMP-9 объясняет до 79,8% вариабельности риска развития осложнений.

7. При выявлении генотипов TC/CC полиморфизма rs1143627 гена IL-1β (OR=3,79) или GA/AA полиморфизма rs1800629 гена TNF-α (OR=3,26) следует рассматривать пациента как генетически предрасположенного к осложнённому течению и планировать расширенный протокол лечения с усиленным динамическим наблюдением.

8. Мониторинг эффективности эндодонтического лечения рекомендуется осуществлять с использованием периапикального индекса PAI и CBCT-PAI в контрольные сроки 6, 12 и 24 месяца. Значение PAI≥4 через 12 месяцев после лечения является предиктором неблагоприятного исхода (OR=4,17).

9. Оценку качества жизни пациентов целесообразно проводить с применением валидированных опросников SF-36 и OHIP-14, при этом снижение суммарного показателя OHIP-14 на 85% и улучшение психического компонента здоровья MCS на 6,2 балла к 24 месяцам свидетельствует об эффективности проводимого лечения.

10. При оказании стоматологической помощи пациентам с хроническим апикальным периодонтитом рекомендуется применять риск-ориентированный алгоритм на основе стандарта ISO 31000-2019, интегрирующий клинические, иммунологические, микробиологические и генетические факторы прогноза, что обеспечивает экономическую эффективность с показателем ICER 172404 руб./QALY.

11. Для пациентов I-II классов риска рекомендуется консервативное эндодонтическое лечение с динамическим наблюдением каждые 6 месяцев; для пациентов III-V классов риска –

мультидисциплинарный подход с привлечением хирурга-стоматолога и рассмотрением апикальной микрохирургии или удаления зуба с последующей имплантацией.

12. В организации стоматологической помощи населению следует учитывать выявленные территориальные диспаритеты в распространённости хронического апикального периодонтита (от 436 до 514 на 1000 населения в зависимости от агломерации), что требует дифференцированного подхода к планированию ресурсов и кадрового обеспечения специализированных стоматологических учреждений.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Багрянцева Н. В.** Микробные сообщества систем корневого канала и зубодесневой борозды у пациентов с бессимптомным хроническим апикальным периодонтитом: поперечное исследование // Российский стоматологический журнал. – 2026. – Т.30, №1. https://doi.org/ 10.17816/dent697250
2. **Багрянцева Н.В.** Генетические детерминанты воспаления и ремоделирования тканей при хроническом апикальном периодонтите. Стоматология для всех. 2025; № 3 (112): 20-24. – https://doi.org/10.35556/idr-2025-3(112)20-24
3. **Багрянцева, Н. В.** Ассоциативное взаимодействие микроорганизмов корневого канала при различных формах хронического апикального периодонтита / Н. В. Багрянцева // Проблемы стоматологии. – 2025. – Т. 21, № 3. – С. 51-57. – https://doi.org/10.18481/2077-7566-2025-21-3-51-57. – EDN WWZFYP.
4. **Багрянцева, Н. В.** Ассоциации генетических полиморфизмов в ключевых генах воспалительного ответа с риском развития хронического апикального периодонтита / Н. В. Багрянцева // Российская стоматология. – 2025. – Т. 18, № 2. – С. 52-56. – https://doi.org/10.17116/rosstomat20251802152. – EDN ZSFSDE.
5. **Багрянцева, Н. В.** Болезни периапикальных тканей в практике стоматологического отделения многопрофильного медицинского центра крупного промышленного города / Н. В. Багрянцева // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 10. – С. 81-87. – https://doi.org/10.26787//nydha-2686-6838-2023-25-10-81-87. – EDN MYJCWE.
6. **Багрянцева, Н. В.** Клинико-морфологические сопоставления при оперативном лечении хронических периапикальных поражений / Н. В. Багрянцева // Вестник Авиценны. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 75-90. – https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-1-75-90. – EDN JVDULB.
7. **Багрянцева, Н. В.** Коморбидная патология у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом / Н. В. Багрянцева // Медицинский алфавит. – 2024. – № 18. – С. 73-77. – https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-18-73-77. – EDN TDNJGK.
8. **Багрянцева, Н. В.** Мультилокусные модели полиморфных генов и их роль в оценке риска хронического апикального периодонтита: проспективное одноцентровое исследование «случай-контроль» / Н. В. Багрянцева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2025. – Т. 32, № 5. – С. 18-31. – https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-5-18-31. – EDN PNBOCP.
9. **Багрянцева, Н. В.** Распространенность болезней периапикальных тканей среди взрослого населения крупного промышленного города / Н. В. Багрянцева // Вестник Биомедицина и социология. – 2023. – Т. 8, № 3. – С. 37-41. – https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2023-8-3-37-41. – EDN IMTMCZ.
10. **Багрянцева, Н. В.** Системные эффекты воспаления и динамика цитокинового профиля при хроническом апикальном периодонтите / Н. В. Багрянцева // Российский остеопатический

журнал. – 2025. – № 3(70). – С. 109-122. – https://doi.org/10.32885/2220-0975-2025-3-109-122. – EDN GEHZTP.

11. **Багрянцева, Н. В.** Специфика взаимосвязей клинической и морфологической верификации хронической патологии периапикальных тканей / Н. В. Багрянцева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2023. – № 11. – С. 137-142. – https://doi.org/10.37882/2223-2982.2023.11.04. – EDN LUCTXL.
12. **Багрянцева, Н. В.** Тканевые провоспалительные цитокины при различных клинико-морфологических формах периодонтита / Н. В. Багрянцева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 19-24. – https://doi.org/10.15275/ssmj2101019. – EDN BMFPBY.
13. **Багрянцева, Н. В.** Хронические периапикальные поражения с различной симптоматикой: местный иммунологический профиль / Н. В. Багрянцева // Медицинский альманах. – 2025. – № 1(82). – С. 38-46. – EDN QOPXJQ.
14. Гажва, С. И. Ретроспективный анализ распространенности, нуждаемости и методов лечения потери зубов у пациентов стоматологического профиля в г. Ярославль / С. И. Гажва, А. И. Тетерин, **Н. В. Багрянцева** // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 9. – EDN PNKZRT.
15. Роль витамина D в системном подходе к оптимизации эндодонтического лечения / **Н. В. Багрянцева**, Н. Б. Московская, В. А. Тихомирова [и др.] // Врач. – 2026. – Т. 37, № 1. – С. 88-94. – DOI 10.29296/25877305-2026-01-19. – EDN BQTVBN.
16. **Багрянцева Н.В.** Факторы риска хронического апикального периодонтита по данным исследования случай-контроль. Врач. 2026; 37 (2): 43-48. https://doi.org/10.29296/25877305-2026-02-08. – EDN: BOBPZR
17. The feasibility of using computer-based models for reducing the risks of complications associated with temporary dentures / **N. V. Bagryantseva**, S. I. Gazhva, A. A. Baranov [et al.] // Bulletin of Russian State Medical University. – 2019. – No. 4. – P. 66-70. – https://doi.org/10.24075/brsmu.2019.050. – EDN ZOJSBH.
18. Патент № 2841913 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/577, G01N 33/58. Способ выбора тактики лечения хронического апикального периодонтита для снижения риска осложнений: заявл. 17.10.2024 : опубл. 18.06.2025 / Н. В. Багрянцева, Л. Б. Шубин. – EDN ZGRXGD.
19. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620807 Российская Федерация. База данных пациентов с установленным диагнозом болезни периапикальных тканей (код МКБ-10 К04.4, К04.5, К04.6, К04.7, К04.8), отражающая статистику амбулаторного наблюдения и лечения в ГБУЗ ЯО Ярославская областная стоматологическая поликлиника, ГУЗ ЯО Гаврилов-Ямская ЦРБ, ГБУЗ ЯО Переславская ЦРБ, ГБУЗ ЯО Ростовская ЦРБ, ГБУЗ ЯО Тутаевская ЦРБ за период с 2017 по 2021 г.г : № 2023620519 : заявл. 15.02.2023 : опубл. 06.03.2023 / **Н. В. Багрянцева**, Л. Б. Шубин. – EDN QFMXEP.
20. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025692804 Российская Федерация. «Программа для ЭВМ, позволяющая рассчитывать индекс риска развития болезней периапикальных тканей (код МКБ-10 К04.4, К04.5, К04.6, К04.7, К04.8)» : заявл. 17.11.2025 : опубл. 02.02.2026 / Н. В. Багрянцева, Л. Б. Шубин, С. Н. Бессонов, Р. С. Мурадян. – EDN YKISUB.
21. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2026613116 Российская Федерация. «Программа для ЭВМ, позволяющая осуществить выбор способа лечения хронического апикального периодонтита для снижения риска осложнений при

болезнях периапикальных тканей (код МКБ-10 К04.4, К04.5, К04.6, К04.7, К04.8)» : заявл. 26.01.2026 : опубл. 03.02.2026 / **Н. В. Багрянцева**, Л. Б. Шубин, С. Н. Бессонов, Р. С. Мурадян.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Б-Л	буккально-лингвальное направление
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
Г-КСФ	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФН-γ	интерферон-гамма
К-А	короноапикальное направление
КЛКТ	конусно-лучевая компьютерная томография
М-Д	мезиодистальное направление
МКБ-10	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
НУФР	неуправляемые факторы риска
ОМС	обязательное медицинское страхование
ОПТГ	ортопантомограмма
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКИ	рандомизированные контролируемые исследования
СКК	система корневых каналов
УФР	управляемые факторы риска
ФНО-α	фактор некроза опухоли альфа
ХАП	хронический апикальный периодонтит
ЧУФР	частично управляемые факторы риска
ЭОД	электроодонтодиагностика
AAE	American Association of Endodontists (Американская ассоциация эндодонтистов)
OPG	Osteoprotegerin (остеопротегерин)
P	Palatal (нёбный корень)
p	уровень статистической значимости
PAI	Periapical Index (периапикальный индекс по Ørstavik)
PCC	Population, Concept, Context (Популяция, Концепция, Контекст)
PCS	Physical Component Summary (физический компонент здоровья)
PRC	Precision-Recall Curve (кривая точности-полноты)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRO	Patient-Reported Outcomes (исходы, сообщаемые пациентами)
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis (вероятностный анализ чувствительности)
QALY	Quality-Adjusted Life Year (год жизни с поправкой на качество)
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B)
ROC	Receiver Operating Characteristic (характеристическая кривая)
ScR	Scoping Review (обзорное исследование)
SE	Standard Error (стандартная ошибка)
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SF-6D	Short Form 6 Dimensions
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)