

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

*На правах рукописи*

**СОБОЛЕВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА**

УДК 616.314.18-002.4-031.81-036.12:616.71-007.234+618.173

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ЖЕНЩИН С  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ**

14.01.14 – стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Донецк – 2022



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время заболевания тканей пародонтального комплекса являются одной из наиболее дискуссионных проблем в стоматологическом сообществе. Это свидетельствует о многогранности сложных и до конца не выясненных механизмов развития пародонтита (Атрушкевич В.Г., 2007; Горунова И.Л., 2014). Особую значимость приобретает проблема обращения женского контингента за стоматологической помощью в период постменопаузы (Ермакова И.П., 2018). Возрастные особенности женщин в постменопаузе сопровождаются нарушениями метаболизма костной ткани, микроциркуляции и иммунного статуса. Это приводит к развитию остеопороза и повышенной резорбции альвеолярной кости (Lopez В.С., 2011; Marjanovic, E.J., 2013).

Проблемы взаимосвязи метаболизма альвеолярной кости и костной системы организма в целом остаются предметом дискуссий. Руководствуясь данными, Американская Стоматологическая ассоциация рассматривает остеопороз как фактор риска развития воспалительных заболеваний пародонта. Однако существуют исследования, авторы которых отрицают связь потери минеральной плотности кости скелета с развитием генерализованного пародонтита в постменопаузе (Dercey, J., 2013). Таким образом, противоречивость результатов исследований показывает многофакторность ассоциаций альвеолярной потери костной массы и генерализованного остеопороза и требует дальнейшего изучения.

Углубленное исследование, поиск методов регуляции костного метаболизма при пародонтите обратил пристальное внимание стоматологов на антирезорбтивные средства. Учитывая эффекты бисфосфонатов, представляется возможным использование данной категории препаратов для лечения и профилактики костной резорбции у женщин в постменопаузе. Бисфосфонаты позволяют достичь эффекта в лечении пародонтита за счёт ингибции резорбции костной ткани и остановки прогрессирующей убыли альвеолярного гребня (Palomo L., 2007; Ханина А.А., 2015).

В связи с вышеизложенным, очевидна актуальность углубленного изучения патогенетических особенностей течения хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузе на основании проведения комплексных исследований, включающих изучение плотности костной ткани, клинических и биохимических параметров, маркеров костного метаболизма и иммунных факторов.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедр стоматологии ФИПО и микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии «Изучение влияния постменопаузального остеопороза на стоматологический статус и медикаментозная коррекция нарушений в зависимости от минеральной плотности костной ткани» (работы УН 21.04.12). Соискатель является ответственным исполнителем.

**Цель исследования.** Улучшить результаты комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита у женщин с постменопаузальным остеопорозом путём рационального использования препаратов, снижающих резорбтивные процессы в костной ткани на основании индивидуально-дифференцированного подхода.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать клинические особенности течения хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у женщин постменопаузального возраста, в том числе в зависимости от результатов остеоденситометрии скелета.

2. Изучить биохимические параметры и маркеры костного обмена при хроническом генерализованном пародонтите средней тяжести у женщин постменопаузального возраста, в том числе в зависимости от остеопоротических нарушений скелета.

3. Исследовать сывороточные уровни отдельных цитокинов у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом средней тяжести, в том числе в зависимости от результатов остеоденситометрии скелета.

4. Определить уровни отдельных цитокинов в ротовой жидкости у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом средней тяжести, в том числе в зависимости от результатов остеоденситометрии скелета.

5. Разработать алгоритм ведения женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом средней тяжести с учетом биохимических параметров, маркеров костного обмена, системной и местной продукции цитокинов, состояния костной системы, а также оценить его эффективность.

**Объект исследования:** хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.

**Предмет исследования:** клиническая характеристика хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести, биохимические параметры, маркеры костного обмена, уровни цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости, эффективность лечения.

**Научная новизна.** Впервые на основе многоуровневого, комплексного анализа уточнены показатели биохимических параметров, маркеров костного метаболизма, системной и местной продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у женщин постменопаузального возраста, имеющих хронический генерализованный пародонтит II степени.

Впервые изучен комплекс вышеуказанных клинических и лабораторных показателей у женщин постменопаузального возраста с различным состоянием костной ткани (норма, остеопения, остеопороз).

Впервые разработаны и апробированы схемы комплексной терапии женщин с хроническим генерализованным пародонтитом II степени с различными показателями остеоденситометрии (норма, остеопения, остеопороз) с использованием насыщающих доз витамина D

дифференцированно в зависимости от его исходного уровня (дефицит и недостаточность).

Впервые произведен анализ результатов лечения женщин с хроническим генерализованным пародонтитом II степени с использованием индивидуально-дифференцированного подхода, предполагающего назначение в зависимости от статуса витамина D и результатов денситометрии, препаратов витамина D, кальция и ибандроновой кислоты.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Уточнены сведения о патогенезе хронического генерализованного пародонтита, свидетельствующие о важной роли биохимических параметров, маркеров костного обмена, иммунных факторов и витамина D.

Установлена связь между развитием хронического генерализованного пародонтита и дефицитом витамина D, повышенными системными и местными уровнями отдельных провоспалительных цитокинов.

Предложенный на основании полученных результатов исследования алгоритм обследования и лечения женщин с хроническим генерализованным пародонтитом позволяет существенно повысить эффективность лечения стоматологических больных.

Практические аспекты диссертации используются в работе врачей-стоматологов в поликлиниках и отделениях лечебно-профилактических учреждений Донецкой Народной Республики – Государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая стоматологическая поликлиника №6 г. Донецка», Государственное бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника №5 г. Донецка», Государственное бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника №2 г. Макеевки», Государственное бюджетное учреждение «Городская больница № 12 г. Донецка», Государственное бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника г. Снежное», Государственное бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника г. Шахтёрска».

Основные положения работы включены в программы учебного процесса врачей слушателей кафедры стоматологии ФИПО, также кафедрах стоматологического профиля ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО и ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

**Личный вклад соискателя.** Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием. Анализ полученных результатов, статистическая обработка данных, написание всех глав работы проведены самостоятельно. Формулирование цели, задач, выводов, научной интерпретации полученных результатов и практических рекомендаций выполнено совместно с научными руководителями. Диссертант не использовал идеи и результаты исследований соавторов публикаций. Все результаты диссертационного исследования отображены в научных публикациях. В работах, опубликованных по теме диссертации в соавторстве, основная роль в проведении клинических исследований, анализе и интерпретации полученных

результатов принадлежит диссертанту. Диссертантом не были использованы результаты соавторов публикаций.

#### **Положения выносимые на защиту:**

1. Развитие хронического генерализованного пародонтита у пациентов в постменопаузе является многофакторным процессом, в котором принимают участие как традиционные факторы (биопленка на поверхности корня зуба, ткани пародонта, общие факторы, регулирующие метаболизм тканей полости рта), так и специфические (генерализованный остеопороз и нейрогуморальный дисбаланс).

2. Клинические индексы и пробы (Грина-Вермильона, РМА, Рассела, СРITN, Кулаженко) у женщин с ХГП II степени в постменопаузальном периоде имеют важное клиничко-диагностическое значение, использование их целесообразно для оценки степени воспалительного процесса в полости рта, в том числе в динамике терапии для определения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

3. Наиболее выраженные изменения патогенетических факторов хронического генерализованного пародонтита (повышение активности ЩФ, остеокальцина, СТХ-1, системная и местная гиперпродукция провоспалительных цитокинов и т.д.) регистрируются у женщин постменопаузального возраста, имеющих остеопоротические нарушения.

4. У женщин с ХГП II степени в постменопаузальном периоде вне зависимости от результатов остеоденситометрии снижена насыщенность организма витамином D. Пероральное использование витамина D и кальция в комплексном лечении необходимо для улучшения состояния тканей пародонта и сохранения структуры зубного ряда.

5. У женщин с ХГП II степени при наличии остеопороза, необходимо использование препарата ибандроновой кислоты в сочетании с витамином D и кальцием, как препаратов оказывающих индуцируемую пролонгацию в ремиссии тканей пародонта и стабилизацию метаболических процессов в костной ткани.

**Апробация результатов исследования** Представленные данные, являются подлинными и оригинальными, получены лично соискателем. По итогам проверки первичной документации (акт проверки первичной документации от 01 февраля 2022 г.) установлено, что по характеру выборки, материалам и методам исследования результаты являются достоверными. Работа доложена на заседании Апробационного семинара 24.05.2022 г. – стоматология с положительным заключением, протокол № 5 от 24.05.2022 г.

Основные положения диссертации были рассмотрены на научных конференциях, сессиях, форумах: Республиканской междисциплинарной научно-образовательной сессия им. профессора Донского Г.И. «Стоматология: проблемы, поиски, решения» (Донецк 2020, 2021, 2022), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Хронический стресс – вызов психическому здоровью человека» (Донецк 2020), Научно-методической конференции студентов стоматологов, молодых ученых и ординаторов стоматологических специальностей «Современные возможности

стоматологии» (Луганск 2021), II Республиканской научно-практической интернет-конференции «Республиканский и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи», приуроченный к международному дню защиты детей (Донецк 2021), Республиканской научно-практической конференции с международным участием (в On-Line режиме) «Инновационные подходы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний» (Донецк 2021, 2022), IV Международном Медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк 2021), XII международной научно-практической интернет-конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Чита, Семей, Донецк 2021).

**Публикации.** По материалам работы опубликовано 15 печатных работ, 5 из которых входят в перечень основных научных журналов, рекомендованных ВАК, 3 статьи в не рецензируемых сборниках, 7 тезисов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация написана на русском языке и изложена на 185 страницах компьютерного текста, состоит из вступления, обзора литературы, материала и методов исследования, 4-х разделов собственных исследований, анализа и обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, перечня условных сокращений, списка используемой литературы, которая состоит из 220 источников. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами и 39 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО).

В процессе работы за период 2016-2021 гг., было обследовано 257 женщин, которые предоставили письменное добровольное согласие на участие, с обязательным ознакомлением цели и характера исследования, а также проинформированы по всем интересующим аспектам.

Диагностику заболеваний пародонта проводили по данным клинического осмотра и определения пародонтологических индексов и проб в соответствии с терминологией и классификацией болезней пародонта по МКБ-10: Хронический генерализованный пародонтит (K05.31).

Из 257 лиц, 45 условно здоровых женщин – группа сравнения. Основная группа – 212 пациентов с ХГП II степени на фоне как нормальной, так и сниженной МПК скелета, разделена на 4 группы: группа сравнения (n=45), группа основная I (наличие ХГП II степени при нормальном состоянии плотности костей, n=73), группа основная II (наличие ХГП II степени и остеопении, n=71), группа основная III (наличие ХГП II степени и остеопороза, n=68).

*Клинические методы исследования.* Тщательный осмотр полости рта, определение анатомо-топографических особенностей, прикуса, дефектов зубного ряда по Кеннеди и тканей пародонта. Объективная оценка состояния

пародонта: индекс Грина-Вермильона, РМА, индекс Рассела, индекс СРІТN, проба Кулаженко.

*Рентгенологическое исследование* – внутривитальным контактным методом на аппарате 5D2, панорамную рентгенографию челюстей (Odontogramma PS).

*Остеоденситометрические исследования* – Донецкий Республиканский травматологический центр. Лабораторные обследования – лаборатория ООО «Укрмедсервис» (г. Донецк). Остеоденситометрию костной ткани выполняли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) с помощью денситометра «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США).

*Лабораторные методы.* В периферической крови (объем до 20 мл) с помощью вакуумных систем производства «HEBEI XINLE SCI AND TECH CO., LTD» (Китай) и анализатора «ChemWell- 2910» (Awareness Technology Inc., США). Аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), глюкозу натощак, креатинин, мочевины, калий (К), кальций (Са), фосфор (Р) – реагенты «Вектор-Бест» (Россия). Щелочную фосфатазу (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП), холестерин общий, магний (Mg), железо (Fe), цинк (Zn), медь (Cu) – «Global Scientific» (США).

Определение цитокинов в сыворотке крови и в ротовой жидкости – иммуноферментными тест системами «Вектор-Бест» (РФ, Новосибирская обл., п. Кольцово) – интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ). «eBiosciences» (San Diego, CA, США), «Biomedica Medizinprodukte» (GmbH & Co KG, Австрия) – интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкин-17A (ИЛ-17A), остеопротегерин (OPG), лиганд активатора рецептора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANKL). Результаты анализов были проведены на анализаторе иммуноферментном «LabLine-022» (LABLINE Diagnostics, Австрия).

Определение в сыворотке крови концентрации  $\beta$ -Crosslaps, остеокальцина, 25(OH)D и паратгормона – иммуноферментные тест-системы «DRG Instruments GmbH» (Германия) – прогормональная форма витамина D (25(OH)D), «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.» (Китай) – карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа ( $\beta$ -CrossLaps) и «DIAsource ImmunoAssays S.A.» (Бельгия) – паратгормон интактный, остеокальцин (OC).

*Схема комплексного лечения больных* – протокол исследования (Приказ Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю Стоматология 31.10.2019 № 1934 «Унифицированный клинический протокол стоматологической терапевтической помощи» «Пародонтит. Хронический генерализованный пародонтит»).

Достижение цели и решение поставленных задач реализовано в 2 этапа.

I этап исследования – комплексное обследование с типом исследования «случай-контроль» – 257 женщин, от 38 до 70 лет с длительностью постменопаузального периода от 1 года до 28 лет. На основании полученных выводов, разработан дифференцированный подход ведения больных с ХГП.

II этап – оценка эффективности предложенной схемы терапии ХГП в зависимости от показателей остеоденситометрии.

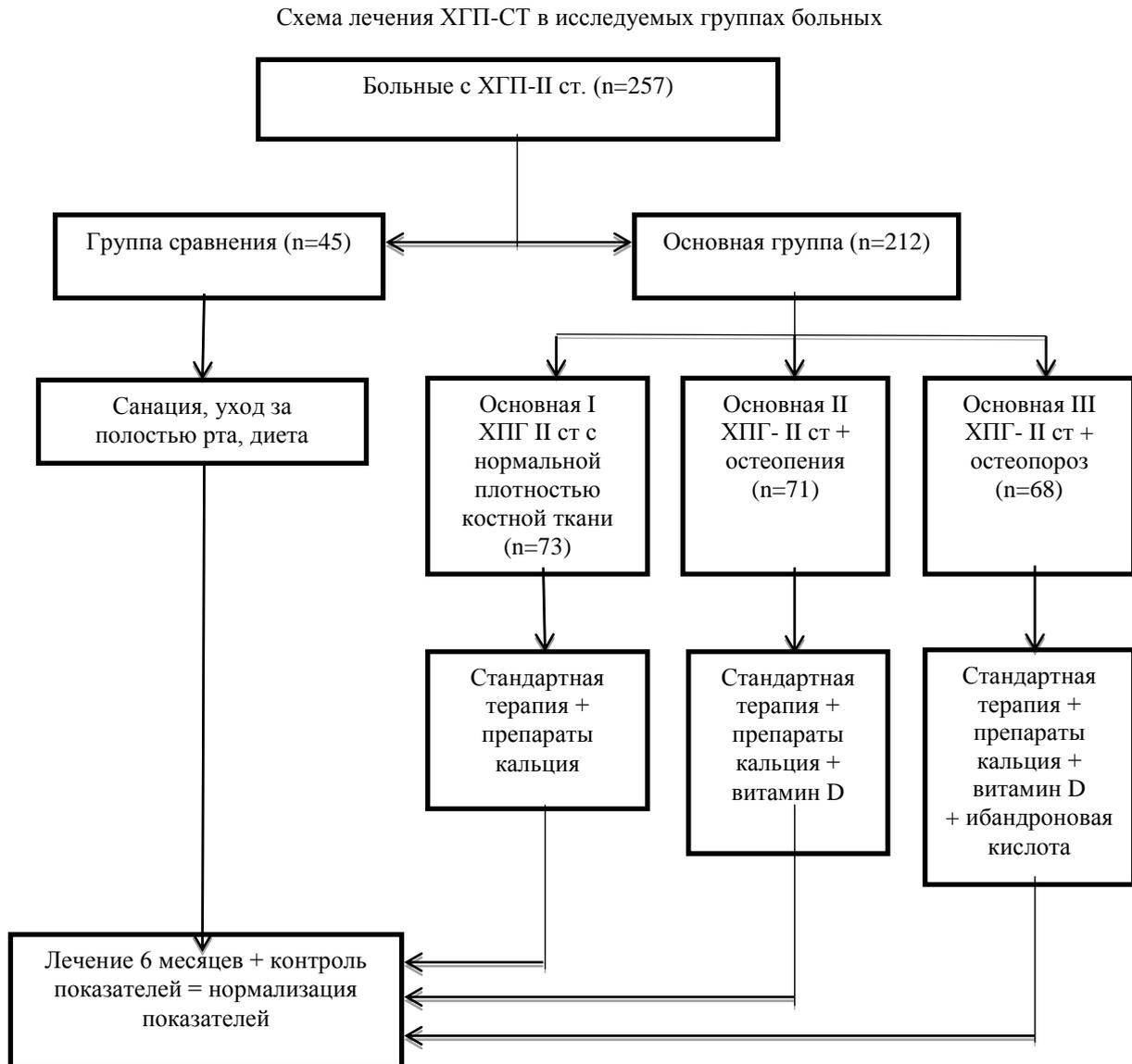


Рисунок 1 - Дифференцированная схема лечения хронического генерализованного пародонтита

Коррекцию насыщенности витамином D осуществляли при назначении в течение 4-х или 8-ми недель дозы витамина. При дефиците витамина D (исходный уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл) насыщающей суммарной дозой холекальциферола является 400000 МЕ, а при недостаточности витамина D (исходный уровень 25(OH)D в пределах 20-29 нг/мл) – 200000 МЕ. С целью насыщения выбраны следующие схемы терапии. При дефиците витамина D женщинам рекомендовали ежедневный прием холекальциферола по 14 капель (по 7000 МЕ/сутки) в течение 8 недель. Если изначально у пациентов определялась недостаточность витамина D, то длительность ежедневного приема холекальциферола по 14 капель (по 7000 МЕ/сутки) сокращалась до 4 недель. В дальнейшем рекомендовали переходить на поддерживающие дозы. Для этого

использовали «Кальций-Д3 Никомед Форте» по 1 таблетке (500 мг кальция, 400 МЕ холекальциферола) два раза в сутки. Женщинам с ХГП II степени в сочетании с остеопорозом, назначали препарат ибандроновой кислоты «Бонвива» по 1 таблетке (150,0 мг ибандроната) 1 раз в месяц, с повторной сдачей исследований через 6 месяцев.

*Статистические методы исследования.* Электронные таблицы «Microsoft Excel», пакеты статистических программ «MedStat» и MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021), критерий  $\chi^2$  тест Шапирко-Уилка, непараметрические методы - определение медианы (Me), 25% и 75% квартилей (Q1-Q3), U-тест Манна-Уитни, Т-критерий Вилкоксона, ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна, Спирмена (rs).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

По результатам исследования установлено, что у всех 212 женщин с ХГП II степени (основная группа), преобладали жалобы на кровоточивость дёсен при чистке зубов и приёме твердой пищи, дискомфорт в дёснах, явления галитоза, а также подвижность зубного ряда.

При объективном исследовании выявлены выраженные застойные явления в десне, признаки катарального гингивита, снижение высоты десневых сосочков и закругление его вершины. Десневой край имел цианотичный оттенок и был отёчным. При пальпации отмечалась болезненность и кровоточивость. Наиболее выраженные изменения наблюдались во фронтальном отделе нижней челюсти.

Сравнительный статистический анализ установил, что индекс Грина-Вермильона в 3,3 раза больше в основной группе 2,83 (2,13-3,67), чем группе сравнения 0,85 (0,60-1,15) ( $p < 0,0001$ ). Индекс РМА в основной группе – 75,5 (62,8-88,1), что в 4,84 раза превышает аналогичный показатель, в группе сравнения 15,6 (12,3-20,2) ( $p < 0,0001$ ). Индекс Рассела основной группы – 5,6 (4,6-6,8), что значительно превышает данный показатель в группе здоровых женщин 0,3 (0,1-0,4) ( $p < 0,0001$ ). Индекс СРITN в основной группе – 3,50 (2,26-3,84), в 4,35 раза превышает показатели в группе сравнения – 0,52 (0,42-0,62) ( $p < 0,0001$ ). Показатели пробы Кулаженко в основной группы были в 3,67 раза ниже, чем в группе сравнения – 15,0 (12,0-18,0) против 55,0 (50,0-57,0) ( $p < 0,0001$ ).

В I основной группе (ХГП II степени и нормальными результатами остеоденситометрии) в 3,26 раза увеличены показатели Грина-Вермильона – 2,77 (2,12-3,72) баллов против 0,85 (0,60-1,15) в группе сравнения ( $p < 0,01$ ).

Наибольшего значения достигают показатели индекса РМА в II основной группе и I основной (соответственно 76,5 (62,8-90,1) %, 75,3 (61,2-88,1) % и 74,4 (64,1-82,9) % против 15,6 (12,3-20,2) % в контроле;  $p < 0,01$ ).

У пациентов II и III группы показатель PI достигал 5,7 (4,6-7,0) и 5,6 (4,9-6,6) баллов соответственно, что значительно отличало их от группы сравнения (0,3 (0,1-0,4) балла).

Наибольшие значения индекса СРITN достигали пациенты II группы – 3,49 (2,00-3,84) и III группы – 3,56 (2,09-3,86) в сравнении с группой сравнения – 0,52 (0,42-0,62) ( $p < 0,01$ ).

Образование гематомы при пробе Кулаженко во всех основных групп была ниже ( $p < 0,01$ ), чем у пациентов группы сравнения (55,0 (50,0-57,0) секунд).

Оценка общих характеристик показала, что женщины группы сравнения и женщин основных групп I, II и III существенно не отличались между собой по возрасту (соответственно  $60,0 \pm 1,64$  лет,  $61,0 \pm 1,18$  лет,  $59,0 \pm 1,10$  лет и  $60,5 \pm 1,31$  лет;  $p > 0,05$ ) и продолжительности 29 постменопаузального периода (соответственно  $10,0 \pm 1,51$  лет,  $12,0 \pm 1$  лет,  $9,0 \pm 1,06$  лет и  $13,0 \pm 1,08$  лет,  $p > 0,05$ ). Обследованные основной группы характеризовались достоверно ( $p = 0,011$ ) повышенной активностью ЩФ. Показатели медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3) указанного маркера среди обследованных составили 68,2 (59,6-77,7) Ед/л, в то время как в группе сравнения, активность его была равна 62,7 (53,8-72,3) Ед/л. Также в основной группе зарегистрировано достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение сывороточной концентрации глюкозы натощак 5,31 (4,83-5,72) ммоль/л по сравнению с группой сравнения 5,46 (5,09-5,99) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

При исследовании содержания микроэлементов в сыворотке крови в основной группе в вне зависимости от состояния МПК был обнаружен ряд особенностей биохимического статуса, который характеризовался достоверным ( $p < 0,01$ ) снижением Mg – значения медианы и первого-третьего квантилей концентрации Mg в группе сравнения составили 0,81 (0,76-0,90) ммоль/л, что гораздо выше показателей основной группы – 0,77 (0,68-0,84) ммоль/л ( $p < 0,01$ ); достоверное снижение концентрации в сыворотке крови Fe – в основной группе 13,4 (10,7-15,7) мкмоль/л и его увеличение в контрольной 15,2 (12,9-17,2) мкмоль/л ( $p < 0,01$ ); увеличение активности АЛТ и снижению уровня общего холестерина ( $p < 0,1$ ).

При оценки биохимических маркеров основной группы с различными показателями МПК зарегистрировано достоверное повышение активности ЩФ как в сравнении с группой сравнения (72,4 (60,2-82,7) Ед/л против 62,7 (53,8-72,3) Ед/л;  $p < 0,01$ ), так и с I основной – 72,4 (60,2-82,7) Ед/л против 65,1 (57,8-71,3) Ед/л;  $p < 0,05$ ). Показатель ЩФ во II группе – 70,2 (60,6-77,4) Ед/л существенно не отличался от аналогичных показателей, установленных как для группы сравнения, так и для основных других групп ( $p > 0,05$ ).

Наряду с наличием особенностей активности ЩФ, происходили изменения и уровней холестерина общего. У пациентов III группы вышеуказанный сывороточный показатель липидного обмена составил – 5,21 (4,77-6,07) ммоль/л, что было значительно ниже, чем в группе сравнения – 5,98 (5,04-6,55) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) или у пациентов I группы – 5,92 (5,52-6,42) ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Для пациентов II группы, отличий по уровням холестерина общего – 5,71 (4,94-6,15) ммоль/л от других групп установлено не было ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, наличие остеопоротических нарушений в I группе,

сочеталось с достоверными изменениями концентраций Mg и Fe. При сравнении с показателями группы сравнения наблюдалось снижение уровня Mg как во II группе ( $p < 0,05$ ), так и в III группе ( $p < 0,01$ ). Уровни Mg в группе сравнения составили 0,81 (0,76-0,90) ммоль/л, у лиц I группы – 0,78 (0,72-0,84) ммоль/л, II группы – 0,75 (0,66-0,88) ммоль/л, III группы – 0,74 (0,67-0,81) ммоль/л. Концентрации в сыворотке крови Fe во II и III группах также были сниженными ( $p < 0,05$ ). Уровень Fe в группе сравнения составил 15,2 (12,9-17,2) мкмоль/л, у пациентов I группы – 13,7 (11,9-15,3) мкмоль/л, II группы – 13,2 (9,7-15,9) мкмоль/л, III группы – 12,8 (10,1-16,1) мкмоль/л.

При оценке костного метаболизма у женщин всех исследуемых групп были исследованы концентрации в сыворотке крови основных маркеров костного обмена – СТХ-1, остеокальцина, витамина D (25(OH)D) и паратгормона интактного. Установлено, что значения остеокальцина в основной группе были в 1,23 раза выше, чем в группе сравнения (26,9 (21,6-33,0) нг/мл против 21,8 (16,1-27,6) нг/мл;  $p < 0,001$ ).

Повышенные сывороточные уровни СТХ-1 и остеокальцина в основной группе сочетались с существенным снижением концентраций маркера насыщенности организма витамином D – 25(OH)D ( $p < 0,001$ ). Зарегистрированное значение концентраций 25(OH)D в группе сравнения составило - 21,9 (17,8-25,9) нг/мл, в то время как показатель, полученный при обследовании пациентов II группы составил 18,3 (13,6-21,2) нг/мл.

При анализе маркеров костного обмена в зависимости от уровня МПК в основной группе установлено, что наиболее выраженные изменения отмечены в II и III основных группах. Содержание в сыворотке крови СТХ-1 существенно увеличено во II группе – 0,584 (0,442-0,707) нг/мл, и III группе – 0,628 (0,481-0,738) нг/мл, а также при сравнении с группой сравнения – 0,439 (0,308-0,536) нг/мл, и с пациентами I основной группы – 0,487 (0,349-0,593) нг/мл.

Концентрация остеокальцина у пациентов II – 28,3 (23,3-34,5) нг/мл и III – 30,7 (24,2-38,7) нг/мл групп ассоциировалось с достоверным ( $p < 0,01$ ) повышением содержания данного показателя по сравнению как группой сравнения – 21,8 (16,1-27,6) нг/мл, так и с I группой-22,4 (16,8-28,1) нг/мл.

Сывороточные концентрации 25(OH)D в I группе – 18,3 (15,8-21,1) нг/мл, II-18,5 (12,1-21,6) нг/мл и III – 18,2 (12,6-20,) нг/мл, что свидетельствует о достоверном снижении ( $p < 0,01$ ) данного показателя.

Вышеописанные особенности концентраций маркеров костного обмена в основной группе согласуются с результатами корреляционного анализа: ЩФ характеризовались отрицательными корреляционными связями ( $p < 0,05$ ) с МПК поясничных позвонков L1-L4 ( $r_s = -0,174$ ), шеек левой и правой бедренных костей ( $r_s = -0,167$  и  $r_s = -0,170$  соответственно), а также всего проксимального отдела левого бедра ( $r_s = -0,136$ ).

С уровнями СТХ-1 и остеокальцина – корреляционные связи со значениями МПК всех исследованных участков скелета: СТХ-1 и остеокальцин имели отрицательные корреляционные связи ( $p < 0,05$ ) с МПК поясничных позвонков L1-L4 ( $r_s = -0,216$  и  $r_s = -0,384$  соответственно), шеек левой ( $r_s = -0,263$  и  $r_s = -0,355$  соответственно) и правой бедренной кости ( $r_s = -0,342$  и  $r_s = -0,327$ ).

соответственно), проксимальных отделов левого ( $r_s=-0,250$  и  $r_s=-0,388$  соответственно) и правого бедра ( $r_s=-0,221$  и  $r_s=-0,268$  соответственно).

Данный факт, свидетельствует о том, что у женщин в постменопаузе при ХГП II степени, характерны изменения ряда биохимических маркеров – повышение активности ЩФ, снижение уровня глюкозы крови натощак и концентраций Mg, Fe ( $p<0,05$ ), что подтверждается данными при сочетании данной патологии с системными остеопоротическими изменениями, и не регистрировались при изолированном течении стоматологического заболевания.

Наличие ХГП сочетается с достоверным ( $p<0,01$ ) увеличением сывороточных уровней СТХ-1 и остеокальцина на фоне снижения концентраций 25(ОН)D, что в большинстве случаев имело место у пациентов II и III групп. При сравнении I группы с II группой зарегистрировано повышение уровней трех маркеров – ЩФ, СТХ-1 и остеокальцина, а в III группе – только СТХ-1 и остеокальцином.

Обращает на себя внимание то, что независимо от наличия остеопоротических изменений, все три основные группы характеризовались достоверным ( $p<0,01$ ) снижением содержания в сыворотке крови прогормональной формы витамина D – 25(ОН)D. Ассоциации вышеописанных костных маркеров с остеопоротической патологией женщин подтверждались и при корреляционном анализе, который показал наличие достоверных отрицательных связей уровней ЩФ, СТХ-1 и остеокальцина со значениями МПК различных участков скелета ( $p<0,05$ ).

При изучении цитокинового статуса установлено, что у пациенток основной группы достоверно ( $p=0,003$ ) повышена концентрация ИЛ-1- $\beta$  -2,4 (1,5-3,2) пг/мл, в то время как в группе сравнения была равна 1,7 (1,1-2,5) пг/мл. Достоверно повышен синтез ИЛ-6 0,9 (0,1-2,2) пг/мл ( $p=0,001$ ) по сравнению с группой сравнения 0,5 (0,1-0,8) пг/мл. Повышен ИЛ-8 в основной группе - 6,4 (4,3-10,4) пг/мл ( $p=0,027$ ) по отношению к группе сравнения- 5,0 (3,4-8,7) пг/мл. На фоне гиперсинтеза провоспалительных цитокинов в основной группе, достоверно ( $p=0,036$ ) угнетается ИЛ-4 в сыворотке крови - 1,9 (1,1-2,7) пг/мл по сравнению с группой сравнения -2,1 (1,7-2,9) пг/мл.

Сывороточные показатели цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG, роль которых особенно важна в ремоделировании костной ткани, у женщин с ХГП вне зависимости от состояния МПК характеризовалось рядом изменений: достоверно повышен RANKL – (3,5 (2,5-4,8) пг/мл) что существенно выше ( $p=0,002$ ), чем в группе сравнения у женщин аналогичного возраста (2,8 (1,8-3,7) пг/мл). Достоверно ( $p=0,005$ ) снижен в основной группе показатель соотношения OPG/RANKL: если в группе сравнения значения медианы и первого-третьего квантилей указанного соотношения были 26,9 (17,9-47,1), то в основной группе аналогичный показатель был равен 21,9 (13,5-30,5).

Выполненные исследования показали, что наибольшее количество изменений в балансе цитокинов регистрировалось в III группе – повышение ИЛ-1- $\beta$  в сравнении с основной группой ( $p<0,01$ ). Для группы сравнения значения ИЛ-1- $\beta$  составил 1,7 (1,1-2,5) пг/мл, тогда как в I группе – 2,5 (1,4-3,5)

пг/мл, II группе – 2,1 (1,3-2,8) пг/мл, III группе – 2,8 (1,8-3,3) пг/мл.

Пациенты всех основных групп, независимо от результатов остеоденситометрии характеризовались увеличенными концентрациями в сыворотке крови ИЛ-6 по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Значения ИЛ-6 у пациентов группы сравнения -0,5 (0,1-0,8) пг/мл, I и II группы – 0,9 (0,3-2,0) пг/мл, III группы – 1,1 (0,0-2,7) пг/мл.

Концентрация ИЛ-8 увеличивалась у пациентов II группы – 8,2 (4,7-12,8) пг/мл и III группы – 8,3 (5,2-13,9) пг/мл и отличались от I группы – 5,3 (3,7-6,5) пг/мл и группы сравнения – 5,0 (3,4-8,7) пг/мл ( $p < 0,01$ ).

Концентрации ФНО- $\alpha$  у пациентов всех основных групп, были выше чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ),

Для пациентов III группы были характерны сниженные уровни в сыворотке крови ИЛ-4 – 1,7 (0,5-2,5) пг/мл, в отношении к группе сравнения – 2,1 (1,7-2,9) пг/мл, I группы – 2,1 (1,3-2,9) пг/мл и II группы – 1,8 (1,1-2,4) пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Оценка сывороточных показателей цитокинов позволила установить системное нарастание ( $p < 0,05$ ) продукции RANKL только в I группе – 3,6 (2,7-4,5) пг/мл, и III группах – 3,5 (2,3-5,8) пг/мл, поскольку в группе сравнения данный показатель составил – 2,8 (1,8-3,7) пг/мл. Во II группе концентрация составила – 3,4 (2,4-5,1) пг/мл.

Показатели соотношения сывороточных концентраций OPG к уровням RANKL снижены лишь у пациентов III группы – 21,6 (12,7-30,1) пг/мл ( $p < 0,01$ ) в отношении к группе сравнения – 26,9 (17,9-47,1) пг/мл, а также пациентов I группы – 23,3 (16,3-30,4) пг/мл и II группы – 19,5 (9,1-31,2) пг/мл.

Анализ результатов исследования ротовой жидкости показал, что клинические проявления ХГП у женщин постменопаузального возраста сочетаются с локальным увеличением секреции ИЛ-6 ( $p = 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p = 0,001$ ), а также достоверным повышением уровня RANKL ( $p < 0,001$ ) на фоне снижения соотношения OPG/RANKL ( $p < 0,001$ ).

Оценка концентраций цитокинов в ротовой жидкости в зависимости от уровня МПК показала, повышение ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  у пациентов всех основных групп независимо от результатов выполненной остеоденситометрии ( $p < 0,05$ ). Выявленные в основной группе изменения RANKL и индекса OPG/RANKL не зависели от наличия и степени выраженности остеопоротических изменений. Во всех основных группах зарегистрировано повышение содержания RANKL ( $p < 0,01$ ), однако, уровни OPG не отличались от контрольных значений ( $p > 0,05$ ), что обусловило значительно снижение показателей соотношения OPG/RANKL.

Вышеописанные особенности баланса цитокинового статуса с наличием ХГП вне зависимости от состояния костной ткани скелета, подтверждаются результатами и корреляционного анализа. Показатели МПК во всех зонах остеоденситометрии обнаруживают отрицательные корреляционные связи сывороточные уровни ИЛ-8 ( $r_s = -0,185$  –  $r_s = -0,267$ ;  $p < 0,05$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r_s = -0,235$  –  $r_s = -0,329$ ;  $p < 0,05$ ). С плотностью же костной ткани в отдельных зонах скелета установлены отрицательные показатели с ИЛ-1- $\beta$  ( $r_s = -0,158$  –  $r_s = -0,193$ ;

$p < 0,05$ ) и ИЛ-6 ( $r_s = -0,197$ ;  $p < 0,05$ ), а также значения в ротовой жидкости ИЛ-6 ( $r_s = -0,192$  –  $r_s = -0,227$ ;  $p < 0,05$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r_s = -0,180$  –  $r_s = -0,202$ ;  $p < 0,05$ ).

Для сывороточных же концентраций ИЛ-4 были свойственные прямые корреляции с МПК шейки и проксимального отдела левого бедра ( $r_s = 0,202$  и  $r_s = 0,155$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Кроме того, проведенный корреляционный анализ между значениями исследуемых цитокинов и показателями остеоденситометрии в основных группах показал, что большинство установленных связей было характерно для результатов исследования медиаторов межклеточного взаимодействия в ротовой жидкости. Так, содержание в ротовой жидкости RANKL обнаруживало отрицательную связь с МПК поясничных позвонков L1-L4 ( $r_s = -0,226$ ;  $p < 0,05$ ), проксимальных отделов левого и правого бедра ( $r_s = -0,263$  и  $r_s = -0,179$  соответственно;  $p < 0,05$ ), а также шейки бедренной кости слева ( $r_s = -0,155$ ;  $p < 0,05$ ). По всей видимости, вышеуказанные отрицательные ассоциации RANKL при отсутствии значимых изменений OPG в ротовой жидкости и обусловили наличие положительных корреляций индекса OPG/RANKL с МПК поясничных позвонков L1-L4 ( $r_s = 0,148$ ;  $p < 0,05$ ), а также шейки и всего проксимального отдела левого бедра ( $r_s = 0,150$  и  $r_s = 0,189$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Анализ корреляционных связей между уровнями цитокинов показал наличие различной направленности ассоциаций уровней исследуемых медиаторов. Системный синтез ИЛ-4 характеризовался положительной корреляцией ( $p < 0,05$ ) с локальной концентрацией OPG и соотношением OPG/RANKL ( $r_s = 0,168$  и  $r_s = 0,162$  соответственно), а сывороточные значения ИНФ- $\gamma$  – с уровнем RANKL в ротовой жидкости ( $r_s = 0,153$ ). Уровни в сыворотке крови ИЛ-1- $\beta$  и ИЛ-6 характеризовались достоверными ( $p < 0,05$ ) прямыми корреляциями с сывороточными концентрациями ФНО- $\alpha$  ( $r_s = 0,139$  и  $r_s = 0,312$  соответственно) и значениями в ротовой жидкости ИЛ-6 ( $r_s = 0,282$  и  $r_s = 0,189$  соответственно), ФНО- $\alpha$  ( $r_s = 0,139$  и  $r_s = 0,193$  соответственно). Содержание в сыворотке крови ИЛ-1- $\beta$  выявило достоверную прямую связь с локальной концентрацией RANKL ( $r_s = 0,223$ ;  $p < 0,05$ ), а в ротовой жидкости – отрицательную с системными значениями OPG/RANKL ( $r_s = -0,143$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, между собой положительно коррелировали концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-8 ( $r_s = 0,190$ ;  $p < 0,05$ ). Для указанных цитокинов, в ходе работы была выявлена достоверная ( $p < 0,05$ ) положительная корреляция с сывороточным уровнем ИЛ-17А ( $r_s = 0,190$  и  $r_s = 0,225$  соответственно), и отрицательная – с системными показателями OPG/RANKL ( $r_s = -0,146$  и  $r_s = -0,193$  соответственно). Сывороточные значения ИЛ-6 также положительно коррелировали ( $p < 0,05$ ) с системным и локальным синтезом RANKL ( $r_s = 0,343$  и  $r_s = 0,159$  соответственно) и локальным синтезом OPG ( $r_s = 0,193$ ), а значения ИЛ-8 – только с системным синтезом RANKL ( $r_s = 0,305$ ). Были установлены также положительные связи системных показателей ФНО- $\alpha$  с уровнями в сыворотке ИЛ-8 ( $r_s = 0,263$ ;  $p < 0,05$ ), OPG ( $r_s = 0,138$ ;  $p < 0,05$ ), RANKL ( $r_s = 0,267$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнем в ротовой жидкости ИЛ-6 ( $r_s = 0,178$ ;  $p < 0,05$ ). В свою очередь, содержание ФНО- $\alpha$  в ротовой жидкости характеризовалось положительной корреляцией с локальным синтезом ИЛ-6 ( $r_s = 0,288$ ;  $p < 0,05$ ), OPG ( $r_s = 0,175$ ;

$p < 0,05$ ), RANKL ( $r_s = 0,406$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательной – с локальным соотношением OPG/RANKL ( $r_s = -0,199$ ;  $p < 0,05$ ). Локальный синтез ИЛ-6 при этом характеризовался разнонаправленной корреляцией ( $p < 0,05$ ) с местными показателями RANKL и соотношения OPG/RANKL ( $r_s = 0,380$  и  $r_s = -0,200$  соответственно). С последним показателем также отрицательно коррелировал системный синтез ИЛ-17А ( $r_s = -0,176$ ;  $p < 0,05$ ).

Также была установлена положительная корреляция ( $p < 0,05$ ) индекса OPG/RANKL с содержанием OPG на фоне отрицательной корреляции с уровнем RANKL. Причем данная закономерность имела место как для сывороточных показателей ( $r_s = 0,655$  и  $r_s = -0,596$ ;  $p < 0,05$ ), так и для показателей ротовой жидкости ( $r_s = 0,579$  и  $r_s = -0,656$ ;  $p < 0,05$ ). Содержание RANKL в ротовой жидкости характеризовалось прямой корреляцией с уровнем RANKL в сыворотке ( $r_s = 0,141$ ;  $p < 0,05$ ) и концентрацией OPG в ротовой жидкости ( $r_s = 0,140$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, выполненные исследования позволили установить, что у пациентов основных групп, происходит угнетение ИЛ-4, на фоне гиперсинтеза ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови, а также увеличения ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости ( $p < 0,05$ ). Кроме того, как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости показатели RANKL были существенно увеличены на фоне снижения соотношения OPG/RANKL ( $p < 0,05$ ).

Необходимо напомнить, что изменения цитокинового статуса существенно зависят от наличия и степени остеопоротических нарушений у пациентов основных групп, значительное количество которых, установлено в балансе межклеточных медиаторов у пациентов III группы ( $p < 0,05$ ), при котором происходит снижение уровней ИЛ-4 и повышение – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , RANKL в сыворотке, а также ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  в слюне.

У пациентов II группы происходит увеличением ИЛ-6 и ИЛ-8 ( $p < 0,05$ ) и снижением индекса OPG/RANKL ( $p < 0,01$ ) в сыворотке крови, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости ( $p < 0,05$ ).

Пациенты I группы характеризуются увеличением концентраций в сыворотке крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и RANKL, в ротовой жидкости – ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Изменения в ротовой жидкости показателей RANKL и индекса OPG/RANKL одинаково проявили себя во всех основных группах ( $p < 0,05$ ).

С МПК отдельных участков скелета пациенток, установлена обратная корреляция системных уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , RANKL и локальных уровней ИЛ-6 и RANKL, а также прямая связь – сывороточного уровня ИЛ-4 и системного и локального индексов OPG/RANKL ( $p < 0,05$ ). В сыворотке крови, и в ротовой жидкости выявлена положительная корреляция ( $p < 0,05$ ) значений соотношения OPG/RANKL с уровнем OPG, и отрицательная – с уровнем RANKL, а соотношение OPG/RANKL в ротовой жидкости имеет отрицательную связь с уровнем ИЛ-17А ( $p < 0,05$ ). Местный уровень RANKL показал прямую корреляцию с уровнем RANKL в сыворотке и OPG в ротовой жидкости ( $p < 0,05$ ). Системный синтез ИЛ-4 характеризовался положительной корреляцией ( $p < 0,05$ ) с локальной концентрацией OPG и соотношением OPG/RANKL, а сывороточные значения ИНФ- $\gamma$  – с уровнем RANKL в ротовой

жидкости. Уровни в сыворотке крови ИЛ-1-β и ИЛ-6 характеризуются достоверными ( $p < 0,05$ ) прямыми корреляциями с сывороточными концентрациями ФНО-α и значениями в ротовой жидкости ИЛ-6, ФНО-α. Содержание в сыворотке крови ИЛ-1-β установило прямую связь с локальной концентрацией RANKL, а в ротовой жидкости – отрицательную с системными значениями OPG/RANKL.

Кроме того, между собой положительно коррелировали концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 и ИЛ-8. Для указанных цитокинов мы также выявили достоверную ( $p < 0,05$ ) положительную корреляцию с сывороточным уровнем ИЛ-17A, и отрицательную – с системными показателями OPG/RANKL. Сывороточные значения ИЛ-6 положительно коррелировали ( $p < 0,05$ ) с системным и локальным синтезом RANKL и локальным синтезом OPG, а значения ИЛ-8 – только с системным синтезом RANKL.

Положительные связи установлены и в отношении системных показателей ФНО-α с уровнями в сыворотке ИЛ-8, OPG, RANKL и уровнем в ротовой жидкости ИЛ-6. Содержание ФНО-α в ротовой жидкости характеризуется положительной корреляцией с локальным синтезом ИЛ-6, OPG, RANKL, и отрицательной – с локальным соотношением OPG/RANKL. Локальный синтез ИЛ-6 при этом характеризовался разнонаправленной корреляцией ( $p < 0,05$ ) с местными показателями уровня RANKL и соотношения OPG/RANKL. С последним показателем отрицательно коррелирует системный синтез ИЛ-17A.

Результаты, полученные после лечения независимо от состояния МПК и схемы терапии продемонстрировали выраженную положительную динамику используемых индексов и проб по состоянию пародонта ( $p < 0,001$ ). Если в основных группах Ib, II и III значения индекса при повторном обследовании не отличались от показателей группы сравнения ( $p > 0,05$ ), то в группе Ia, получавших только стандартную терапию ХГП, индекс Грина-Вермильона достоверно превышал показатель группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Для всех основных групп после лечения, индекс РМА значительно снизился ( $p < 0,001$ ), однако не приблизился к результатам группы сравнения.

Динамика показателя ПИ Рассела характеризовалась снижением во всех основных группах ( $p < 0,001$ ). Через 6 месяцев в группах, получавших в дополнение к стандартной терапии ХГП препараты витамина D, кальция и, по показаниям, ибандроновой кислоты, достоверно не отличались от результата группы сравнения ( $p > 0,05$ ), но были ниже на фоне достоверного ( $p < 0,001$ ) снижения в динамике терапии значений СРITN. Нормализация значений СРITN имела место только в группе Ib величины, выявленной в опытной группе Ia ( $p < 0,01$ ).

Проба Кулаженко достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличилась во всех основных группах. У пациентов I группы, получавшими только стандартную терапию пародонтальной патологии, имели место более высокие значения пробы Кулаженко в сравнении с II группой ( $p < 0,05$ ).

Через 6 месяцев, показатели активности ЩФ в III группе снизились до значений, зарегистрированных в группе сравнения ( $p = 0,001$ ).

Содержание 25(OH)D значительно увеличилось в основной группе, терапия которых включала прием препарата данного витамина, как в сравнении с исходной его концентрацией ( $p < 0,001$ ), так и в сравнении с показателями группы сравнения ( $p < 0,01$ ) и женщин основной группы Ia ( $p < 0,01$ ). Содержание 25(OH)D в I группе, получавших только стандартную терапию, через 6 месяцев оставалось сниженным по отношению к группе сравнения ( $p < 0,01$ ).

Содержание СТХ-1 в сыворотке крови во II и III группах, в результате комплексной терапии показало достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение до значений группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

Концентрация в сыворотке крови остеокальцина в основных группах II и III снизились до значений группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Проведенная терапия всех основных групп привела к снижению содержания в сыворотке ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ - $< 0,05$ ).

В результате терапии ХГП, включавшей препараты витамина D, кальция и, по показаниям, ибандроновой кислоты, имело место снижение исходно повышенных уровней ИЛ-6 до показателей группы сравнения ( $p < 0,001$ - $< 0,05$ ). В I группе получавших только стандартную терапию, уровень ИЛ-6 оставаться достоверно повышенным ( $p < 0,05$ ).

Во II и III в результате комплексной терапии отмечалось ( $p < 0,001$ ) снижение исходно повышенной ( $p < 0,01$ ) сывороточной концентрации ИЛ-8 до значений, характерных для группы сравнения. Аналогичным образом, терапия основных II и III групп сопровождалась снижением ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ), причем в группе III – до значений группы сравнения.

Концентрации RANKL повышенные до терапии ( $p < 0,05$ ) в I и III группах, в результате терапии продемонстрировали снижение при обследовании через 6 месяцев ( $p < 0,001$ - $< 0,01$ ) не отличались ( $p > 0,05$ ) от показателей группы сравнения.

Также во всех основных группах в результате дифференцированной терапии ХГП зарегистрировали повышение в сыворотке значений соотношения OPG/RANKL ( $p < 0,01$ ). Обследование через 6 месяцев не выявило достоверной разницы с показателем группы сравнения ни в одной из основных групп, включая у II группу, у которых величина указанного соотношения до лечения была снижена ( $p < 0,05$ ). В группах с ХГП, в дополнение к стандартной терапии пародонтальной патологии принимавших препараты витамина D, кальция и, по показаниям, ибандроновой кислоты, имелось снижение ( $p < 0,001$ - $< 0,05$ ) исходно повышенного содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости. В результате комплексной терапии локальные уровни ИЛ-6 достигли идентичных значений, зарегистрированных в группе сравнения.

Концентрация в ротовой жидкости ФНО- $\alpha$  снизилась ( $p < 0,001$ - $< 0,05$ ) до показателей группы сравнения во всех основных группах и независимо от схемы терапии.

Таким образом, терапия ХГП, приводит к существенной положительной динамике клинических индексов, проб и ряда лабораторных маркеров, характеризующих тяжесть пародонтальной патологии.

## ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании комплексного анализа клинических и лабораторных (биохимические параметры, маркеры костного обмена, цитокины) данных основании предложен алгоритм ведения стоматологических больных, который позволяет существенно повысить эффективность оказания лечебной помощи, расширены представления о патогенезе хронического генерализованного пародонтита у женщин постменопаузального периода, что имеет важное значение для теоретической и практической медицины.

1. Клиническая картина ХГП II степени у женщин в постменопаузальном возрасте характеризуется существенным ( $p < 0,0001$ ) ухудшением показателей клинических проб (увеличение индексов Грина-Вермильона, РМА Parma, PI, CRITN и снижение результатов пробы Кулаженко). Изменения вышеуказанных показателей одинаково выражены у женщин с нормальными результатами остеоденситометрии (I группа), с остеопенией (II группа) и остеопорозом (III группа).

2. Наличие хронического генерализованного пародонтита в постменопаузальном периоде с увеличением активности ЩФ ( $p = 0,011$ ), уровней СТХ-1 ( $p < 0,001$ ), остеокальцина ( $p < 0,001$ ), снижением концентраций глюкозы натощак ( $p = 0,045$ ), Mg ( $p = 0,003$ ), Fe ( $p = 0,003$ ) и 25(OH)D ( $p < 0,001$ ). Повышение активности ЩФ выражено у пациентов III группы ( $p < 0,01$ ), а снижение сывороточных уровней Mg и Fe, также как повышение значений СТХ-1 и остеокальцина – регистрируется у пациентов как II группы ( $p < 0,05 - p < 0,01$ ), так и III группы ( $p < 0,05 - p < 0,01$ ). Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови при ХГП II степени не зависит от плотности костной ткани и одинаково снижена по сравнению с группой сравнения, так и с I группой ( $p < 0,01$ ), II группой ( $p < 0,01$ ) и III группой ( $p < 0,01$ ).

3. У женщин с ХГП II степени постменопаузального возраста, отмечается увеличение концентраций в сыворотке крови ИЛ-1- $\beta$  ( $p = 0,003$ ), ИЛ-6 ( $p = 0,001$ ), ИЛ-8 ( $p = 0,027$ ), RANKL ( $p = 0,002$ ) и снижение – ИЛ-4 ( $p = 0,036$ ), индекса OPG/RANKL ( $p = 0,005$ ). Исследование связей между вышеуказанными изменениями цитокинов и состоянием скелета женщин показало, что выявленные нарушения в продукции части медиаторов (ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-6, RANKL) характерны для I группы и III групп ( $p < 0,05 - p < 0,01$ ). Особенностью сочетанной патологии у пациентов III группы является увеличение системной продукции ИЛ-8 ( $p < 0,01$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) и снижение – ИЛ-4 ( $p < 0,05$ ).

4. В ротовой жидкости у пациентов с ХГП II степени постменопаузального возраста, установлена гиперсекреция ФНО- $\alpha$  ( $p = 0,001$ ), ИЛ-6 ( $p = 0,001$ ), RANKL ( $p < 0,001$ ) при снижении индекса OPG/RANKL ( $p < 0,001$ ). Изменения вышеуказанных 4-х маркеров свойственны как пациентам группы, так и пациентам III группы ( $p < 0,05 - p < 0,01$ ). При этом наличие остеопоротических нарушений обуславливает более выраженное увеличение концентраций RANKL ( $p < 0,05$ ).

5. Разработанный алгоритм ведения женщин постменопаузального возраста с ХГП II степени в зависимости от исходного статуса витамина D и

состояния костной системы пациентов, предполагающий наряду со стандартной терапией использование препаратов витамина D (по схеме насыщения), кальция, а также при наличии остеопороза ибандроновой кислоты, увеличивает эффективность лечения. Дифференцированный подход обеспечивает спустя 6 месяцев терапии улучшение ( $p < 0,001$ ) всех клинических индексов и проб (Грина-Вермильона, РМА Parma, PI, SPITN, Кулаженко). В отличие от предлагаемых подходов после стандартной стоматологической помощи остаются повышенным по сравнению с контрольными данными индексы Грина-Вермильона и PI Рассела ( $p < 0,05$  –  $p < 0,01$ ), а также увеличенными в сравнении с аналогичными данными в группах лиц, получавших дифференцированную терапию, индексы РМА Parma, PI Рассела и SPITN ( $p < 0,05$ – $p < 0,01$ ). Дифференцированный подход обеспечивает нормализацию всех измененных до лечения лабораторных показателей (биохимических параметров, маркеров костного обмена, цитокинов). При применении же только стандартных стоматологических мероприятий и после терапии остаются сниженными в сыворотке крови концентрации 25(OH)D ( $p < 0,05$ ) и повышенными уровни системной и локальной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для выявления патологии пародонта, установления диагноза, определения характера и степени воспалительного процесса и последующего назначения дополнительных методов исследования у женщин постменопаузального возраста с ХГП II степени необходимо проводить тщательный осмотр полости рта и использовать пародонтологические индексы и пробы.

2. Для повышения качества диагностической и лечебной помощи женщинам постменопаузального возраста, имеющим ХГП II степени, необходимо рекомендовать выполнение остеоденситометрии. При интерпретации результатов исследования следует руководствоваться тем, что: женщины со значениями T-критерия до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы считаются здоровыми; уровни T-критерия ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений соответствуют остеопении; пациенты, имеющие показатели T-критерия -2,5 стандартных отклонений и ниже, имеют остеопороз.

3. Для ранней диагностики наличия остеопоротических нарушений и определения степени их прогрессирования у женщин с ХГП II степени в постменопаузальном периоде целесообразно использовать маркеры костного обмена – СТХ-1, остеокальцин и ЩФ.

4. Всем женщинам с ХГП II степени в постменопаузальном периоде необходимо определять уровень в сыворотке крови 25(OH)D, учитывая, что наличие дефицита или недостаточности витамина D является фактором риска хронического генерализованного пародонтита и свидетельствует о необходимости нормализации насыщенности витамином организма стоматологического больного.

5. В комплексной терапии ХГП II степени у женщин в постменопаузальном периоде целесообразно вводить в схему терапии препараты кальция, витамина D, а при наличии остеопороза – ибандроновой кислоты: при ХГП-СТ на фоне нормальной МПК или остеопении дополнять общепринятое лечение препаратом витамина D в зависимости от исходного уровня (при уровне 25(ОН)D <20 нг/мл – по 14 капель холекальциферола в течение 8 недель, достигая суммарной дозы 400000 МЕ; при уровне 25(ОН)D в пределах 20-29 нг/мл – по 14 капель холекальциферола в течение 4 недель, достигая суммарной дозы 200000 МЕ) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы при помощи комплексного препарата «Кальций-Д3-Никомед» по 1 таблетке 2 раза в сутки; при ХГП II степени на фоне остеопороза рекомендовать в дополнение к основному лечению стоматологической патологии препарат ибандроновой кислоты «Бонвива» по 1 таблетке (150 мг ибандроната) 1 раз в месяц, препарат холекальциферола в дозах насыщения по вышеуказанной схеме в зависимости от исходного уровня 25(ОН)D в течение 1-го или 2-х месяцев с последующим переходом на прием «Кальций-Д3-Никомед» по 1 таблетке 2 раза в сутки.

## **ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК**

1. Распространенность пародонтита и его этиопатогенетические и клинические взаимосвязи с постменопаузальным остеопорозом [Текст] / И. В. Чайковская [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т. 25, № 1. – С.107–114. *Диссертант выполнил анализ данных, подготовил статью.*

2. Биохимические показатели сыворотки крови при хроническом генерализованном пародонтите у женщин в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений [Текст] / И. В. Чайковская [и др.] // Университетская клиника. 2021. – №3 (40). – С. 54–60. *Диссертант выполнил анализ данных, подготовил статью.*

3. Уровни отдельных цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости у женщин в постменопаузе, имеющих хронический генерализованный пародонтит и остеопороз [Текст] / И. В. Чайковская [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т. 44, № 1. – 2021. – С.79–91. *Диссертант выполнил анализ данных, подготовил статью.*

4. Изменение отдельных иммунных факторов при хроническом генерализованном пародонтите у женщин в постменопаузе [Текст] / И. В. Чайковская [и др.] // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов. – 2021. – Вып. 1 (163). – С. 37–45. *Автором сформулированы цели и задачи исследования, проведен анализ полученных результатов, подготовка статьи в печать.*

5. Соболева, А. А. Маркеры костного обмена у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом [Текст] / А. А. Соболева, Ю. Ю. Демьяненко, А. В. Удовиченко // Актуальные

проблемы медицины. 2021. – Т. 44, № 2. – С.189–199. *Диссертант завершил математическую обработку данных, подготовил выводы.*

### **Публикации в не рецензируемых изданиях (статьи)**

6. Системная и местная продукция отдельных цитокинов у женщин постменопаузального периода на фоне хронического генерализованного пародонтита [Текст] / А. А. Соболева [и др.] // *Стоматология славянских государств : сборник трудов XIV Международной научно-практической конференции.* – Белгород, 2021. – С. 264–267. конференции «Стоматология Славянских Государств». – 2021. – С. 264-267.

7. Изучение цитокинового статуса при заболеваниях пародонтита у женщин в постменопаузальном периоде [Текст] / А. А. Соболева [и др.] // *Материалы 69-й Всероссийской научной конференции молодых учёных и студентов с международным участием.* – Махачкала, 2021. – С.105–109.

8. Биохимические параметры щелочной фосфатазы, глюкозы, МG, FЕ у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в постменопаузальном возрасте в зависимости от остеопоротических изменений [Текст] / А. А. Соболева [и др.] // XII Международная научно-практическая интернет - конференция: Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты : сборник научных статей. – Чита, Семей, 2021. – С. 270–278.

### **Тезисы**

9. Чайковская, И. В. Биомеханические показатели общего кальция, магния, железа, калия, фосфора, цинка и меди при хроническом генерализованном пародонтите у женщин в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений [Текст] / И. В. Чайковская, А. А. Соболева, Э. А. Майлян // *Вестник медицинского института "Реавиз": реабилитация, врач и здоровье.* – 2021. – Прил. – С. 236–237.

10. Соболева, А. А. Биомеханические показатели сыворотки крови при хроническом генерализованном пародонтите у женщин в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений [Текст] / А. А. Соболева // *Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин : сборник научных трудов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов, студентов.* – Саранск, 2021. – С. 174–176.

11. Соболева, А. А. Остеопороз – как социально экономическая проблема [Текст] / А. А. Соболева, И. В. Чайковская // *Университетская клиника.* – 2020. – Прил. – С. 491.

12. Соболева, А. А. Актуальные вопросы пародонта при постменопаузальном остеопорозе [Текст] / А. А. Соболева, И. В. Чайковская, П. А. Кондратьев // *Университетская клиника.* – 2020. – Прил. – С. 491–492.

13. Чайковская, И. В. Системная и местная продукция отдельных цитокинов у женщин постменопаузального периода на фоне хронического генерализованного пародонтита [Текст] / И. В. Чайковская, А. А. Соболева, Э. А. Майлян // *Университетская клиника.* – 2021. – Прил. – С. 432–433.

14. Соболева, А. А. Биохимические показатели щелочной фосфатазы, МG, FE у женщин в постменопаузальном возрасте с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от изменений в структуре костной ткани [Текст] / А. А. Соболева, П. А. Кондратьев, Е. В. Комаревская // Университетская клиника. – 2021. – Прил. – С. 431–432.

15. Соболева, А. А. Системная и местная продукция отдельных цитокинов у женщин постменопаузального периода на фоне хронического генерализованного пародонтита [Текст] / А. А. Соболева, П. А. Кондратьев, Е. В. Комаревская // Университетская клиника. – 2021. – Прил. – С. 430–431.

## АННОТАЦИЯ

**Соболева Анна Александровна. Особенности течения хронического генерализованного пародонтита у женщин с постменопаузальным остеопорозом. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2022.

В диссертационной работе на основании комплексного анализа клинических и лабораторных данных расширены представления о патогенезе хронического генерализованного пародонтита у женщин постменопаузального периода, на основании полученных данных предложен алгоритм ведения стоматологических больных, который позволяет существенно повысить эффективность оказания лечебной помощи, что имеет важное значение для теоретической и практической медицины. В настоящее время заболевания тканей пародонтального комплекса являются одной из наиболее дискуссионных проблем, что свидетельствует о многогранности сложных и до конца не выясненных механизмов развития пародонтита. У женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом II степени, отмечается увеличение концентраций в сыворотке крови ИЛ-1-β, ИЛ-6, ИЛ-8, RANKL и снижение – ИЛ-4, индекса OPG/RANKL. Особенностью сочетанной патологии ХГП с остеопорозом является увеличение системной продукции ИЛ-8, ФНО-α и снижение – ИЛ-4. В ротовой жидкости у женщин постменопаузального возраста с ХГП установлена гиперсекреция ФНО-α, ИЛ-6, RANKL при снижении индекса OPG/RANKL. В комплексной терапии ХГП II степени у женщин в постменопаузальном периоде целесообразно вводить в схему терапии препараты кальция, витамина D, а при наличии остеопороза – ибандроновой кислоты. Такой дифференцированный подход обеспечивает спустя 6 месяцев терапии улучшение всех клинических индексов и проб (Грина-Вермильона, РМА Parma, PI, СРITN, Кулаженко), обеспечит нормализацию всех измененных до лечения лабораторных показателей (биохимических параметров, маркеров костного обмена, цитокинов). При использовании же только стандартных стоматологических мероприятий и после терапии остаются сниженными в сыворотке крови концентрации

25(OH)D ( $p < 0,05$ ) и повышенными уровни системной и локальной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6.

**Ключевые слова:** хронический генерализованный пародонтит, остеопения, остеопороз, клинические и лабораторные показатели, дифференцированный подход к лечению.

### ABSTRACT

**Anna A. Soboleva. Peculiarities of the Chronic Generalized Periodontitis Course in Women with Postmenopausal Osteoporosis. – Manuscript.**

The Thesis for the Degree of Candidate (PhD) of Medical Sciences in the Specialty 14.01.14 – Dentistry. – STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION «M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY» of the DPR Ministry of Health, Donetsk People's Republic, Donetsk, 2022.

The thesis based on a comprehensive analysis and identification of laboratory data has expanded the understanding of the pathogenesis of chronic generalized periodontitis in postmenopausal women. The algorithm for the treatment of dental diseases based on the obtained data, which can significantly improve the efficiency of medical care and is important for theoretical and practical the medicine has been proposed. Currently, complexes of periodontal tissue diseases are the most controversial problems that develop about the versatility of complex and insufficiently clarified mechanisms for the development of periodontitis. An increase in serum concentrations of IL-1- $\beta$ , IL-6, IL-8, RANKL and a decrease in IL-4, OPG / RANKL index has been noted in postmenopausal women with manifestations of moderate severity chronic generalized periodontitis. A feature of the combination of moderate severity CGP with osteoporosis is an increase in systemic production of IL-8, TNF- $\alpha$  and a decrease in IL-4. In the oral fluid of postmenopausal women with moderate severity CGP, hypersecretion of TNF- $\alpha$ , IL-6, RANKL with a decrease in the OPG/RANKL index has been found. It is advisable to introduce calcium, vitamin D preparations, and in the presence of osteoporosis, ibandronic acid into the therapy regimen of the complex therapy of moderate severity CGP in postmenopausal women. The differentiated approach provides an improvement in all clinical indices after 6 months of therapy (Green-Vermilion, PMA Parma, PI, CPITN, Kulazhenko). The differentiated approach requires the normalization of all laboratory results of treatment (biochemical parameters, bone metabolism markers, cytokines). However using only standard dental measures and after therapy, the concentrations of 25(OH)D in the blood serum ( $p < 0.05$ ) remain reduced and the levels of systemic and local production of the pro-inflammatory cytokine IL-6 are elevated.

**Key words:** chronic generalized periodontitis, osteoporosis, clinical and laboratory parameters, differentiated approach to the treatment.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

ВЗП	воспалительные заболевания пародонта
ХГП II ст.	хронический генерализованный пародонтит II степени
ИМП	индекс массы тела
СТХ-1	карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа ( $\beta$ CrossLaps)
РМА	папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс в модификации
Parma	
OPG	остеопротегерин
ГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ОНИ-S	гигиенический индекс Грина-Вермильона
PI	пародонтальный индекс по Russel
СРITN	Community Periodontal Index of Treatment Needs индекс ВОЗ
ПК	пародонтальный карман
ОП	остеопороз
ЩФ	щелочная фосфатаза
IL	интерлейкин
ФНО- $\alpha$	фактор некроза опухоли
RANKL	лиганд рецептора активатора ядерного фактора $\kappa$ B
Mg	магний
Fe	железо
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
МПК	минеральная плотность кости
25(OH)D	25-гидроксивитамин D (прогормональные формы витамина D – кальцидиол 25(OH)D3 и эргокальцидол 25(OH)D2)
РЖ	ротовая жидкость
Q1-Q3	показатель интерактивного размаха 25 и 75 квартилей
Me	медиана
$\chi^2$	критерий Хи-квадрат
U-тест	Манна-Уитни
Rs	коэффициент ранговой корреляции Спирмена
T	критерий Вилкоксона
p	уровень значимости критерия