

СУХОРУКИХ МАРИЭТТА ОЛЕГОВНА

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА
ПАЦИЕНТОК С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ,
НАХОДИВШИХСЯ НА КОМПЛЕКСНОЙ АНТИОСТЕОПОРЕТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ**

3.1.7. – Стоматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО «ЦГМА»)

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Козлова Марина Владленовна

Официальные оппоненты:

Макеева Ирина Михайловна – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Институт стоматологии, кафедра терапевтической стоматологии, директор Института, заведующая кафедрой

Беленова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, подготовка кадров высшей квалификации в стоматологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России), (410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 12)

Защита диссертации состоится « » 20 г. в часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.06, созданного на базе ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4
Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан « » 20 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Атрушкевич Виктория Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень её разработанности

В связи с увеличением пенсионного возраста и средней продолжительности жизни отмечается высокий процент женщин старше 55 лет, ведущих активный социальный и трудовой образ жизни, 30,5–33,1% которых по данным российских эпидемиологических исследований страдают остеопорозом (ОП), а у 24% регистрируется по крайней мере один клинически выраженный перелом [Стат. сб. Женщины и мужчины России, 2018; Kanis J.A. et al., 2019].

По мнению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ОП является критической проблемой здравоохранения как причина смерти пожилых людей наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, онкопатологией и сахарным диабетом [Лесняк О.М. и соавт., 2018].

Остеопороз – это группа метаболических заболеваний скелета, характеризующаяся дисбалансом равновесия цикла костного ремоделирования, что приводит к снижению массы костей, нарушению ее микроархитектоники [Насонов Е.Л., 2017]. Существенный рост распространённости данной патологии отмечен у женщин в постменопаузальном периоде [Cosman F. et al., 2014; Camacho P.M. et al., 2016; Kanis J.A. et al., 2019].

Препаратами первой линии в лечении постменопаузального ОП являются бисфосфонаты (БФ), при этом антирезорбтивная активность лекарственных средств этой группы варьирует. Указанный фактор является основным при применении в клинике разных доз, путей введения и частоты приёма [Adler R.A. et al., 2016].

Применение в качестве антиостеопоретической терапии (АОТ) золендроновой кислоты является наиболее действенным в сравнении с другими БФ, но при этом увеличивается вероятность развития такого осложнения, как остеонекроз челюстей (ОНЧ) [Спевак Е.М. и соавт., 2017]. Вследствие этого, таблетированные формы БФ являются наиболее частой альтернативой при назначении лечения у пациенток с постменопаузальным ОП [Crandall C.C. et al., 2012].

Однако, необходимо принимать во внимание особенности строения молекул БФ, которые имеют низкую липофильность, в связи с чем перемещение их через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ограничено [Gertz B.J. et al., 1993]. Таблетированные формы БФ относятся к дифосфоновым кислотам (например, алендроновая кислота), поэтому они отличаются характерными раздражающими свойствами на слизистую пищевода. В результате абсорбция препарата происходит медленно, вызывая рефлюкс кислого содержимого желудка в пищевод, что приводит к сдвигу рН его среды в кислую сторону [Hansen C. et al., 2013; Середа Н.Н., 2014; Ивашкин В.Т. и соавт., 2019].

Слюна входит в состав предэпителиальной защиты антирефлюксного барьера и играет протективную роль при действии желудочной кислоты на ткани полости рта и слизистую оболочку пищевода [Лобейко В.В., 2015]. У здоровых людей барьер в значительной степени усиливается за счёт количества и качества органических и неорганических компонентов слюны [Ахмедханов И.А., 2012].

В то же время А.П. Леус (2008) доказал важное значение буферных свойств ротовой жидкости. При понижении рН до 6,4 слюна становится деминерализующей, что впоследствии обуславливает возникновение кариеса твёрдых тканей зуба [Леус П.А., 2008, 2011].

Другие авторы полагают, что при данном состоянии нарушается ассоциация белков с кальцием, который осаждается на поверхности эмали, образуя наддесневой зубной камень путём насыщения налёта кристаллами фосфата кальция, что в дальнейшем вызывает воспаление тканей пародонта. Следует отметить, что пародонтопатогенная флора ведёт к девиации рН слюны в кислую сторону, усугубляя течение заболевания [Вавилова Т.П. и соавт., 2008, 2014; Гильмиярова Ф.Н., 2012].

Однако, по имеющимся литературным данным, к настоящему времени нет достаточного числа наблюдений по изучению развития стоматологических заболеваний у пациенток с постменопаузальным ОП при длительном приёме БФ в таблетированной форме, поэтому актуальной становится проблема влияния продолжительной АОТ на зубочелюстную систему.

Цель исследования

Повышение эффективности стоматологического лечения пациенток с постменопаузальным ОП при длительном приёме таблетированных форм БФ.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ историй болезни пациенток с постменопаузальным ОП за 10-летний период (2008–2018 гг.), оценить их нуждаемость в стоматологическом лечении в зависимости от характера и длительности терапии препаратами БФ различных групп.
2. Определить воздействие длительной комплексной АОТ различными формами таблетированных БФ на значение рН смешанной слюны, деминерализацию твёрдых тканей зуба и пародонтологический статус у пациенток с постменопаузальным ОП.
3. Изучить влияние резорбируемых десневых пластин на желатиновой основе природного происхождения с кальцием на динамику кислотности смешанной слюны и длительность полученного эффекта в отношении стоматологического статуса, в частности деминерализацию твёрдых тканей зуба и заболевания пародонта.

4. Разработать алгоритм проведения профилактических стоматологических мероприятий у женщин с постменопаузальным ОП, планирующих комплексную АОТ таблетированными формами БФ.

Научная новизна исследования

- впервые в результате ретроспективного анализа 1500 медицинских карт пациенток с постменопаузальным ОП, находившихся на длительной комплексной АОТ препаратами БФ, было выявлено, что несмотря на повышение минеральной плотности кости (МПК) осевого скелета, уровня 25-гидроксикальциферола (витамин 25(OH)D) (нг/мл) в сыворотке крови, отмечается рост нуждаемости в стоматологическом лечении;
- впервые у женщин с постменопаузальным ОП, находившихся на длительной комплексной АОТ таблетированными формами БФ, установлено смещение рН ротовой жидкости в кислую сторону с последующим изменением её буферных характеристик и, как следствие, – появление выраженных деминерализирующих свойств твёрдых тканей зуба и развитие воспалительных заболеваний пародонта;
- установлено положительное влияние резорбируемых десневых пластин на желатиновой основе природного происхождения с кальцием на динамику кислотности смешанной слюны с последующим смещением в сторону нейтральных значений, а также определены длительность полученного эффекта и кратность дозированного применения, что способствует улучшению стоматологического статуса.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведённого исследования установлено следующее:

- у женщин с постменопаузальным ОП, длительно находившихся на комплексной АОТ таблетированными формами БФ, а также планирующим лечение, необходимо проводить стоматологическое обследование, которое должно включать в себя обязательное исследование рН смешанной слюны, изучение индексов КПУ, ИГР-У и оценку состояния тканей пародонта;
- применение резорбируемых десневых пластин на желатиновой основе природного происхождения с кальцием оказывает влияние на кислотно-основное равновесие ротовой жидкости, вызывая девиацию его показателей в нейтральную сторону, тем самым предотвращая развитие деминерализации твёрдых тканей зуба и воспалительной реакции пародонта.

Методология и методы исследования

В диссертационном исследовании выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой проблеме проявления осложнений,

возникающих в полости рта у женщин с постменопаузальным ОП, длительно находившихся на комплексной АОТ (включая таблетированные формы БФ).

На первом этапе проведён ретроспективный анализ 1500 общих медицинских и стоматологических карт по данным единого электронного документооборота. Изучались пациентки в возрасте 55–65 лет с постменопаузальным ОП, которые находились под наблюдением в ревматологическом отделении ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ в течение 10 лет (2008–2018 гг.) и получали комплексную АОТ, включая БФ различных групп, а также препараты кальция и витамина D.

На втором этапе выполнено рандомизированное контролируемое исследование с участием 120 пациенток, находящихся на комплексной АОТ таблетированными формами БФ (не менее 3 лет). Клиническое обследование включало в себя анкетирование обследованных, сбор и анализ жалоб, осмотр полости рта, определение pH смешанной слюны, диагностику тканей пародонта с помощью автоматизированной компьютерной системы «Florida Probe» и лучевые методы исследования.

Третий этап посвящён коррекции патологии стоматологического статуса с помощью резорбируемых десневых пластин на желатиновой основе природного происхождения с кальцием длительного действия на фоне продолжительного приёма таблетированных форм БФ у женщин с постменопаузальным ОП.

Обсуждение основных положений диссертации

Основные и отдельные положения диссертации доложены и обсуждены на:

1. III Межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках научно-образовательного проекта «Кремлевские чтения» (Москва, 24 октября 2018 г.).
2. IV Ежегодной научно-практической конференции выпускников ФГБУ ДПО «ЦГМА» (Москва, 20 июня 2019 г.).
3. IV Межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках научно-образовательного проекта «Кремлевские чтения» (Москва, 23 октября 2019 г.).
4. Национальный конгресс с международным участием «Паринские чтения 2020-2021. Актуальные вопросы диагностики, лечения и диспансеризации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи» (Республика Беларусь, 6-7 мая 2021 г.).
5. Всероссийская межвузовская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» (Москва, 27 мая 2021 г.).

6. II Всероссийской научно-практической Конференции студентов и молодых ученых (с международным участием) «СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ» на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, 15 октября 2021 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. В результате ретроспективного анализа 1500 медицинских карт было отмечено, что у пациенток с постменопаузальным ОП при комплексной АОТ препаратами БФ различных групп в 100% не выявлено ни одного эпизода ОНЧ, установлена высокая нуждаемость в стоматологическом терапевтическом лечении.
2. У женщин с постменопаузальным ОП длительный приём таблетированных форм различных БФ влияет на изменение значений рН смешанной слюны в кислую сторону, что приводит к выраженным процессам деминерализации твёрдых тканей зуба и развитию заболеваний пародонта.
3. Под действием резорбируемых десневых пластин на желатиновой основе природного происхождения с кальцием происходит смещение рН смешанной слюны в сторону нейтральных значений. При этом динамика сохраняется до 7 часов после рассасывания резорбируемых десневых фитопластин.
4. Разработан алгоритм повышения эффективности лечения стоматологических заболеваний у женщин с постменопаузальным ОП при длительной комплексной АОТ таблетированными БФ, планирующих лечение либо уже принимающих препараты.

Апробация

Диссертация доложена, обсуждена и одобрена на совместном заседании кафедры стоматологии Федерального Государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО «ЦГМА»), кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России), Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора) (протокол №3 от 16 марта 2022 г.).

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику работы Центра клинической и эстетической стоматологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ, отделение терапевтической стоматологии ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 66 Департамента здравоохранения города Москвы», отделение терапевтической стоматологии ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 53 Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 научных статей, из них 4 размещены в периодических изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки России, в том числе 1 работа – в Web of Science, 3 статьи изданы в международном научном журнале.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждена ретроспективным анализом 1500 медицинских карт пациенток с постменопаузальным ОП, находившихся на длительной комплексной АОТ бисфосфонатами, обследованием 120 пациенток с использованием современных клинических методов исследований. Проведена статистическая обработка данных. Полученные в ходе работы результаты согласуются с работами зарубежных и отечественных авторов.

Структура и объём диссертации

Материалы диссертации изложены на 117 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из 3 глав (литературный обзор, общая характеристика обследованных пациентов и методы исследования, результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы (154 наименования, 82 отечественных и 72 – зарубежных авторов), приложений (2 источника). Работа содержит 31 рисунок и 8 таблиц.

Личный вклад автора в выполнение работы

Автором лично проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой проблеме проявления осложнений, возникающих в полости рта у женщин с постменопаузальным ОП, длительно находившихся на комплексной АОТ. Автор лично сформулировал цель, задачи, методологию и дизайн научной работы. Диссертантом лично осуществлён ретроспективный анализ 1500 общих медицинских и стоматологических карт, набор пациентов, самостоятельно выполнены все этапы диагностики и лечения, проанализированы полученные результаты исследования и выводы. Написаны статьи, тезисы, диссертация, автореферат.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» с 2017 по 2021 гг. в три этапа.

I этап: на базе ревматологического отделения ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ проведён ретроспективный анализ медицинских карт по данным единого электронного документооборота.

Проанализированы 1500 медицинских карт пациенток, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (учётная форма N 025/у), в которых изучали истории болезни женщин в возрасте 55–65 лет, находившихся под наблюдением с постменопаузальным ОП на протяжении 10 лет (с 2008 по 2018 гг.). Все обследуемые получали комплексную АОТ, включающую БФ различных групп, а также препараты кальция и витамина D.

Критерии не включения: документы историй болезни обследуемых моложе 55 лет, а также имевших хирургическую менопаузу, злокачественные новообразования, патологию ЖКТ, заболевания паренхиматозных органов в стадии декомпенсации, аутоиммунные заболевания, терапию глюкокортикоидами.

Диагноз ОП устанавливался на основании анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования. Всем пациенткам выполнена рентгеновская денситометрия (денситометр «Lunar iDXA GE Healthcare», Россия) в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ОП (2014 г.).

В зависимости от химической структуры, используемых доз и путей введения БФ амбулаторные карты пациенток (учётная форма N 025/у) с постменопаузальным ОП были распределены на три группы:

- I – терапия алендроновой кислотой (внутри 70 мг 1 раз в неделю), $n = 750$;
- II – лечение ибандроновой кислотой (внутри 150 мг 1 раз в месяц), $n = 600$;
- III – назначение золендроновой кислоты (в/в 5 мг 1 раз в год), $n = 150$.

Динамика анализа осуществлялась на этапе обращения и далее через 1, 3, 5 и 10 лет: жалобы со стороны ЖКТ (изжога, дискомфорт в области верхних отделов ЖКТ); оценка изменений МПК в проксимальном отделе бедренной кости по данным рентгеновской денситометрии с учётом критерия T_{total} ; определение в сыворотке крови уровня 25-гидроксикальциферола (витамин D, 25(OH)D), (нг/мл), а также содержания общего и ионизированного кальция (ммоль/л).

Следует отметить, что при установлении в ходе анализа амбулаторных карт факта смены диагноза пациенток с ОП на остеопению последние исключались из настоящего исследования.

Параллельно проводили мониторинг 1500 стоматологических карт (учётная форма N 043/у) данных пациенток с момента назначения БФ и на протяжении 10

лет. Стоматологические истории болезни также были распределены на три группы, в которых изучали: количество обращений к врачам-стоматологам различного профиля; учёт частоты рецидива кариеса; учёт замены пломб с нарушением краевого прилегания; жалобы на гиперчувствительность зубов, кровоточивость и отёчность дёсен.

В динамике 3-, 5- и 10-летнего обращения пациенток к стоматологу рассчитывали индекс КПУ, отражающий интенсивность и распространённость кариеса зубов, а также упрощённый индекс гигиены полости рта Грина–Вермильона (ИГР-У), позволяющий определить количество зубного налёта и зубного камня.

На **II этапе** были взяты в исследование 120 пациенток, находившихся в данный момент на комплексной АОТ, включая таблетированные формы БФ более 3 лет, а также препараты кальция и витамина D.

В зависимости от характера приёма таблетированных форм БФ и действующего вещества обследуемые были разделены на две группы:

I – $n = 51$, алендроновая кислота (внутри 70 мг 1 раз в неделю);

II – $n = 69$, ибандроновая кислота (внутри 150 мг 1 раз в месяц).

Группу сравнения составили 20 женщин в возрасте 55–65 лет без ОП.

Перед клиническим исследованием 120 пациенток анкетировали, где делали акцент на наличие жалоб со стороны ЖКТ и жалоб, касающихся стоматологического статуса, с момента начала приема комплексной АОТ таблетированными формами БФ.

Проводили осмотр полости рта, изучение стоматологических индексов КПУ, ИГР-У, определение pH смешанной слюны, диагностику тканей пародонта с помощью автоматизированной компьютерной системы «Florida Probe» и лучевые методы исследования.

III этап работы включал в себя экспериментальный и клинический методы исследования.

Экспериментальный метод исследования заключался в изучении влияния резорбируемых десневых пластин природного происхождения с кальцием на динамику кислотности смешанной слюны и длительность полученного эффекта.

Для определения активности воздействия резорбируемых десневых фитопластин с кальцием на pH секрета, в полученную смешанную слюну пациенток, принимающих таблетированную форму БФ, добавили резорбируемые десневые фитопластины с кальцием, затем чашки Петри с содержимым помещали в термостат, поддерживающий температуру 36,6 С°, приближенную к среде полости рта.

Мониторинг изменения кислотно-основного баланса секрета проводили в течение 12 минут, с периодичностью каждые 3 минуты. Для оценки длительности

регуляции кислотности смешанной слюны данным пациенткам спустя час после приема БФ, были зафиксированы резорбируемые десневые фитопластины природного происхождения с кальцием на слизистую десны альвеолярной части и отростка челюстей (рисунок 1). После их рассасывания производили забор смешанной слюны в чашку Петри для определения длительности динамики цифровых показателей pH слюны в период 1, 2, 3, 4 и 7 часов.



Рисунок 1. Пример наложения резорбируемых десневых пластин природного происхождения с кальцием на десну нижней челюсти

На **III этапе лечения** были отобраны 30 женщин с постменопаузальным ОП, которые еженедельно принимали алендроновую кислоту (внутри 70 мг 1 раз в неделю) и дали свое согласие на участие в продолжении исследования.

В зависимости от назначаемого стоматологического лечения эти обследуемые были разделены на подгруппы:

Ia – 15 пациенток: базовая терапия заболеваний тканей пародонта;

Iб – 15 женщин: базовое нехирургическое лечение воспалительных явлений тканей пародонта в сочетании с резорбируемыми десневыми пластинами на желатиновой основе природного происхождения с кальцием.

Консервативное пародонтологическое лечение включало в себя:

1. Подбор индивидуальной гигиены полости рта, обучение правильному использованию средней жесткости зубной щетки, нити и ершиков;
2. Профессиональную гигиену полости рта:
 - Ирригация раствором хлоргексидина;
 - Проведение аппликационной (20% гель лидокаина) и инфильтрационной (4% раствор артикаина с эпинефрином 1:200000) анестезии;
 - Удаление минерализованных зубных отложений при помощи ультразвукового пьезоэлектрического аппарата;
 - Применение зоноспецифических кюрет для обработки пародонтальных карманов, снятия поддесневых зубных отложений, инфицированного цемента, сглаживание и полирование поверхностей корней зубов верхней и нижней

челюстей. Процедуру проводили, начиная с апроксимальных поверхностей, далее оральной и завершали на вестибулярной поверхности зуба. Контроль за качеством проведения инструментальной обработки поверхности корня зуба проводили зондом.

- Полирование поверхностей корней зубов выполняли с насадкой «Perio Flow» мелкоабразивным порошком;
- Заканчивали полировкой коронок зубов пастой и резиновой чашечкой, в межзубных промежутках, использовали абразивные полоски минимальной зернистости;

Каждый этап сопровождали ирригацией пародонтальных карманов хлоргексидинсодержащим раствором.

Всем пациенткам назначили реминерализующую пасту на основе высокой концентрации нано-частиц гидроксиапатита для использования в домашних условиях.

Обследуемым из Iб подгруппы совместно с базовым лечением патологии тканей пародонта и профилактикой чувствительности зубов для нормализации кислотности смешанной слюны назначали резорбируемые десневые пластины на желатиновой основе природного происхождения с кальцием, которые имеют в своем составе глицерофосфат кальция, водорастворимые экстракты календулы, зверобоя, тысячелистника, солодки, шиповника, шалфея, комплекс витаминов группы С и В, минеральные вещества.

Через 1 месяц после проведенного лечения всем пациенткам Iа и Iб подгрупп предлагали оценить местный стоматологический статус с учетом бальной системы. Критерий оценки был от 0 до 3 баллов и интерпретировался как набранные от 1 до 3 баллов – хорошее состояние, от 4 до 9 – удовлетворительное, свыше 9 – плохое состояние.

Для объективизации клинической эффективности стоматологического лечения у всех пациенток проводили осмотр полости рта, измеряли рН смешанной слюны, а также выполняли диагностику воспалительных заболеваний тканей пародонта с помощью автоматизированной компьютерной системы.

Статистический анализ полученных данных проводился методами вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), ошибки средней арифметической (m) и t-критерия Стьюдента, степени достоверности (p), с помощью статистического программного обеспечения «Statistica» (v13.0, StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I этап – Ретроспективный анализ

Медицинские карты общего терапевтического профиля

По результатам ретроспективного исследования 1500 медицинских карт пациенток с постменопаузальным ОП, находившихся на комплексной АОТ, включающую БФ различных групп, а также препараты кальция и витамина D, выявлено, что жалобы со стороны ЖКТ во время терапии в группе с еженедельным приемом алендроновой кислоты имеются в 100% случаев, с ежемесячными приемом ибандроновой кислоты – в 85%, свидетельствовавшие о гастроэзофагеальном рефлюксе, хотя ранее (до начала АОТ) патологии ЖКТ не было выявлено. У пациенток, проходивших лечение золендроновой кислотой (в/в), данных жалоб, не наблюдалось.

Содержание общего и ионизированного кальция в сыворотке крови в I, II и III группах была в пределах возрастной нормы, как на начало терапии БФ, так и в динамике.

Изучая динамику концентрации 25-гидроксикальцеферола в сыворотке крови, выявлено, до приема БФ у всех обследуемых отмечался выраженный его дефицит. В группе с в/в введением препарата, его уровень достиг оптимальных значений через 1 год после приема комплексной АОТ. В группе с ежемесячным приемом ибандроновой кислоты, значение 25(OH)D достигло референтных значений через 3 года после комплексной АОТ, с еженедельным приемом алендроновой кислоты – лишь к пяти годам терапии БФ.

Следует отметить, что дозировка приема витамина D каждой пациентке подбиралась индивидуально.

Исследуя динамику изменения МПК осевого скелета, установили, что через 3 года комплексной АОТ, с диагнозом ОП остались пациентки, принимавшие таблетированные формы БФ: в I группе (терапия алендроновой кислотой, внутрь 70 мг 1 раз в неделю) – 100 человек, во II – 70 (лечение ибандроновой кислотой, внутрь 150 мг 1 раз в месяц).

Это и дало нам основание для дальнейшего исследования данных групп.

I этап – Ретроспективный анализ

Стоматологические карты

Изучая стоматологические карты, выявили, что исходный уровень КПУ у всех пациенток был на одном уровне, через 3 года комплексной АОТ он увеличился в 1,8 раз в группе с еженедельным приемом алендроновой кислоты и в 1,6 раз – с ежемесячным приемом ибандроновой кислоты, к 10 годам терапии также наблюдалось планомерное возрастание индекса в обеих группах. В III группе, с в/в введением БФ, тенденция к приросту индекса КПУ отсутствовала. Аналогичная

тенденция прослеживалась при изучении индекса ИГР-У несмотря на то, что пациентки, принимавшие таблетированные формы БФ, проходили профилактические стоматологические осмотры (рисунок 2, 3).

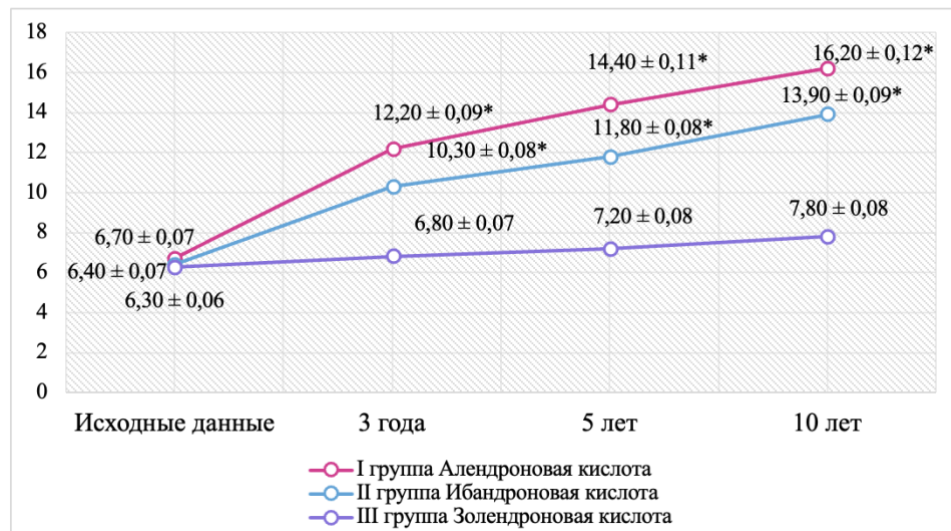


Рисунок 2 – График изменения индекса КПУ в течение 10 лет в зависимости от приема бисфосфонатов (* $p < 0,05$)

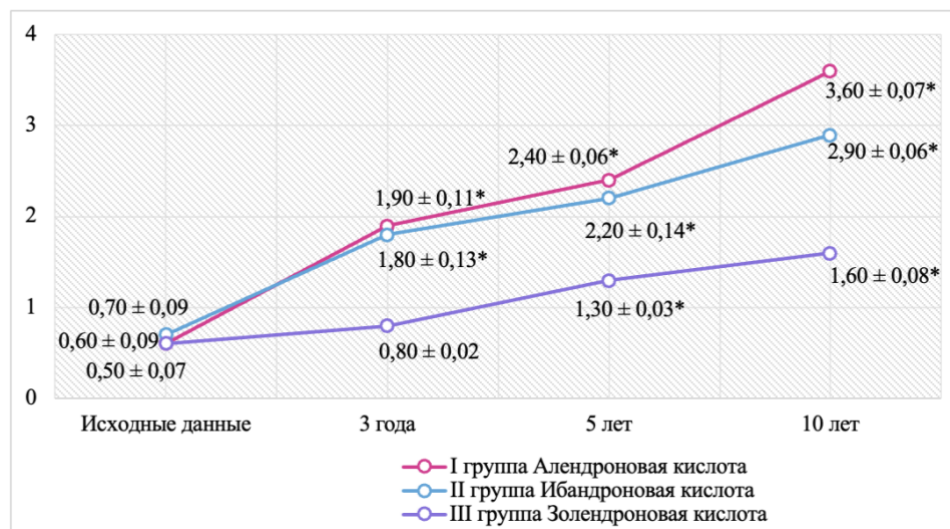


Рисунок 3 – График изменения индекса ИГР-У в течение 10 лет в зависимости от приема бисфосфонатов (* $p < 0,05$)

Таким образом, при анализе медицинских карт пациенток, находившихся на комплексной АОТ таблетированными формами БФ, выявлен факт повышения МПК и нормализации показателей костного обмена к концу 3-летнего периода терапии, но при этом у данной категории больных отмечалось увеличение выраженности стоматологической патологии.

II этап – Клиническое исследование

На основании ретроспективного анализа 1500 протоколов историй болезней пациенток с постменопаузальным ОП, принимавших комплексную АОТ БФ в отделении ревматологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ в период наблюдения 10 лет не выявлено ни у одного обследованного ОНЧ.

Также выявлено, что у пациенток третьей группы, получавших в/в золендроновую кислоту (5 мг 1 раз в год), через 1 год после лечения диагноз ОП изменен на остеопению.

В результате анализа медицинских карт общего терапевтического профиля в 100% случаев при приеме таблетированных форм БФ, у обследуемых отмечались жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде изжоги и дискомфорта в эпигастральной области.

Поэтому в клинический этап вошли 120 пациенток, которые не менее 3 лет находились на лечении таблетированными формами БФ, а также препаратами кальция и витамина D.

Мониторинг сведений анкет-опросника обследуемых выявил, что у женщин I группы, принимавших БФ еженедельно, были более выраженные жалобы со стороны стоматологического статуса (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение обследуемых пациенток в соответствии с предъявляемыми стоматологическими жалобами

Жалобы	Контроль (n=20)		I алендроновая кислота еженедельно 70 мг (n=51)		II ибандроновая кислота ежемесячно 150 мг (n=69)	
	n	%	n	%	n	%
Кровоточивость десен	9	45	50	98	59	85
Гиперчувствительность зубов	4	20	40	78	45	65
Подвижность зубов	3	15	27	53	22	32
Рецидив кариес зубов	7	35	38	75	36	52
Выпадение пломб	5	25	25	49	21	30

В свою очередь, следует считать установленным, что у всех женщин с диагностированным ОП показатель pH смешанной слюны смещался в кислую сторону, а численные значения зависели от частоты применения БФ. При еженедельном назначении алендроновой кислоты кислотно-щелочное равновесие

было наиболее низким ($5,20 \pm 0,03$), в сравнении с группой, получавших ежемесячную терапию ибандроновой кислотой ($5,90 \pm 0,03$) (рисунок 4).

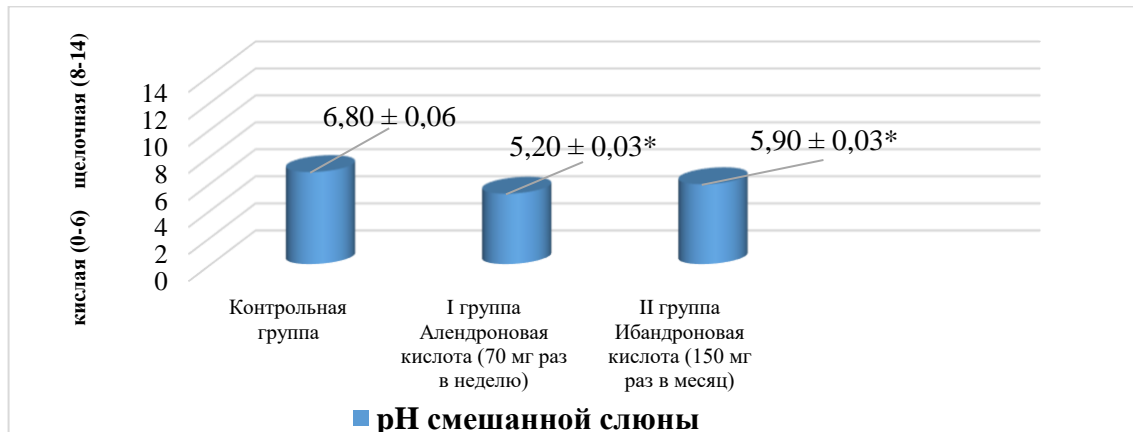


Рисунок 4 – График значений pH смешанной слюны в зависимости от распределения пациенток по группам (* $p < 0,05$)

Выявлен высокий уровень нуждаемости пациенток в стоматологическом лечении, длительно принимавших БФ в таблетированной форме в стоматологическом лечении. Об этом свидетельствовали показатели индексов КПУ и ИГР-У. Следует отметить, что интенсивность кариеса зубов у пациенток, принимавших еженедельно таблетированную форму БФ, выше, чем у женщин с ежемесячным приемом препарата, что связано с изменением буферных свойств слюны [Леус П.А., 2007] (рисунок 5).

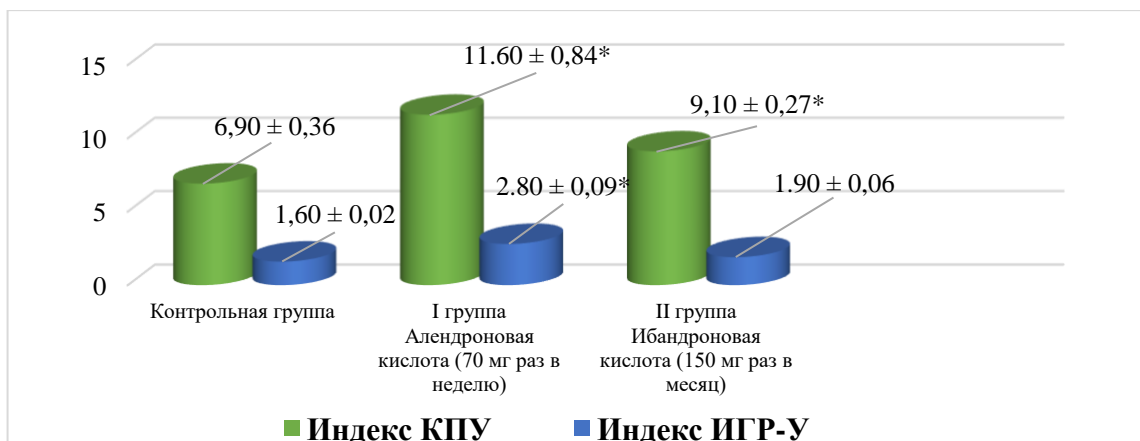


Рисунок 5 – График значений индексов КПУ и ИГР-У в зависимости от распределения пациенток по группам (* $p < 0,05$)

Исследуя состояние тканей пародонта с помощью автоматизированной компьютерной системы выявлено, что у женщин, получавших еженедельную терапию алендроновой кислотой, в 1,5 раза более выражена степень кровоточивости десны и в 1,6 раза глубина пародонтальных карманов в сравнении

с группой с ежемесячным приемом ибандроновой кислоты (рисунок 6, 7). Данный факт объясняется тем, что при снижении рН смешанной слюны возрастает вирулентность пародонтопатогенной флоры [Гильмиярова Ф.Н., 2012; Вавилова Т.П. и соавт., 2014].

Все вышесказанное говорит о взаимосвязи развития стоматологических заболеваний с изменением рН ротовой жидкости. Таким образом, на основании жалоб и объективных методов исследования, на III этапе лечения были отобраны 30 пациенток из I группы, находящихся на еженедельной терапии БФ.



Рисунок 6 – График значений кровоточивости десны в зависимости от распределения пациенток по группам (* $p < 0,05$)

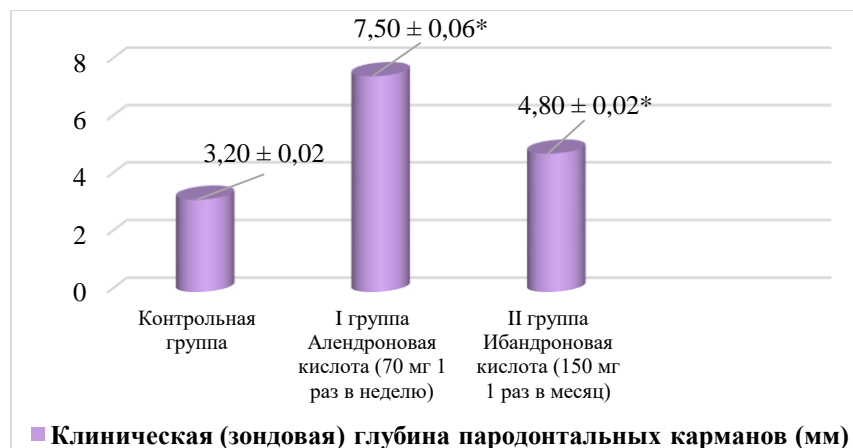


Рисунок 7 – График значений клинической глубины пародонтальных карманов (в мм) в зависимости от распределения пациенток по группам (* $p < 0,05$)

III этап – Лечение

В процессе изучения особенностей применения резорбируемых десневых пластин на желатиновой основе природного происхождения с кальцием анализ полученных результатов впервые показал их положительное воздействие на

девиацию показателей рН секрета ротовой жидкости в сторону нормальных значений у обследованных женщин с постменопаузальным ОП, находившихся на комплексной АОТ таблетированными формами БФ и имевших значения смешанной не стимулированной слюны в границах кислого диапазона. Выявлено, что применение данного препарата влияет на рН ротовой жидкости, начиная с 3 минуты и постепенно увеличивается к 12 минутам, приходя к нейтральным значениям. В результате чего, была установлена кратность назначения пластин - 2 раза в сутки. Анализ изменения рН смешанной слюны показал, что через 1 час после рассасывания резорбируемых десневых пластин, параметры рН начинали постепенно смещаться и к 7 часам достигали значений 5,9, что соответствовало кислым показателям.

По результатам проведенного клинического исследования, следует особо отметить, что женщины, получавшие еженедельную таблетированную терапию алендроновой кислотой (внутри 70 мг 1 раз в неделю), находились в более неблагоприятной ситуации касаясь стоматологического статуса, в сравнении с ежемесячным приемом ибандроновой кислоты (внутри 150 мг 1 раз в месяц).

У пациенток I группы при частом еженедельном приеме таблетированных форм БФ выявлен наиболее высокий прирост интенсивности кариеса, обусловленный смещением рН ротовой жидкости в кислую сторону, а также они оказались в 100% случаев подвержены повышенному риску активного течения воспалительной патологии пародонта.

В связи с этим, на III этапе были взяты 30 пациенток с постменопаузальным ОП, которые еженедельно принимали алендроновую кислоту (внутри 70 мг 1 раз в неделю) и дали свое согласие на участие в продолжении исследования.

Всем обследованным Ia подгруппы после консервативного пародонтологического лечения заболеваний тканей пародонта спустя 1 месяц проводили анкетирование с учётом субъективных критериев оценки местного статуса полости рта. Среднее количество набранных баллов в данной подгруппе было равно $6,40 \pm 0,07$, что соответствовало удовлетворительному значению. Улучшение клинически выраженных симптомов воспалительных явлений со стороны пародонтальных тканей наблюдали спустя 1 месяц лечения.

У женщин Ib подгруппы, с применением в стоматологическом лечении резорбируемых десневых пластин на желатиновой основе природного происхождения с кальцием, количество набранных баллов с учетом представленных критериев было равно $2,10 \pm 0,03$, что трактовалось как хорошее состояние полости рта. Следует отметить, что положительные явления клинических показателей пациентки отметили уже через 14 дней.

Изучая клинические показатели, после проведенного лечения обеих подгрупп, можно заключить, что у всех обследованных женщин с

постменопаузальным ОП, принимавших таблетированные формы БФ, а именно алендроновую кислоту (внутри 70 мг 1 раз в неделю), после традиционного консервативного противовоспалительного лечения заболеваний пародонта (принятого за «золотой стандарт») и предложенного нами (с использованием резорбируемых десневых пластин на желатиновой основе природного происхождения с кальцием в качестве дополнения к базовой инструментальной обработке) наблюдалось улучшение измеряемых стоматологических параметров (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная таблица результатов до и после стоматологического лечения по группам наблюдения ($p < 0,05$)

Группы (подгруппы) (алендроновая кислота внутрь 70 мг 1 раз в неделю)		Клинические показатели			
		рН смешанной слюны	Индекс ИГР-У	Глубина пародонтальных карманов	Кровоточивость дёсен
<i>До лечения</i>	I (n = 51)	5,20 ± 0,03	2,80 ± 0,09	7,50 ± 0,06	4,60 ± 0,04
<i>Через 1 месяц после лечения</i>	Ia (n = 15)	5,10 ± 0,03	2,20 ± 0,04	6,20 ± 0,07	2,90 ± 0,04*
	Iб (n = 15)	6,60 ± 0,06*	2,10 ± 0,02	5,50 ± 0,04*	1,20 ± 0,02*

Основываясь на результатах, полученных в ходе клинических исследований, нами был разработан и рекомендован алгоритм стоматологического ведения пациенток с постменопаузальным ОП, находившихся на длительной комплексной АОТ таблетированными формами БФ (рисунок 8).

Женщины в возрасте 55-65 лет с постменопаузальным остеопорозом

Перед комплексной
антиостеопоретической терапией
таблетированными формами БФ

Находящиеся на комплексном лечении
таблетированными формами БФ

СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

1. Осмотр полости рта
2. Определение pH смешанной слюны
3. Расчет индекса КПУ
4. Расчет индекса ИГР-У
5. Диагностика заболеваний пародонта – автоматизированной компьютерной системой

Клинические показатели

По данным "Florida Probe"

pH слюны ниже критического значения 6,2
КПУ >6,90±0,36
ИГР-У >1,60±0,02

Зубной налет >1,10±0,187 (баллы)
Кровоточивость десен >1,80±0,04 (баллы)
Глубина пародонтальных карманов >3,20±0,02 (баллы)

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное пародонтологическое лечение

- ✓ Обучение и подбор индивидуальной гигиене полости рта:
реминерализующая паста на основе высокой концентрации нано-частиц гидроксиапатита
- ✓ Малоинвазивные методы лечения

Местное лечение

Назначение резорбируемых десневых пластин на желатиновой основе с кальцием природного происхождения длительного действия
Курс 2 недели, 2 раза в сутки (утро/вечер)
Накладывать на слизистую десны верхней и нижней челюстей, прижимать до полной адгезии

ДИСПАСИОНЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

(каждые 3 месяца до изменения диагноза на остеопению*)

Рисунок 8 – Алгоритм повышения эффективности лечения стоматологических заболеваний у женщин с постменопаузальным остеопорозом при комплексной антиостеопоретической терапии

ВЫВОДЫ

1. В результате ретроспективного анализа 1500 историй болезней пациенток с постменопаузальным остеопорозом за 10-летний период (2008–2018 гг.) установлена высокая нуждаемость в стоматологическом лечении в зависимости от характера приёма и длительности терапии бисфосфонатами различных групп (возрастание индекса ИГР-У в 3 раза, увеличение индекса КПУ в 1,8 раза ($p \leq 0,01$)) (спустя 3 года лечения), в 100% случаев в стоматологической документации выявлены отметки о наличии кровоточивости, изменения цвета и отёчности дёсен.
2. Определено, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом длительный приём таблетированных форм бисфосфонатов влияет на изменение значений рН смешанной слюны в кислую сторону ($5,20 \pm 0,03$), что приводит к выраженной деминерализации твёрдых тканей зуба (КПУ $>6,90 \pm 0,36$; ИГР-У $>1,60 \pm 0,02$), тем самым стимулируя развитие кариеса, а также к усугублению воспалительной реакции в тканях пародонта (зубной налёт $>1,100 \pm 0,187$; кровоточивость дёсен $>1,80 \pm 0,04$, клиническая глубина пародонтальных карманов $>3,20 \pm 0,02$).
3. Установлено, что под действием резорбируемых десневых пластин на желатиновой основе природного происхождения с кальцием происходит смещение клинических значений рН смешанной слюны в сторону нейтральных; положительная динамика сохраняется через 1 час после их рассасывания ($6,60 \pm 0,07$), а также на протяжении до 4 часов ($6,20 \pm 0,08$). Таким образом, имеет место восстановление реминерализации зубов и улучшение клинических показателей воспалительных заболеваний пародонта: снижение десневой кровоточивости в 3,8 раза ($p < 0,05$), клинической глубины пародонтальных карманов в 1,4 раза ($p < 0,05$).
4. Разработан алгоритм повышения эффективности лечения стоматологических заболеваний у женщин с постменопаузальным остеопорозом при длительной комплексной антиостеопоретической терапии таблетированными формами бисфосфонатов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с постменопаузальным остеопорозом, планирующих комплексную антиостеопоретическую терапию таблетированными формами бисфосфонатов, рекомендовано в условиях стоматологического кабинета провести: осмотр полости рта, определение pH смешанной слюны, расчёт индексов КПУ и ИГР-У, а также диагностику воспалительных заболеваний пародонта. В случае если пациентка уже находилась на подобном лечении, необходима оценка стоматологического статуса с постановкой на диспансерный учёт у врача-стоматолога.
2. При ухудшении исследуемых показателей (КПУ $>6,90 \pm 0,36$; ИГР-У $>1,60 \pm 0,02$; pH смешанной слюны ниже критического значения 6,2 (девиация в кислую сторону); зубной налёт $>1,100 \pm 0,187$ (баллы), кровоточивость дёсен $>1,80 \pm 0,04$ (баллы), клиническая глубина пародонтальных карманов $>3,20 \pm 0,02$ (мм)) необходимо провести базовое пародонтологическое лечение, которое включает подбор и обучение индивидуальной гигиене полости рта (реминерализующая паста на основе высокой концентрации наночастиц гидроксиапатита) и профессиональную гигиену полости рта. Также рекомендовано назначать для использования в домашних условиях резорбируемые десневые пластины на желатиновой основе природного происхождения с кальцием длительного действия. Курс длительностью 2 недели, 2 раза в сутки (утро/вечер перед сном); пластину накладывать на слизистую оболочку дёсен верхней и нижней челюстей, прижимая до полной адгезии.
3. Динамическое диспансерное наблюдение следует осуществлять с частотой 1 раз каждые 3 месяца и продолжать до момента изменения у пациентки диагноза постменопаузального остеопороза на остеопению.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Козлова, М.В. Кристаллизация слюны, как экспресс метод прогнозирования выявления остеопенического синдрома у стоматологических пациентов / М.В. Козлова, М.О. Сухоруких, Л.С. Дзиковицкая // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Science Journal)*. – 2018. – № 12 (40). – Ч. 2. – С. 18-24.
2. Роль дисбаланса процессов костного ремоделирования в патологии слюнных желез / М.В. Козлова, А.М. Мкртумян, М.О. Сухоруких, Т.Б. Сульtimiова // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Science Journal)*. – 2019. – № 2 (42). – Ч. 6. – С. 31-34.
3. Особенности стоматологической реабилитации пациентов с полным отсутствием зубов и остеопорозом / М.В. Козлова, А.М. Мкртумян, А.С. Белякова, М.О. Сухоруких // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Science Journal)*. – 2019. – № 1 (41). – Ч. 2. – С. 23-27.
4. Козлова, М.В. Исследование состояния полости рта у пациенток с нарушением минерального обмена при менопаузальном остеопорозе / М.В. Козлова, М.О. Сухоруких, Е.П. Якушечкина // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов. – М.: Видокс. – 2019. – С. 117-118.
5. Сухоруких, М.О. Влияние комплексной антиостеопоретической терапии бисфосфонатами на состояние стоматологического статуса пациенток с постменопаузальным остеопорозом / М.О. Сухоруких, М.В. Козлова, А.С. Белякова // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов. – М.: Видокс. – 2020. – С. 115-116.
6. **Состояние стоматологического статуса пациенток с постменопаузальным остеопорозом, получавших терапию бисфосфонатами / М.О. Сухоруких, М.В. Козлова, В.С. Бабанин, Л.В. Ржевская // М.: «Кремлевская медицина. Клинический вестник». – 2020. – № 3. – С. 38-43.**
7. Сухоруких, М.О. Анализ динамики изменения состояния стоматологического статуса у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, находившихся на комплексной антиостеопоретической терапии бисфосфонатами / М.О. Сухоруких, М.В. Козлова, А.С. Белякова // М.: Российская стоматология. Материалы 17-го Всероссийского стоматологического форума и выставки-ярмарки «Дентал-ревью 2020». – 2020. – № 13 (4). – С. 48-50.
8. Сухоруких, М.О. Особенности кристаллизации слюны при длительном приеме таблетированных форм бисфосфонатов у пациенток с постменопаузальным остеопорозом / М.О. Сухоруких, М.В. Козлова, В.С.

- Бабанин // М.: Российская стоматология. Материалы 18-го Всероссийского стоматологического форума 11—13.02.2021». – 2021. – № 14 (3). – С. 62-64.**
9. Сухоруких, М.О. Пародонтологический статус у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, находившихся на длительной терапии различными группами бисфосфонатов / М.О. Сухоруких, Я.М. Туманова // Материалы Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» – М.: ЦГМА. – 2021. – С. 68-69.
 10. **Clinical course of periodontal diseases in patients with postmenopausal osteoporosis, treated with bisphosphonates / M. Sukhorukikh, M. Kozlova, E. Gorbatova et al. // Archiv euromedica. – 2021. – Vol. 11, N 2. – P. 118-122.**
 11. **Коррекция рН ротовой жидкости у женщин с постменопаузальным остеопорозом после приема таблетированных форм бисфосфонатов / М.О. Сухоруких, М.В. Козлова, Б.М. Мануйлов [и др.] // М.: «Кремлевская медицина. Клинический вестник». – 2022. – № 1. – С. 48-51.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОТ – антиостеопоретическая терапия
 БФ – бисфосфонаты
 в/в – внутривенно
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИГР-У – индекс гигиены полости рта (упрощённый)
 КПУ – индекс интенсивности и распространённости кариеса зубов
 МПК – минеральная плотность кости
 ОНЧ – остеонекроз челюстей
 ОП – остеопороз