

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
(ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

ЩЕРБАКОВ ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ
ПОЛОСТИ РТА У ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ
МЕНОПАУЗОЙ**

14.01.14 — "Стоматология"

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Орешака О. В.

Барнаул – 2016

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГМУ – Алтайский Государственный Медицинский Университет

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИДК – индекс дифференцировки клеток

ИК – индекс кератинизации

ИФА – иммуноферментный анализ

КПУ – индекс интенсивности кариеса (кариес, пломба, удаленный)

КПУ(п) – индекс интенсивности кариеса (кариес, пломба, удаленный, по поверхностям зуба)

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛЗГТ – локальная заместительная гормональная терапия

П – прогестерон

РАМ – реакция адсорбции микроорганизмов

ПМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

СЗГТ – системная заместительная гормональная терапия

ТМБ – тетраметилбензид

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

E₂ – 17β-эстрадиол

ER-α и ER-β – рецепторы эстрогенов (α- и β- изоформы)

OPG – остеопротегерин

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. УЧАСТИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ (ЭСТРОГЕНОВ) В МЕТАБОЛИЗМЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН.....	11
1.1. Медико-социальные проблемы хирургической менопаузы у женщин.....	11
1.2. Патогенетическая роль дефицита эстрогенов в развитии стоматологических нарушений у женщин.....	15
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Организация исследования и общая характеристика пациенток.....	30
2.2. Тип исследования.....	30
2.3. Критерии включения.....	30
2.4. Критерии исключения.....	31
2.5. Дизайн исследования.....	31
2.6. Критерии досрочного прекращения исследования.....	33
2.7. Методы исследования.....	33
2.7.1. Оценка стоматологического статуса.....	33
2.7.2. Цитологическое исследование.....	36
2.7.3. Методы исследования свойств смешанной слюны.....	39
2.7.4. Микробиологическое исследование.....	40

2.7.5. Допплерографическое исследование микрососудов тканей пародонта.....	41
2.7.6. Методы исследования гормонального профиля.....	42
2.8. Лечебно-профилактические мероприятия	45
2.9. Методы статистической обработки данных.....	47
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА У ЖЕНЩИН В РАННИЕ СРОКИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ.....	48
ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА С УРОВНЕМ ЭСТРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН В РАННИЙ ПЕРИОД ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА).....	69
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ЭСТРОГЕНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ЖЕНЩИН В РАННИЙ ПЕРИОД ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ.....	78
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	86
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Состояние и функционирование различных систем в организме женщины во многом определяются его гормональным статусом [13,88]. При этом метаболические нарушения, возникающие у женщин перименопаузального периода жизни на фоне нейроэндокринной перестройки, служат тому очевидным подтверждением [27,144].

Ежегодно в мировой популяции число женщин перименопаузального возраста увеличивается на 25 млн., а к 2020 году ожидается возрастание этой цифры до 47 млн. [61]. Именно в перименопаузальном периоде жизни отмечается неуклонный рост частоты различных заболеваний, связанных с дефицитом эстрогенов и количества женщин в состоянии хирургической менопаузы [2, 12].

Известно, что резко возникающий дефицит эстрогенов в отсутствии адаптационной фазы, определяет высокую распространенность стоматологических заболеваний у женщин в период менопаузы, индуцированной хирургическим путем [30].

При этом ранее не проводилось изучение динамики изменений показателей стоматологического статуса у одних и тех же женщин до и после хирургического вмешательства. Хотя только в этом случае, на наш взгляд, можно более точно, посредством ряда клинико-лабораторных методов исследования показать, что возникающие стоматологические нарушения у женщин с менопаузой, индуцированной хирургическим путем, связаны с резко выраженной гипоестрогенией.

Цель исследования: повышение эффективности лечения и профилактики заболеваний полости рта у женщин с хирургической менопаузой.

Задачи исследования:

1. Проанализировать динамику клинико-лабораторных показателей состояния полости рта у женщин в течение первого года хирургической менопаузы без гормональной коррекции.
2. Оценить изменения физиологических и физико-химических свойств смешанной слюны у женщин в течение первого года менопаузы, индуцированной хирургическим путем.
3. Провести корреляционный анализ показателей стоматологического здоровья с концентрацией эстрогенов в плазме крови и смешанной слюне у женщин в ранний период хирургической менопаузы без гормональной коррекции.
4. Усовершенствовать алгоритм лечебных и профилактических мероприятий, направленных на улучшение состояния тканей пародонта, у женщин с хирургической менопаузой.
5. Оценить эффективность локальной эстрогенотерапии в комплексном лечении заболеваний органов и тканей полости рта у женщин в ранний период хирургической менопаузы.

Научная новизна

Впервые доказано, что у женщин в течение первого года хирургической менопаузы на фоне резкого дефицита эстрогенов развиваются прогрессирующие нарушения стоматологического статуса, более всего затрагивающие состояние тканей пародонта.

Сравнительными исследованиями установлено, что снижение уровня эстрадиола у женщин в течение первого года хирургической менопаузы в смешанной слюне гораздо более выражено (в пять раз), чем в плазме крови.

Установлено, что наиболее выраженные негативные изменения стоматологических показателей у женщин в течение первого года хирургической менопаузы соответствуют периоду максимального дефицита эстрогенов.

Использована методика определения концентрации эстрогенов в смешанной слюне, как «Способа прогнозирования риска развития патологических изменений в тканях пародонта и слюнных железах у женщин при эстрогендефицитных состояниях» (патента на изобретение № 2568583 от 16.07.2014).

Практическая ценность работы

Разработан алгоритм лечебных и профилактических мероприятий, направленных на улучшение показателей стоматологического статуса у женщин на ранних этапах менопаузы, индуцированной хирургическим путем.

Показана эффективность применения локальной эстрогенотерапии путем фонофореза 0,1% крема эстриола (Овестин) в комплексном лечении заболеваний тканей пародонта у женщин в ранний период хирургической менопаузы.

Для определения уровня эстрогенов у женщин с хирургической менопаузой и прогнозирования риска развития патологических изменений в тканях пародонта и слюнных железах достаточно проведения неинвазивной методики его определения в смешанной слюне.

Положения, выносимые на защиту:

1. У женщин на фоне выраженного дефицита эстрогенов в течение первого года хирургической менопаузы происходит ухудшение состояния

органов и тканей полости рта: увеличение распространенности и интенсивности воспалительного процесса в деснах, усиление их кровоточивости, ухудшение перфузии слизистой оболочки рта и снижение секреции смешанной слюны.

2. Включение в комплексное лечение заболеваний пародонта у женщин в ранний период менопаузы, индуцированной хирургическим путем, локальной эстрогенотерапии путем фонофореза 0,1% крема эстриола (Овестин) способствует купированию воспалительного процесса и снижению кровоточивости десен, повышению слюноотделения.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 2 в иностранной печати, 6 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Алтайского государственного медицинского университета, в рамках отраслевой региональной программы «Стоматологическое здоровье населения Алтайского края». Номер государственной регистрации 01200101661. УДК 616.31-07:618.173-089.

Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования риска развития патологических изменений в тканях пародонта и слюнных железах у женщин при эстрогендефицитных состояниях» № 2568583 от 16.07.2014 (Приложение А).

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены:

– на Дне науки Алтайского государственного медицинского университета. 6-7 февраля 2013 г., г. Барнаул;

– на XIX международном семинаре-выставке "Новые материалы и оборудование, технологии их применения в стоматологической практике". 4-6 марта 2013 г., г. Омск;

– на III Итоговой конференции Научного общества молодых ученых и студентов Алтайского государственного медицинского университета. 22-23 мая 2013 г., г. Барнаул;

– на XV научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь - Барнаулу», 11-20 ноября 2013 г., г. Барнаул;

– на VIII сибирском конгрессе по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и симпозиуме: «Новые технологии в стоматологии», 19-21 ноября 2013 г., г. Новосибирск;

– на Дне Российской науки, посвященный 60-летию Алтайского государственного медицинского университета, 11 февраля 2014г., г. Барнаул;

– на XX международной семинаре-выставке "Новые материалы и оборудование, технологии их применения в стоматологической практике", 6 марта 2014 г., г. Омск;

– на VI международном стоматологическом симпозиуме секции СТАР «Студенты-стоматологи и молодые врачи», 1 октября 2014г., г. Москва;

– на XVI городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь - Барнаулу», 17-25 ноября 2014г., г. Барнаул;

– на IX Всероссийской научно-практической конференции «Сибирский стоматологический форум» 18-20 марта 2015 г., г. Красноярск;

– на объединенном заседании сотрудников кафедр стоматологического факультета Алтайского государственного медицинского университета (1 декабря 2015 г.) и Уральского государственного медицинского университета (10 марта 2015 г).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе студентов на стоматологическом факультете и включены в образовательную программу

послевузовского обучения интернов, клинических ординаторов и аспирантов на кафедре ортопедической стоматологии Алтайского государственного медицинского университета.

Методы исследования внедрены в лечебно-диагностическую практику в КГБУЗ «Краевая стоматологическая поликлиника» г. Барнаула, в «Стоматологической поликлинике» ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, в КГБУЗ «Стоматологическая поликлиника №1».

Структура и объем диссертации

Диссертация включает введение, обзор литературы, главу, посвященную описанию материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, приложения. Работа представлена на 115 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 16 рисунками. Список литературы содержит 152 источника, из них 71 отечественный и 81 иностранный.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УЧАСТИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ (ЭСТРОГЕНОВ) В МЕТАБОЛИЗМЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН

1.1. Медико-социальные проблемы хирургической менопаузы у женщин

В связи с увеличением продолжительности жизни человека в современном обществе возрастает интерес к проблемам здоровья и женщин старшей возрастной группы. Ежегодно в мировой популяции число женщин перименопаузального возраста увеличивается на 25 млн., а к 2020 году ожидается возрастание этой цифры до 47 млн. [61, 68]. К сожалению, это возраст не только максимальной профессиональной и социальной активности, но и возраст, когда в организме женщины возникают выраженные морфофункциональные изменения в нейроэндокринной системе, в результате чего гомеостаз устанавливается на качественно ином новом уровне. Закономерно, что именно в этом возрасте у женщин отмечается рост частоты различных заболеваний, связанных с дефицитом эстрогенов и количества оперативных вмешательств [2, 55].

Среди многочисленных направлений по охране здоровья женщин, одним наиболее сложным из них остается медико-социальная реабилитация пациенток после двухсторонней овариоэктомии [3]. Тем более что в последние годы регистрируется неуклонный рост количества женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с постовариоэктомическим синдромом [10, 100]. Доля гистерэктомии с овариоэктомией в структуре полостных операций по данным Г.М. Савельевой и соав. (2013), составляет 38% в России. В результате проведенных оперативных вмешательств у женщин развивается

хирургическая менопауза. Изменения, происходящие при этом, согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) классифицируются как N95.3 «Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой». Клиницисты определяют их проявления как «постовариэктомический синдром» [12].

Одномоментное полное выключение функции яичников из единой функциональной системы является для организма женщины сильнейшим биологическим стрессом, который реализуется в виде комплекса растянутых во времени реакций, носящих характер «экстренного торможения» и формирующих полиморфную клиническую картину «биологического дистресс-синдрома» [53].

Изменения, происходящие в организме женщины после хирургической менопаузы, значительно отличаются от течения естественной менопаузы. Резко и внезапно наступающий дефицит половых гормонов приводит к дезадаптации в нейроэндокринной системе. Развивающийся метаболический синдром чаще носит более выраженный характер, чем при естественной менопаузе [4, 124, 144].

Если климактерический синдром развивается в связи со снижением адаптационных возможностей на фоне возрастной перестройки половой системы женщины, возникающей первично в диэнцефальных центрах, то постовариэктомический синдром возникает после выключения яичников с последующим вовлечением в патологический процесс гипоталамуса и нарушением ряда звеньев системы гомеостаза организма [67].

Таким образом, естественный климактерий – процесс, как правило, плавный, генетически запрограммированный, когда включаются механизмы адаптации организма, а искусственный – это всегда стресс [76].

В ответ на выключение или резкое снижение эндокринной активности яичников, в тщетной попытке восстановить гормональное равновесие, в гипофизе увеличивается выброс гонадотропинов, что приводит к разбалансированности функционального состояния вегетативных центров головного мозга [9]. Создаются предпосылки к формированию метаболических нарушений и увеличению темпов старения организма [22].

Общепризнанным является тот факт, что постовариэктомический синдром оказывает влияние на многие аспекты женского здоровья. Развивающийся дефицит половых гормонов вызывает состояние дезадаптации во всей нейроэндокринной системе женщины, в органах и тканях и характеризуется вовлечением в патологический процесс практически всех систем, связанных с репродуктивной [49, 88].

Широкий диапазон биологического действия половых гормонов объясняет сложную гамму симптомов, возникающих после хирургического выключения функции яичников. Вначале развиваются ранние патологические изменения: вазомоторные, психоэмоциональные, урогенитальные расстройства, а затем и поздние нарушения липидного и углеводного обмена, способствующие развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, ожирению, сахарному диабету, артериальной гипертензии, гиподинамии и стрессу [73, 74, 146].

Эстрогены, оказывая моделирующее действие на функциональность лимбической системы через структуры головного мозга и синаптические контакты, участвуют в формировании поведенческих признаков [72, 122].

На фоне дефицита эстрогенов происходит снижение когнитивной функции, особенно памяти и внимания [85, 89]. Известно, что нехватка эстрогенов вносит значительный вклад в механизм возникновения и развития болезни Альцгеймера [98, 101].

Одним из наиболее показательных проявлений разрушительного воздействия дисфункции эстроген-зависимых обменных механизмов,

связанных с менопаузой, является нарушение костного метаболизма, сопровождающегося быстрым и прогрессирующим развитием остеопороза [83, 105].

Помимо медицинских аспектов, данная проблема имеет огромную социальную значимость, поскольку сопряжена с нарушением психо-социальной адаптации в семейной, профессиональной и интеллектуальной сферах жизни женщины [45, 132].

Остеопороз по данным ВОЗ, по значимости проблемы занимает среди неинфекционных заболеваний четвертое место в мире. По мнению ряда исследователей, это заболевание, особенно в развитых странах, приобрело характер «безмолвной эпидемии», поскольку потеря костной массы происходит исподволь и часто диагностируется лишь после возникновения переломов [56, 152]. Остеопороз, причиняя немалые страдания, нередко приводит к летальному исходу, превращаясь в чрезвычайно важную социально-экономическую проблему [31].

Таким образом, в результате хирургической менопаузы на фоне резкого дефицита эстрогенов развиваются нейровегетативные, эндокринно-метаболические нарушения и психоэмоциональный дискомфорт, которые отражаются на состоянии общего здоровья, трудоспособности и качестве жизни женщин. Эндокринно-метаболические нарушения наиболее выражены среди оперированных женщин после 45 лет, когда резкое выключение функции яичников совпадает с физиологическими возрастными изменениями, и зависит от длительности гипоестрогении [6, 77, 131].

Следовательно, в настоящее время основными патологическими состояниями, сопутствующими хирургической менопаузе, являются не «приливы жара», а угрожающие каждой четвертой женщине к 65 годам состояние физической и психической инвалидности, ведущей к социальной

изоляции, что является важнейшей медико-социальной проблемой на сегодняшний день [27, 107, 142].

В современных условиях реабилитация женщин с хирургической менопаузой является, в большей степени, компетенцией только гинекологов. Однако многогранность метаболических нарушений, развивающихся на фоне дефицита эстрогенов, способствуют расстройству функции различных тканей и органов, затрагивающих, в частности, и зубочелюстную систему. Это свидетельствует о необходимости комплексного подхода к их коррекции с привлечением широкого круга специалистов, в том числе и стоматологов [19].

1.2. Патогенетическая роль дефицита эстрогенов в развитии стоматологических нарушений у женщин

Полноценное функционирование эндокринной системы определяет нормальное течение обменных процессов во всем организме. Эстрогенный дефицит, развивающийся при преждевременном выключении функции яичников, обуславливает развитие дегенеративных изменений в соединительнотканых структурах, в том числе, и в зубочелюстной системе [36, 40].

Эстрогены оказывают многочисленные биологические эффекты посредством своих «представительств» – специфических ядерных рецепторов, которые локализуются в клетках-мишенях. В настоящее время широко известно два типа ядерных рецепторов ER- α и ER- β , которые обладая большой гомологичностью, как все рецепторы стероидных гормонов, считаются транскрипционными факторами, имеющими центры связывания с регуляторными участками ДНК (промоторами, энхансерами) и организованы в домены [63, 125, 133].

Связываясь с ними, эстрогены способны регулировать рост, дифференцировку и функцию, оказывая геномное и негеномное действие, как в репродуктивных, так и нерепродуктивных органах [111, 121].

Наиболее важным и биологически активным эстрогеном считается 17β -эстрадиол (E_2). Ключевой стадией образования эстрогенов служит ароматизация А-кольца посредством ароматазы. Процесс биосинтеза E_2 происходит из тестостерона. После синтеза главным образом в яичнике, E_2 попадает в кровь, где обратимо связывается с белками плазмы, либо образует эфиры с жирными кислотами и аккумулируется в жировой ткани, но 2-3% E_2 остается в свободном состоянии. Свободные эстрогены, которые образовались в ходе диссоциации комплексов с белками плазмы крови или при гидролизе эфиров с жирными кислотами, диффундируют в клетки мишени, где связываются со своими рецепторами и проводят сигнал геномными и негеномными путями. Катаболизм эстрогенов может происходить посредством конъюгации с серной или глюкуроновой кислотой в печени с помощью трансфераз. Также возможно гидроксилирование эстрогенов и последующее метоксилирование с образованием катехол- и метоксиэстрогенов, ряд из которых может обладать канцерогенным либо антиканцерогенным свойством (рисунок 1) [95].

Данные, полученные в результате многочисленных исследований, убедительно доказывают наличие специфических ядерных рецепторов в клетках оральных тканей. В частности, они локализуются в базальном слое эпителия десны, фибробластах периодонтальной связки, эндотелиоцитах сосудов пародонта и слизистой оболочки полости рта, клетках альвеолярных и челюстных костей [140, 147].

Научные эксперименты на животных (крысы, овцы, морские свинки) демонстрируют особое значение гормональной недостаточности, в

механизме развития стоматологических нарушений в период хирургической менопаузы.

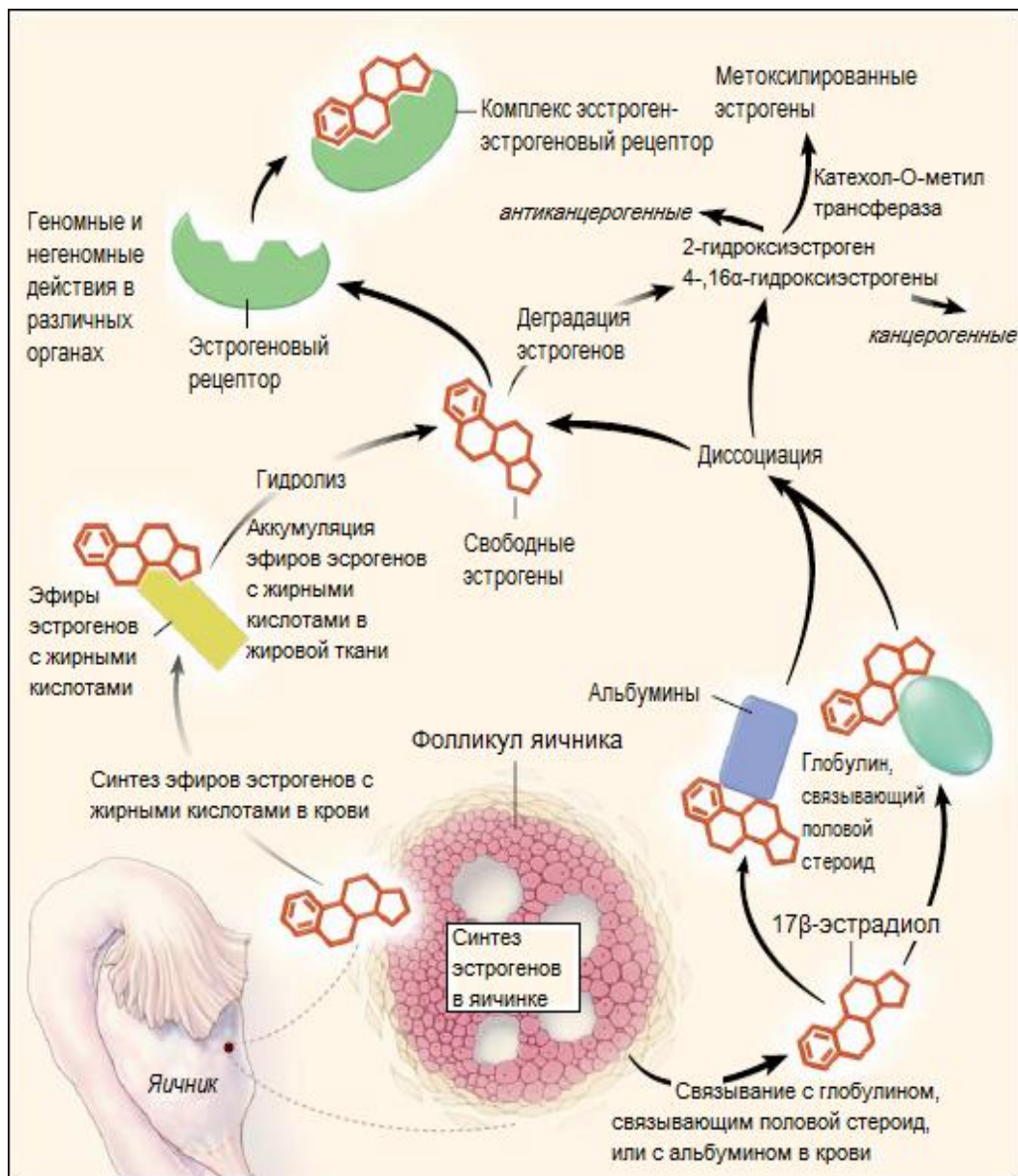


Рисунок 1. Транспорт и метаболизм эстрогенов
(по Gruber C.J., Tschugguel W., 2002.)

Так, в условиях дефицита эстрогенов в слизистой оболочке десны и в строме поднижнечелюстной слюнной железы у животных развивались и усиливались ультраструктурные изменения эндотелиоцитов кровеносных капилляров, свидетельствующие о нарушении микроциркуляции. Снижение концентрации цитоплазматических органоидов и микропиноцитозных

везикул в эндотелиоцитах кровеносных капилляров, отек интерстиция свидетельствовали о снижении эффективности обменных процессов в строме слизистой оболочки десны и поднижнечелюстной слюнной железы. Слюнные железы претерпевали не только структурные, но и функциональные изменения [23, 71, 134].

Также доказано, что постовариаэктомическая гипоэстрогения приводит к снижению плотности кости нижней челюсти. Удаление яичников у животных влекло за собой развитие гингивита, с последующими изменениями в околозубных тканях, сопровождающимися дезорганизацией зубодесневой борозды и резорбцией межзубных перегородок [87, 70, 139].

Многочисленные экспериментальные работы на самках крыс породы Wistar показали, что различные элементы височно-нижнечелюстного сустава (капсула, головка мышцелкового отростка нижней челюсти, суставной диск) являются гормоночувствительными за счет локализации в них специфических ядерных рецепторов эстрогенов [138, 141].

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у женщин, обуславливает нарушение гормонального гомеостаза, результатом этого становится дисбаланс костного метаболизма. Эпидемиологические данные четко указывают, что дефицит овариальных гормонов является одним из основных факторов риска развития остеопороза [80, 114].

Процессы локальной резорбции и образования кости (ремоделирование) сопряжены по времени и протекают в участках костной ткани базисных многоклеточных единицах (БМЕ, Basic Multicellular Unit (BMU)) или костных ремоделирующих единицах (Bone Remodeling Unit (BRU)) они состоят из остеокластов, остеобластов, активных мезенхимальных клеток и капиллярных петель [127, 130].

Прямое, геномное действие эстрогенов на костные клетки реализуется через регуляцию экспрессии генов ряда цитокинов. Негеномное через мембранные ЭР, регуляторные эффекты на иммунную систему и оксидативный стресс. В губчатых костях обнаружено доминирование ER- α , а ER- β преобладают в трубчатых костях [79, 93].

Доказано, что эстрогены выступают в роли одной из главных детерминант, обеспечивающих надлежащий костный обмен. Эстрогены – мощные антирезорбтивные агенты, которые с одной стороны способны подавлять продукцию интерлейкинов, активируя апоптоз остеокластов, а с другой активизируя остеобласты [25, 62]. Ключевым звеном ингибирования дифференциации и активации остеокластов является остеопротегерин (OPG). Эстрогены стимулируют выработку OPG, который взаимодействует с лигандом рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и препятствует образованию активных остеокластов [112, 120].

На протяжении постменопаузального периода на фоне дефицита половых гормонов ускоряется костный обмен. Процессы резорбции превалируют над остиосинтезом, каждый цикл ремоделирования заканчивается небольшим уменьшением костной массы, увеличивается потеря минеральной плотности костной ткани. Доказано, что эстрогены обладают разносторонним влиянием на скелет, которое при их дефиците реализуется в виде негативного баланса кальция, что оказывает прямое угнетающее действие на остеокласты. Наряду с этим происходит усиление резорбтивного влияния паратиреоидного гормона на костную ткань посредством снижения его синтеза из-за уменьшения количества или чувствительности рецепторов к паратиреоидному гормону в костной ткани, повышается чувствительность костной ткани к рассасывающему действию метаболитов витамина Д-3 [14, 15, 135].

Гормональный дисбаланс в период постменопаузы, определяет развитие системного остеопороза во всем скелете, в том числе и в челюстных костях [48, 119].

Особый интерес вызывает тот факт, что результаты большинства клинических исследований, свидетельствуют о наличии значительной корреляции между состоянием челюстных костей и внекраниального скелета [94, 104, 148].

Как показали результаты некоторых исследований, существует общность патогенетических механизмов развития системного остеопороза и хронического генерализованного пародонтита [16]. Современные источники отмечают, что дистрофически-деструктивные процессы в тканях пародонта, обменные процессы в костной ткани альвеолярного гребня тесно взаимосвязаны со структурно-функциональным состоянием костной системы, а также с активностью метаболических процессов и интенсивностью внутренней перестройки (ремоделирования) костей скелета. Остеопороз утяжеляет течение генерализованного пародонтита, и вероятно, может являться одним из ранних признаков системности его характера [5, 65].

Несомненно, что в основе развития и течения хронического генерализованного пародонтита в постменопаузальный период лежат особенности регуляторного воздействия половых гормонов, а тяжесть поражения пародонта у женщин в постменопаузальный период жизни связана с потерей минеральной плотности кости по типу остеопении или остеопороза. Значимым фактором в формировании генерализованного пародонтита у женщин в период постменопаузы является снижение экспрессии рецепторов эстрогенов в десне, что подчеркивает роль гормональных изменений в формировании патологии пародонта [44, 103, 137].

Последние литературные данные свидетельствуют о том, что сдвигам секреции половых стероидных и гонадотропных гормонов сопутствуют изменения в пародонтальных тканях, что проявляется повышением интенсивности воспалительного процесса в деснах [32, 33, 69].

Следует отметить, что у женщин с хирургической менопаузой наблюдается абсолютная гипоэстрогения, а при естественной менопаузе регистрируется относительная нехватка эстрогенов. Данное обстоятельство влияет на тяжесть течения менопаузальных симптомов, как в репродуктивных, так и нерепродуктивных тканях женского организма, в частности выявлена зависимость клинического течения хронического генерализованного пародонтита от срока и тяжести течения менопаузы [41, 66].

Имеются сведения о том, что на фоне дефицита гонадотропных и стероидных гормонов параллельно изменялся и видовой состав микроорганизмов полости рта [1].

Эстрогены воздействуют на клеточную пролиферацию, дифференцировку, кератинизацию десневого эпителия. Колебания уровня половых гормонов во время менопаузы считаются одними из ведущих факторов как воспалительных изменений в десне, так и процессов дистрофии, гипертрофии и атрофии в ней [8, 13].

Доказано, что сердечно-сосудистая система женщины служит важным звеном для защитного действия женских половых гормонов – эстрогенов. Модуляция функций эндотелиальных, гладкомышечных клеток стенок кровеносных сосудов, и клеток миокарда осуществляется посредством геномных и негеномных эффектов через эстрогеновые рецепторы. В настоящее время большое внимание уделяется нарушению микроциркуляции при ослаблении ангиопротективного эффекта эстрогенов на фоне их выраженного дефицита (рисунок 2), [50, 102, 113].

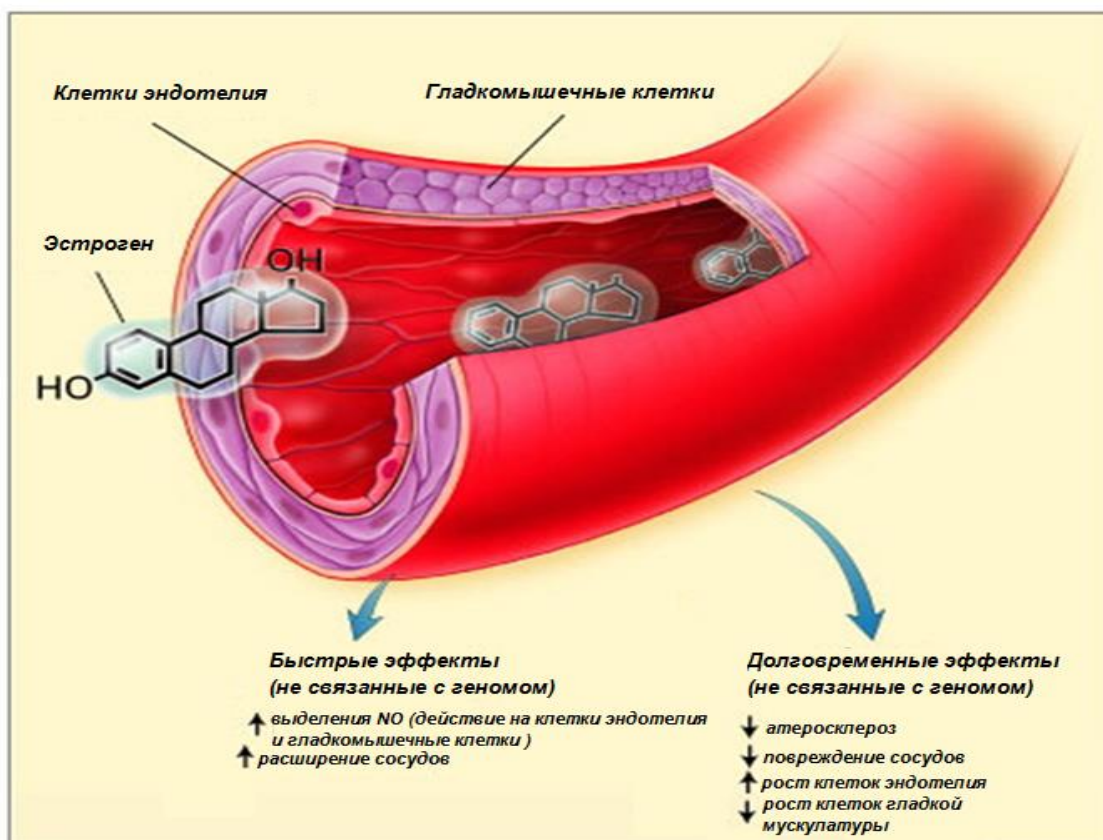


Рисунок 2. Влияние эстрогенов на кровеносные сосуды (по Mendelsohn M., Karas R. 1999.)

А ключевая роль микроциркуляции в трофическом обеспечении тканей пародонта на данный момент не вызывает никаких сомнений [21, 26]. Взаимодействуя с ER- α эстрогены увеличивают активность эндотелиальной NO-синтетазы, как следствие повышается продукция оксида азота – эндотелиального фактора релаксации сосудов, этим обуславливается вазодилатирующий эффект эстрогенов [96, 99]. Кроме того, действие эстрогенов на стенку сосудов связано с их влиянием на метаболизм простагландинов и активность циклооксигеназы – фермента, играющего ключевую роль в синтезе простагландинов [145].

Дефицит эстрогенов характеризуется присутствием эндотелиальной дисфункции, преобладанием спазма сосудов микроциркуляторного русла с развитием процессов ремоделирования сосудов в виде усиления ригидности

сосудистой стенки [51]. Артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гипергликемия, риск возникновения, которых многократно увеличивается с наступлением менопаузы, способствуют формированию дисфункции эндотелия [58]. Нельзя не отметить, что важным критерием поражения эндотелия является количество десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток, которое повышается у пациенток на фоне гипоестрогении. Изменения эндотелия сосудов у пациенток в постменопаузе патогенетически взаимосвязаны с типом менопаузы, о чем свидетельствует более значимое увеличение количества циркулирующих в крови эндотелиальных клеток у женщин с хирургической менопаузой, по сравнению с женщинами с естественной менопаузой [24].

Таким образом, дисфункция эндотелия у женщин в менопаузе является наиболее ранним проявлением повреждения сосудов и характеризуется ухудшением микроциркуляции, снижением колебательных процессов в сосудистой стенке. Возникает предрасположенность к формированию патологических типов микроциркуляции [7, 52].

Наличие в тканях слюнных желез рецепторов к эстрогенам, определяет зависимость морфофункционального состояния последних от активности половых гормонов, что доказывают современные исследования [34, 116]. В общих механизмах поддержания минерального гомеостаза, а также адаптационных реакциях организма – важная роль принадлежит гормонам. На фоне ксеростомии в постменопаузе у женщин наблюдается изменение содержания основных макроэлементов (натрий, кальций) в ротовой жидкости [150, 151].

Следует отметить, что у женщин с хирургической менопаузой в поверхностном слое эмали зубов отмечается убыль кальция, как следствие снижение ее резистентности к кариесу. В равновесии процессов де- и минерализации эмали зубов возникает дисбаланс в сторону первых.

Одновременно снижается минерализующий потенциал слюны и омывающая ее способность. Как следствие, ухудшается гигиеническое состояние полости рта, возрастает интенсивность кариеса зубов [29].

Особый интерес вызывают данные о том, что при исследовании гормонального фона пациенток с некариозными поражениями зубов выявлено наличие достоверных отклонений от физиологической нормы по различным осям нейроэндокринной системы. В частности уровень эстрадиола у женщин с некариозными поражениями зубов достоверно снижен по отношению к физиологической норме [18]. Гормональные дисфункции у женщин с некариозными поражениями зубов сочетаются с нарушением минерального гомеостаза, о чем свидетельствуют низкие концентрации ионизированного кальция и магния в крови, одной из основных функций которых является обеспечение минерализации костных структур и тканей зуба [17].

Ряд авторов связывают высокую частоту структурных и функциональных изменений в височно-нижнечелюстном суставе у женщин с непосредственным влиянием эстрогенов на его основные элементы [43, 129, 149].

Также имеются данные о наличии у женщин с дефицитом эстрогенов характерной оральной симптоматики, проявляющейся в виде стомалгии, глоссалгии, «синдрома жжения» в полости рта [90, 91, 115].

Информация о том, что состояние слизистой оболочки рта зависит от гормонального фона организма, подкрепляются литературными данными об изменении цитологических особенностей ее эпителия в разные фазы менструального цикла [57]. Гормональная регуляция молекулярных процессов осуществляется за счет взаимодействия эстрогенов со специфическими ядерными рецепторами, локализованными в СОПР [109].

Многие исследователи отмечают, что эстрогены оказывают положительное влияние на кожу, под их воздействие происходит усиление митотической активности клеток, как следствие происходит утолщение эпидермиса и дермы, существенно повышается концентрация коллагена, происходит улучшение гигроскопических и эластических свойств кожи. Доказано что, эстрогенный дефицит отрицательно сказывается на заживлении раневых поверхностей и барьерной функции кожи [97, 143].

Установлена выраженная антиоксидантная активность эстрогенов [86]. Относительная недостаточность антиоксидантной защиты играет немаловажную роль в механизмах возникновения и развития генерализованного пародонтита [28]. Первый механизм антиоксидантного действия эстрогенов связан со стимулирующим действием эстрадиола на клеточные антиоксидантные ферменты, второй обусловлен гидроксифенольной структурой молекул эстрогенов [78]. При анализе воздействия менопаузальных изменений на степень активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы отмечается достоверное снижение антиоксидантной активности с наступлением менопаузы, данное обстоятельство связывают со снижением уровня эстрогенов [106, 128].

В климактерический период резкая перестройка гормональной регуляции приводит к иммунологическим сдвигам. Наблюдаются существенные изменения различных звеньев иммунной системы. В частности происходит угнетение Т-системы лимфоцитов, гиперактивность фагоцитоза и В-системы. Степень изменения их показателей прогрессирует к постменопаузе, такое состояние иммунной системы способствует развитию у женщин в климактерическом периоде иммунной недостаточности и иммунопатологических реакций [47, 84]. В период перименопаузы значительно снижается активность факторов специфической и неспецифической резистентности вообще и ротовой полости, в частности. На

фоне перестройки гормонального профиля в ротовой жидкости уменьшается концентрация секреторного иммуноглобулина А (SigA) [64]. Согласно современным представлениям нарушение иммунного баланса индуцирует аутоагрессию по отношению к тканям пародонта. Не вызывает сомнений роль иммунных нарушений в развитии воспалительно-деструктивных заболеваний тканей пародонта [110, 108].

В частности, активность воспалительного процесса во многом определяется уровнем провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина-4 (ИЛ-4), концентрация которых в смешанной слюне женщин с заболеваниями пародонта как в пери- так и в постменопаузе, превышает нормативные значения [37].

Некоторыми исследователями было отмечено, что у женщин на фоне дефицита эстрогенов происходит повышению концентрации в крови промежуточного метаболита гомоцистеина [60, 82, 123].

Гомоцистеин – это аминокислота, являющаяся промежуточным продуктом метаболизма метионина в цистеин. Гипергомоцистеинемия сопровождается нарушением генерации эндотелиального фактора расслабления сосудов (NO) и повышенной его окислительной инактивацией, происходит ацетилирование белков эндотелиоцитов и плазмы крови. Повышение уровня гомоцистеина вызывает протромботические эффекты. Это приводит в конечном итоге к нарушению микроциркуляции и возникновению воспалительных процессов [59]. В последние годы доказано, что выраженность пародонтита у женщин постменопаузального периода жизни сопряжена с гипергомоцистеинемией и интенсивностью системной воспалительной реакции [42].

Таким образом, данные современной литературы убедительно доказывают, что нарушения эндокринного гомеостаза у женщин в период, как естественной, так и, особенно, хирургической менопаузы, провоцируют

развитие патологических изменений, в органах и тканях зубочелюстной системы. Стоит учесть, что данные изменения происходят на фоне общей дезадаптации метаболических процессов во всем женском организме.

Существенную роль дефицита эстрогенов на состояние органов и тканей полости рта доказывает эффективность локальной (ЛЗГТ) и системной заместительной гормональной терапии (СЗГТ) при ряде стоматологических заболеваний.

В последние 25 лет препараты СЗГТ стали широко использовать в клинической практике на долговременной основе при ряде хронических заболеваний с лечебной и профилактической целью. Применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) не только предотвращает потерю костной массы, но и увеличивает минеральную плотность кости женщин в постменопаузе, тем самым восстанавливая костный обмен [92, 136]. Эстрогены в составе препаратов ЗГТ обладают благоприятными метаболическими и сосудистыми эффектами: снижают темпы развития атеросклеротических процессов, улучшают показатели липидного спектра [81, 117]. ЗГТ помогает предотвратить гормональное старение кожи, блокируя дегенеративные изменения в дерме [126, 118]. Как срок начала, так и длительность проведения ЗГТ влияют на процесс развития атеросклеротических и остеопоротических изменений, развивающихся в организме женщин в период естественной и хирургической менопаузы [35, 75].

У женщин с хирургической менопаузой СЗГТ оказывает благоприятное влияние на функциональную активность слюнных желез, нормализует уровень содержания кальция в поверхностном слое эмали зубов, но не позволяет восстановить баланс между содержанием макроэлементов кальция, фосфора в смешанной слюне, а также снизить степень кислотоустойчивости эмали зубов [54]. Исследования последних лет показали, что только лишь

СЗГТ не оказывает значимого положительного влияния на состояние зубов и тканей пародонта у женщин с хирургической менопаузой. При системном замещении дефицита эстрогенов, создаваемая плазменная концентрация гормона, является недостаточной для отдельных эстроген-чувствительных тканей ротовой полости. Этим диктуется необходимость ее дополнения ЛЗГТ [39].

Локальное применение эстрогеносодержащих препаратов в виде аппликаций или их дополнения фонофорезом у женщин с недостатком половых гормонов (естественная и хирургическая менопауза) благоприятно влияет на показатели стоматологического статуса, прежде всего на состояние тканей пародонта, что проявляется снижением интенсивности и распространенности воспалительного процесса. Это свидетельствует о положительных сдвигах в ремоделировании соединительной ткани [38].

Так же локальное применение эстрогенов оказалось эффективным лечебно-профилактическим способом коррекции функциональных и морфологических нарушений состояния тканей протезного ложа, у женщин постменопаузального периода, пользующихся съемными пластиночными протезами, существенно сокращая сроки адаптации к ним [11].

Таким образом, последние десятилетия ознаменовались рядом открытий в области изучения взаимосвязи дефицита половых стероидов и изменений ряда показателей стоматологического статуса. Это позволило рассмотреть влияние половых гормонов на зубочелюстную систему с новых позиций, понять многоликость клинических проявлений эстроген-дефицитных состояний и обосновать эффективную их патогенетическую коррекцию.

Однако до настоящего времени в литературе отсутствуют данные о комплексном динамическом исследовании (до- и после оперативного вмешательства) стоматологического статуса у пациенток с хирургической

менопаузой. Знания о ранних патологических изменениях в зубочелюстной системе, их локализации, выраженности на фоне абсолютной гипоэстрогении, являются необходимыми для разработки эффективных методов профилактики и своевременной их коррекции, что и явилось предметом нашего исследования. Возможно, это станет определенным шагом на пути к сохранению не только стоматологического здоровья, но и общего качества жизни пациенток с хирургической менопаузой.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования и общая характеристика пациенток

Для изучения динамики изменений клинико-лабораторных показателей стоматологического статуса, возникающих у пациенток на фоне дефицита эстрогенов в результате наступления менопаузы, индуцированной хирургическим путем в течение первого года и оценки эффективности предложенной комплексной терапии, дополненной фонофорезом 0,1% крема эстриола в исследование была включена 101 женщина перименопаузального периода жизни в возрасте от 45 до 56 лет.

2.2. Тип исследования

Осуществлено простое открытое проспективное контролируемое в параллельных группах многоцентровое исследование с попарным отбором для построения групп наблюдения и сравнения. Способ рандомизации: сгенерированные таблицы случайных чисел (Statistica 6.0, Statsoft Inc., США).

2.3. Критерии включения

Участники исследования, подписавшие добровольное информированное согласие соответствовали следующим критериям:

Женщины перименопаузального возраста от 45 до 56 лет, этнические жители Алтайского края.

Женщины с менопаузой, индуцированной хирургическим путем, до и в течение первого года после оперативного вмешательства без системной заместительной гормональной терапии.

Женщины с легкой степенью постовариоэктомического синдрома.

Свободное владение устным и письменным русским языком.

2.4. Критерии исключения

Женщины, не понимающие поставленной цели и задач предложенного исследования.

Женщины, не являющиеся коренными жителями Алтайского края (по анамнестическим данным).

Женщины со средней и тяжелой степенью течения постовариоэктомического синдрома.

Женщины с верифицированным диагнозом сахарного диабета обоих типов и заболеваниями щитовидной железы, требующих приема гормональных препаратов.

Отказ подписать информированное согласие.

2.5. Дизайн исследования

В соответствии с поставленными задачами проводилось клинко-лабораторное исследование состояния органов и тканей полости рта у 101 женщины перименопаузального периода жизни в возрасте от 45 до 56 лет.

Группу наблюдения составили женщины, которым по гинекологическим показаниям была проведена операция билатеральной овариэктомии, т.е. впоследствии с менопаузой, индуцированной хирургическим путем, из них 34-ем проводилось комплексное стоматологическое лечение по традиционной схеме, а 33-ем оно было дополнено локальной эстрогенотерапией. Динамическое наблюдение за

пациентками осуществлялось на этапах три, шесть и двенадцать месяцев. В группу сравнения было включено 34 женщины перименопаузального периода жизни.

В таблице 1 представлена схема и структура проведенного исследования.

Таблица 1 – Схема исследования

Исследуемый показатель	Этапы исследования			
	До Операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Информированное согласие	+	-	-	-
Амбулаторная карта стоматологического больного	+	+	+	+
Проверка критериев исключения	+	+	+	+
Клинический статус	+	+	+	+
Оценка гормонального статуса (кровь, слюна)	+	+	+	+
Оценка состояния органов и тканей полости рта	+	+	+	+
Цитологическое исследование	+	+	+	+
РАМ	+	+	+	+
Микробиологическое исследование	+	+	+	+
Лазерная доплеровская флоуметрия	+	+	+	+
Ортопантограмма	+	-	+	+
Исследование смешанной слюны	+	+	+	+

В ходе исследования определялась концентрация гонадотропных гормонов в плазме крови фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) и прогестерона (П), а уровень 17β -эстрадиол (E_2), дополнительно, и в смешанной слюне. Оценивались основные параметры стоматологического статуса, показатели микроциркуляции в пародонтальных тканях, скорость саливации, вязкость смешанной слюны, состояние костной ткани, проводилось цитологическое исследование с определением индексов дифференцировки и кератинизации эпителиоцитов, изучение микробного пейзажа в участке десневых сосочков.

Данная схема исследования была одобрена Этическим Комитетом Алтайского государственного медицинского университета

2.6. Критерии досрочного прекращения исследования

1. Отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

2. Назначение врачом-гинекологом по клиническим показаниям системной заместительной гормональной терапии на любом из этапов исследования.

2.7. Методы исследования

2.7.1. Оценка стоматологического статуса

Обследование пациенток на всех этапах проводилось на базе кафедры ортопедической стоматологии АГМУ («Краевая стоматологическая поликлиника»), а также в специализированных стоматологических кабинетах на базах Городской больницы №4 и Краевой консультативной поликлиники. Жалобы, анамнестические и объективные данные, результаты лабораторных

и функциональных исследований регистрировались в специально разработанных картах.

С целью определения у женщин степени тяжести постовариоэктомического синдрома был использован расчетный менопаузальный индекс, по Kupperman и др. 1959 г., в модификации Е. В. Уваровой.

Для обнаружения кариозных полостей использовались общепринятые (осмотр, зондирование) и дополнительные методы (трансиллюминация). Локализацию кариозных полостей, пломб и удаленных зубов регистрировали у обследованных пациенток в специальных медицинских картах. Оценку интенсивности поражения зубов кариесом проводили путем подсчета индексов КПУ и КПУ(п), а по увеличению их значений на протяжении всего исследования (12 месяцев) определяли темп прироста кариеса.

Для оценки гигиенического состояния полости рта использовали индекс Грина-Вермиллиона (Green, Vermillion, 1964). Кариесогенность зубного налета определяли по Hardwick, Manleu (1952) в модификации В. Б. Недосеко (1991). Методика реализовалась в следующем алгоритме: после полоскания 1% раствором глюкозы в течение двух минут ротовой полости с вестибулярной поверхности каждой функциональной группы зубов (резцы, клыки, премоляры, моляры) каждого из квадрантов тонкой гладилкой производился забор порции мягкого зубного налета, который помещался на фильтровальную бумагу, пропитанную 0,1% раствором метиленового красного. Через 1 минуту по изменению цвета красителя судили о степени кариесогенности зубного налета.

Критерии оценки:

1 балл – отсутствие изменения окраски красителя (отрицательная реакция);

2 балла – изменение цвета красителя на розовый (слабо положительная реакция);

3 балла – изменение цвета красителя на красный (положительная реакция).

Значение показателя рассчитывали как среднее арифметическое для всех исследованных групп зубов.

Распространенность воспалительного процесса в деснах определялась с помощью индекса ПМА в модификации Parma (1960). Кровоточивость десен оценивали по индексу Мюллемана (Mhhlemann H.R., Son S., 1971) в модификации Коуэлла (Cowell C.R. et. al., 1975).

Способ определения индекса Мюллемана-Коуэлла: производилось зондирование десневой борозды со щечной и язычной (небной) поверхности при помощи пуговчатого зонда. Кончик зонда без давления прижимали к стенке бороздки и медленно проводили от медиальной к дистальной стороне зуба.

Критерии оценки:

0 – кровоточивость при зондировании отсутствует;

1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 секунд;

2 – кровоточивость возникает или сразу после зондовой пробы, или в пределах 30 секунд;

3 – кровоточивость возникает при приеме пищи, чистке зубов или под действием воздушной струи пистолета.

Значение индекса рассчитывается как частное от деления суммы показателей на количество обследованных зубов.

Интенсивность воспаления в деснах оценивали по пробе Шиллера-Писарева, которую выражали в баллах в зависимости от интенсивности окрашивания:

0 – соломенный;

- 1 – светло-коричневый;
- 2 – коричневый;
- 3 – темно-коричневый;
- 4 – бурый.

Глубину пародонтальных карманов измеряли с четырех сторон зубов с помощью градуированного пародонтологического зонда Nu-Friedy (США). На каждой челюсти выделяли три отдела (передний и два боковых), в которых фиксировали наибольшую величину пародонтального кармана. Затем рассчитывался средний показатель для соответствующего отдела зубного ряда (значения для боковых отделов правой и левой сторон суммировались) Пародонтальным считался карман глубиной более 2 мм в соответствии с рекомендациями ВОЗ (ВОЗ, серия технических докладов № 207, заболевания пародонта, Женева, 1968). При постановке диагнозов за основу была принята классификация заболеваний пародонта, принятой на заседании президиума секции пародонтологии Российской Академии стоматологии в 2001 году.

Для оценки состояния костной ткани челюстей проводилось рентгенологическое обследование пациенток на цифровом панорамном аппарате Orthopantomograph OP200 D фирмы Instrumentarium Dental (Финляндия).

2.7.2. Цитологическое исследование

Материалом для цитологического исследования служили мазки, взятые в шести участках. В области десневых сосочков между центральными резцами и десневых сосочков между первым и вторым премоляром справа и слева на верхней и нижней челюсти. Затем рассчитывался средний показатель для соответствующего сегмента зубного ряда (значения для боковых отделов правой и левой сторон суммировались).

Материал забирали с помощью стандартных стерильных тампонов (LP ITALIANA SPA, Италия), затем наносили на предметное стекло, высушивали в течение одного часа, фиксировали в течение 10 минут, используя 96% спирт, окрашивали по Романовскому-Гимзе и микроскопировали в световом микроскопе «Микмед 2. вариант 2.» (фирма «ЛОМО», г. Санкт-Петербург), под масляной иммерсионной системой при увеличении объектива x900.

В соскобах вычисляли ядерно-цитоплазматическое соотношение (ЯЦС) 100 эпителиальных клеток с помощью окуляра-линейки, на основании которого делали вывод стадии дифференцировки каждого эпителиоцита по методике Быковой И.А. с соавторами (1987). Общая характеристика цитологических препаратов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика цитологических препаратов

Клетки	Форма клетки	Диаметр ядра (у.е.)	Диаметр цитоплазмы (у.е.)	ЯЦС	Стадии дифференцировки
Базальные	Округлая	2–5	4–10	0,50–0,59	1
Парабазальные	Округлая	3–6	10–15	0,40–0,49	2
Промежуточные	Округлая или овальная	4–7	15–25	0,30–0,39	3
Промежуточные	Округлая или овальная	5–8	28–40	0,20–0,29	4
Поверхностные	Овальная	6–8	35–45	0,10–0,19	5
Чешуйки	Полигональная	Нет	25–40	–	6

При ЯЦС от 0,50 до 0,59 клетку относили к 1 стадии дифференцировки, при ЯЦС от 0,40 до 0,49 – 2 стадии дифференцировки, при ЯЦС от 0,30 до 0,39 – 3 стадии дифференцировки, при ЯЦС от 0,20 до 0,29 – 4 стадии

дифференцировки, при ЯЦС от 0,10 до 0,19 – 5 стадии дифференцировки, при отсутствии ядра (ЯЦС=0) – 6 стадии дифференцировки.

Затем вычисляли индекс дифференцировки клеток (ИДК) по формуле:

$$\text{ИДК} = 1a + 2b + 3в + 4г + 5д + 6е,$$

где 1 – 6 цифровое обозначение стадий дифференцировки; А, Б, В, Г, Д, Е - процент клеток соответствующей стадии дифференцировки.

Вычисляли индекс кератинизации (ИК) путем подсчета процента безъядерных клеток в цитологическом препарате по Данилевскому Н.Ф. (1997).

Неспецифическую резистентность полости рта определяли по реакции адсорбции микроорганизмов (РАМ) эпителиальными клетками слизистой оболочки десны (мазки с десневых сосочков переднего и боковых отделов), предложенной Беленчук Т.А. (1985). Выявляли 4 категории.

I категория: эпителиальные клетки, на поверхности которых микроорганизмы отсутствовали или обнаруживались в незначительном количестве (не более 10 фиксированных микроорганизмов);

II категория: клетки с адсорбированными на поверхности различными видами микроорганизмов (от 10 до 25);

III категория: клетки, на поверхности которых адсорбировано от 26 до 50 микроорганизмов. При этом целостность контуров клеток не нарушается, однако они могут быть несколько деформированы;

IV категория: эпителиоциты, адсорбировавшие свыше 50 различных видов микроорганизмов.

Клетки 1 и 2 категории относили к группе с отрицательной РАМ («РАМ-»). Клетки 3 и 4 категории – к группе с положительной РАМ («РАМ+»).

По проценту клеток с «РАМ+» определяли неспецифическую резистентность каждого участка. При «РАМ+» 70 % и выше резистентность

определена как хорошая, 31 – 69 % – удовлетворительная, 30 % и ниже – неудовлетворительная.

2.7.3. Методы исследования свойств смешанной слюны

Перед забором смешанной слюны, пациенту подробно объяснялась цель и методика, проводимой процедуры.

Скорость секреции определяли в клинике, сбор смешанной слюны осуществляли путем свободного вытекания ее из ротовой полости без проглатывания в стерильные мерные пробирки.

Забор слюны производили через 90-120 минут после приёма пищи в течение 5-15 минут, при этом исключалось действие лекарственных препаратов и дополнительных раздражителей, способных повлиять на скорость ее секреции: жевание, питье, полоскание рта, чистка зубов, курение, после чего скорость саливации определялась по формуле:

$$CC = \frac{V}{t_v} \text{ (мл/мин)},$$

где V – объем выделенной слюны в мл;

t_v – время сбора слюны в мин.

Выделяли 3 типа саливации: при гипосекреции колебания величины показателя находятся в пределах 0,03-0,30 мл/мин, нормальная секреция – 0,31-0,60 мл/мин, гиперсаливация – 0,61-2,40 мл/мин (Рединова Т.Л., Поздеев А.Р., 1994).

Вязкость смешанной слюны определяли по упрощенной методике Рединовой-Поздеева (1994) в относительных единицах. Стандартная микропипетка калибровалась дистиллированной водой на истекание в течение 5 секунд, затем определялся объём истекания слюны за 5 секунд. Каждое определение проводилось не менее 3 раз до получения сходящихся результатов. Рассчитывали вязкость слюны по формуле:

$$\frac{V_B}{V_C} = \frac{B_C}{B_B}$$

где: V_B – объем истекшей воды (в мл);

V_C – объем истекшей слюны (в мл);

B_C – вязкость слюны (отн. ед.);

B_B – вязкость воды (отн. ед.).

При этом вязкость воды определялась по специальной таблице, в соответствии с температурой.

Норма вязкости смешанной слюны: 1,2-2,4 сП.

Кислотность ротовой жидкости определяют с помощью потенциометрии, используя при этом электронный прибор – рН-метр («Анализатор жидкости многопараметрический Экотест-2000И» Россия, НПП «ЭКОНИКС»). Один и тот же образец исследовали трижды, после чего вычисляли средний показатель рН.

В большинстве случаев реакция среды колеблется в пределах 6,8–7,4.

2.7.4. Микробиологическое исследование

Для видовой и полуколичественной оценки микробного пейзажа в участке десневых сосочков использовали классический бактериологический метод.

Микробиологическое исследование проводилось в первой половине дня, натощак, до проведения индивидуальных гигиенических мероприятий в полости рта. Забор материала для исследования осуществлялся путем взятия мазков с помощью стандартных стерильных тампонов (компания LP ITALIANA SPA, Италия) в участках десневых сосочков на верхней и нижней челюсти в передних и боковых отделах зубного ряда. Затем стерильные тампоны помещались в стандартные пробирки с транспортной средой (Cary Blair Medium, Coran Innovation, США). Транспортировка взятого материала в

лабораторию осуществлялась не позднее 12 часов с момента забора материала. Посев материала осуществляется на 5%-й кровяной агар, который инкубируется 24 ч при температуре 37 °С с дальнейшим выделением чистой культуры и идентификацией микроорганизмов использовался метод секторных посевов по Голду. Для выделения грибов посев осуществляли в чашки со средой Сабуро.

Посев для культивирования осуществлялся в аэробных условиях. Для определения общей микробной обсемененности из исследуемого материала готовили серию десятикратных разведений, из которых затем делали посевы на чашки Петри с учетом условий культивирования. Для более точного определения степени обсемененности перед посевом делали разведение в СКС (тиогликолевой среде). По истечении 24 часов инкубации материала в аэробных условиях проводили бактериологическую диагностику: подсчитывали число выросших колоний, число КОЕ/мл. Идентификация микроорганизмов осуществлялась как рутинным способом с учетом морфологических, культуральных и биохимических свойств, так и с помощью аппарата для идентификации MicroScanWalkAway (Siemens, США).

2.7.5. Допплерографическое исследование микрососудов тканей пародонта

Состояние микроциркуляторного русла в десне исследовали с помощью аппарата ЛАКК-02 («ЛАЗМА», Россия) методом лазерной доплеровской флоуметрии в инфракрасном режиме. Зондирование тканей лазерным излучением проводилось в десяти точках. Десневой сосочек между центральным и латеральным резцом и десневой сосочек между первым и вторым премоляром справа и слева на верхней и нижней челюстях, затем рассчитывался средний показатель для соответствующего отдела зубного ряда (значения для боковых отделов правой и левой сторон суммировались).

А так же в области вершины альвеолярного бугра верхней челюсти и середины слизистого бугорка в ретромолярной области.

При проведении исследования вычислялись стандартные статистические параметры микроциркуляции, из которых наиболее важным для нас являлся **М (параметр микроциркуляции)** – средняя перфузия в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени исследования или за выбранный временной интервал анализа ЛДФ граммы, измеряется в перфузионных единицах (пф. е.).

Показатель микроциркуляции складывался из средней скорости движения эритроцитов ($V_{эр}$), показателя капиллярного гематокрита (Ht) и числа функционирующих капилляров (Nk): $PM = V_{эр} * Ht * Nk$.

2.7.6. Методы исследования гормонального профиля

Исследование гормонального профиля включало оценку состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы по данным уровня гонадотропных и периферических стероидных гормонов в плазме крови: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона (П). Уровень 17β -эстрадиол (E_2) определялся как в плазме крови, так и в смешанной слюне.

Кровь для исследования брали из локтевой вены, в утренние часы натощак.

Определение уровня гонадотропных гормонов ФСГ, ЛГ в плазме крови

Для количественного определения фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона в плазме крови использовался набор «Гонадотропин ИФА-ЛГ» (ЗАО «Алкор Био», Россия). В наборе использовался «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа с использованием автоматического анализатора Biotek (Швейцария). Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ФСГ. Одно из них иммобилизовано на твердой

фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой хрена. В лунках, при добавлении исследуемого образца и конъюгата анти-ФСГ-пероксидаза, во время инкубации одновременно происходит иммобилизация ФСГ, содержащегося в исследуемом образце, и связывание образовавшегося комплекса с конъюгатом.

Компоненты, которые не были связаны с конъюгатом, удаляли промывкой. Количество связавшегося конъюгата, прямо пропорционально количеству ФСГ в исследуемом образце.

Во время инкубации с раствором тетраметилбензидина (ТМБ) происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна концентрации ФСГ в анализируемых пробах. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается концентрация ФСГ в исследуемых образцах.

Вышеописанная методика использовалась и при количественном определении лютеинизирующего (ЛГ) гормона в сыворотке крови набор реагентов «Гонадотропин ИФА-ЛГ» (ЗАО «Алкор Био», Россия). В качестве конъюгата использовалась анти-ЛГ-пероксидаза. Мера измерения для ФСГ и ЛГ мМЕ/мл.

Определение концентрации стероидных гормонов Е₂, П в плазме крови

Метод определения основан на твердофазном конкурентном иммуноферментном анализе (ИФА), на твердофазном носителе с применением поликлональных антител с использованием набора реагентов Estradiol ELISA (DRG, Германия).

На стенках лунок планшета иммобилизованы кроличьи поликлональные антитела к области детерминанты молекулы эстрадиола. В

лунках планшета эндогенный эстрадиол в образцах исследуемых сывороток и ферментный конъюгат эстрадиола с пероксидазой из корня хрена вступают в конкурентное взаимодействие с иммобилизованными на твердом носителе антителами, и формируется иммуноферментный комплекс. После завершения инкубации избыток несвязавшегося конъюгата удаляли промывкой. Количество связавшегося конъюгата обратно пропорционально концентрации эстрадиола в исследуемом образце.

Образовавшиеся иммуноферментные комплексы выявляют в ходе инкубации с субстратом ТМБ: происходит окрашивание содержимого лунок в синий цвет. Интенсивность окраски обратно пропорциональна концентрации эстрадиола в исследуемых образцах.

После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика определяют концентрацию эстрадиола в исследуемых образцах.

Результаты ИФА регистрировались не позднее, чем через 10 мин после внесения стоп-раствора (0,5М водный раствор серной кислоты). Оптическую плотность всех ячеек измеряли при длине волны 450 ± 10 нм. В качестве единиц измерения использовались пг/мл

По аналогичной методике производилось определение концентрации прогестерона в сыворотке крови. Для построения стандартной кривой использовался раствор прогестерона с концентрацией 0; 0,45; 1,5; 4,5; 9,1; пг/мл. Использовались тест-системы «ДРГ 17- α -ОН Прогестерон ИФА» (DRG Instruments GmbH, Германия). Значения выражались в пг/мл.

Определение E₂ в смешанной слюне

Для определения концентрации E₂ в смешанной слюне использовался тест IBL salivary Estradiol ELISA (Германия) основанный на методе твердофазного иммуноферментного «сэндвич» анализа.

За 30 минут до проведения процедуры сбора образцов смешанной слюны, пациентам рекомендовали отказаться от приема пищи, питья, жевания жевательных резинок или чистки зубов. Сбор образцов слюны осуществлялся в пробирку.

В тест-системе использовались антитела, иммобилизированные на дне лунок микропланшета, которые связывались со специфичными антигенными детерминантами молекулы эстрадиола. В покрытых антителами лунках инкубировались аликвоты тестируемых образцов, содержащие эстрадиол, и ферментный конъюгат (антитела к эстрадиолу, конъюгированные с пероксидазой хрена). После инкубации (2 часа) для удаления несвязанного конъюгата лунки планшета промывали. После промывки в лунки микропланшета добавляли субстрат/хромоген, что при наличии ферментного комплекса приводило к развитию желтого окрашивания, интенсивность которого обратно пропорциональна концентрации эстрадиола в тестируемом образце. Концентрация эстрадиола в тестируемых образцах рассчитывалась непосредственно по построенной калибровочной кривой, выражалась в пг/мл.

2.8. Лечебно-профилактические мероприятия

Лечебно-профилактические мероприятия проводились в следующем порядке.

1. Обучение пациенток правилам чистки зубов, контролируемая чистка зубов, рекомендовано использование противовоспалительной зубной пасты "Лесной бальзам" и ополаскивателя «Лесной бальзам» для дёсен на отваре целебных трав (ООО «Юнилевер Русь», Россия).

2. Снятие зубных отложений ультразвуковым способом, полировка поверхностей зубов. Рекомендована антисептическая обработка полости рта водным 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата, (ООО «Кемеровская фармацевтическая фабрика», Россия) 2-3 раза в день в виде полосканий, курс лечения до 10 дней.

3. При недостаточном лечебном эффекте проводилось местное противовоспалительное лечение препаратами Гиалудент гель №3 (с витаминами), (производитель ООО "НКФ Омега-Дент", Россия). Гель расфасован в пластиковых шприцах по 2,5 мл каждый, в комплектацию входили 10 сменных канюль-аппликаторов, с помощью которых гель наносился на обрабатываемую область, курс лечения 10 дней.

4. При появлении симптомов сухости в полости рта пациенткам рекомендовали использовать спрей «Гипосаликс», (компания «Биокодекс», Франция, флакон 100 мл.). Струя из баллончика направлялась попеременно на внутреннюю поверхность каждой щеки, нажимая на головку распылителя один раз. Процедуру повторяли 6-8 раз в день. Орошение полости рта проводилось в любое время при ощущении выраженной сухости.

5. Для осуществления локальной заместительной эстрогенотерапии использовался 0,1% крем эстриола (овестин) фирмы АО Органон Осс (Голландия), который наносили тонким слоем на слизистую альвеолярных отростков, а для облегчения проникновения препарата в пародонт проводили пятиминутную ультразвуковую обработку целевой поверхности аппаратом УЗТ-1.02С при импульсном режиме 2–4 мс и интенсивности 0,05 Вт/см². Непрерывный курс таких манипуляций повторялся ежедневно на протяжении 10 дней введение фонофорезом раствора «Овестин» в течение 10 посещений. Патент на изобретение 2003134213/14 от 25.11.2003, «Способ лечения заболеваний пародонта у женщин с естественной и хирургической менопаузой», (Приложение А).

С учетом комплексного подхода к лечению воспалительных заболеваний пародонта, пациенткам по показаниям в полном объеме проводилось терапевтическое (ультразвуковая обработка пародонтальных карманов, постановка пломб, эндодонтическое лечение), хирургическое (удаление зубов и их корней) и плановое ортопедическое (избирательное шлифовывание твердых тканей, рациональное протезирование) лечение.

2.9. Методы статистической обработки данных

Учитывая небольшую численность групп, и вследствие того, что индивидуальные значения параметров в ряде случаев распределялись неправильно, статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием следующих методов статистического анализа:

В качестве центральной тенденции в статистическом распределении использовалась Md –медиана, а $(Q1-Q3)$ – интерквартильный интервал, диапазон данных между 25 и 75 перцентилями. Для проверки достоверности различий между количественными данными в независимых группах применялись непараметрические критерии, Манна-Уитни различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Достоверность различий для связанных групп (в данном случае динамика показателей внутри группы по типу до и после) проводилась путем определения критерия Вилкоксона, различия считались достоверными при значениях $p \leq 0,05$. Корреляционную связь между параметрами оценивали с помощью теста ранговой корреляции Спирмена [20, 46]. Полученные при обследовании пациенток данные вносились в компьютерную базу и обрабатывались статистической программой Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 (StatSoftInc., США).

ГЛАВА 3

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА У ЖЕНЩИН В РАННИЕ СРОКИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ

С целью изучения влияния дефицита половых стероидных гормонов на состояние органов и тканей полости рта, свойства смешанной слюны, микробный пейзаж, нами было проведено клинико-лабораторное исследование 34-х женщин перименопаузального периода жизни в возрасте от 45 до 56 лет, до и после (через три, шесть и двенадцать месяцев) операции билатеральной овариэктомии (одномоментное, двухстороннее удаление яичников), в результате которой у пациенток развивалась хирургическая менопауза (N95.3 состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой, согласно МКБ-10).

Поводом для проведения оперативного вмешательства были: миома тела матки – у 45-ти (67,16%), доброкачественные опухоли яичников – у 9-ти (13,43%), рецидивирующий гиперпластический процесс эндометрия – у 7-ми (10,45%), эндометриоз – у 4-х (5,97%), воспалительные заболевания придатков матки – у 2-х (2,99%) пациенток, у 16-ти (23,88%) – обследованных женщин регистрировались различные сочетания данных заболеваний. Протокол ведения пациенток врачом-гинекологом в послеоперационный период (регламентирован приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012г. №572н) включал выдачу больничного листа сроком до 60-ти дней с последующим диспансерным наблюдением через три и шесть месяцев.

При анализе анамнестических данных о наличии общесоматических заболеваний у обследованных пациенток (группы наблюдения до операции 67 женщин, группа сравнения 34 женщины) обеих групп было выявлено, что большинство из них (77,23%) страдали различными хроническими

заболеваниями, причем у половины женщин (51,49%) регистрировалась сочетанная патология. Достоверных различий по анализируемым признакам между группами наблюдения и сравнения не установлено. Наиболее часто выявлялись заболевания сердечно-сосудистой системы – у 53-х (53,53%) пациенток, желудочно-кишечного тракта – у 34-х (33,66%) человек, желчевыделительной системы – у 26-ти (25,74%), реже встречались заболевания костной у 18-ти (17,82%), дыхательной у 13-ти (12,87%) и мочевыделительной систем у 9-ти (8,81%) обследуемых лиц. Все заболевания на момент обследования находились в стадии ремиссии, либо в стадии компенсации. При этом 12-ть (11,88%) женщин нуждались в дополнительных мероприятиях по санации полости рта, а 22-е (21,78%) в плановом ортопедическом лечении.

Результаты проведенного стоматологического исследования не выявили значимых различий по большинству изучаемых показателей между лицами женского пола группы сравнения и наблюдения в исходном состоянии (до оперативного лечения), которые соответствовали возрастной норме. Это отражено в указанных ниже таблицах и рисунках.

Всем пациенткам, у которых были впервые зарегистрированы воспалительные изменения в тканях пародонта, либо выявлялось обострение имеющихся, был проведен комплекс традиционных лечебных и профилактических мероприятий.

Проведенное оперативное лечение у обследуемых женщин закономерно (из-за отсутствия адаптационного периода) способствовало резкому и существенному снижению уровня плазменной концентрации эстрадиола, регистрируемой через три месяца, с дальнейшим незначительным и постепенным ее снижением к году наблюдений (рисунок 3). Подобные изменения уровня эстрадиола регистрировались и в смешанной слюне, но следует отметить, что если в плазме крови происходило его снижение к третьему месяцу наблюдений в 2 раза, то в смешанной слюне на

этом же этапе определялось более выраженное уменьшение концентрации изучаемого гормона уже в 5 раз относительно исходного уровня.

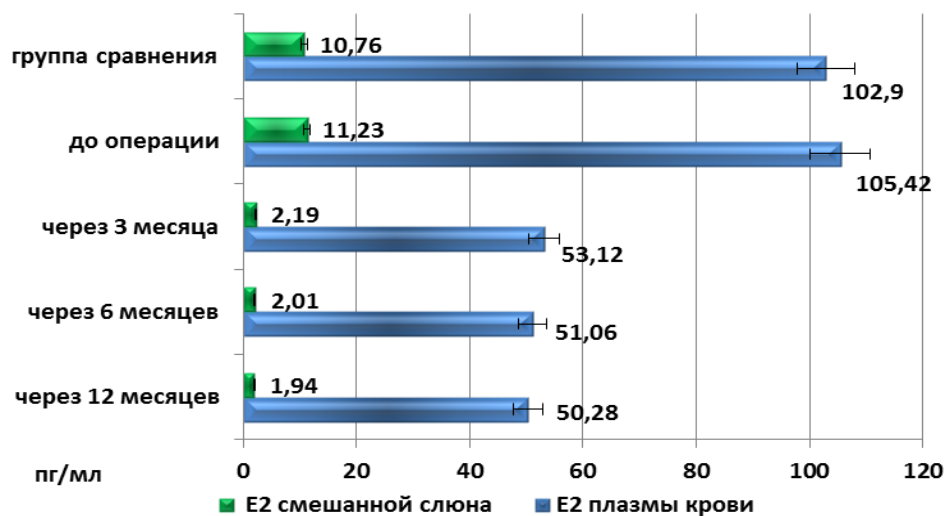


Рисунок 3. Динамика значений концентрации эстрадиола в плазме крови и смешанной слюне у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

На фоне резкого снижения плазменной концентрации эстрадиола, ожидаемо, у пациенток с хирургической менопаузой наблюдалось существенное повышение продукции гонадотропных гормонов ФСГ и ЛГ, о чем свидетельствовало увеличение их содержания в крови уже через три месяца наблюдений с последующим значимым ростом на этапах через шесть и двенадцать месяцев. Изменение концентрации прогестерона на протяжении всего исследования было незначительным (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика значений уровня стероидных и гонадотропных гормонов в плазме крови у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

Гормоны	Группа сравнения (n=34)	Группа наблюдения (n=34)			
		До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
ФСГ, мМЕ/л	4,56; 3,21-5,91	5,58; 4,16-7,01	26,93; 23,98-29,83 *	31,47; 27,54-35,4 *,**	45,56; 41,21-49,79 *,**,***

продолжение таблицы 3

ЛГ, мМЕ/л	4,84; 2,4-7,29	5,88; 3,03-8,73	19,5; 16,65-22,35 *	27,9; 25,26-30,54 *,**	37,3; 33,46-41,14 *,**,***
П, нМоль/л	0,51; 0,3-0,69	0,47; 0,23-0,71	0,4; 0,15-0,57	0,42; 0,25-0,51	0,46; 0,21-0,64

*Примечание: * - достоверность рассчитана по отношению к состоянию до операции ** - достоверность рассчитана по отношению к 3 мес., *** - достоверность рассчитана по отношению к 6 мес., $p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона.*

Оценка гигиенического состояния полости рта свидетельствовала об отсутствии значимых различий между ее уровнем у пациенток обеих групп в исходном состоянии. При этом у женщин с хирургической менопаузой на всех последующих этапах наблюдалось постепенное, но незначительное ухудшение изучаемого показателя, и только к году наблюдений оно достигало существенных различий по сравнению с исходным уровнем, по-прежнему соответствуя удовлетворительному уровню гигиены по индексу Грина-Вермиллиона (таблица 4).

В силу того, что зубной налет, а особенно его кариесогенная активность играют важную роль в развитии очагов деминерализации эмали, это послужило поводом для изучения данного показателя. Значения кариесогенности зубного налета на раннем этапе наблюдений (3 месяца) не отличались от аналогичных в исходе, при этом через шесть месяцев регистрировалась тенденция к усилению ее выраженности, а через двенадцать месяцев увеличение значений изучаемого показателя стало существенным по сравнению с предыдущими этапами (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика показателей гигиены полости рта и состояния твердых тканей зубов у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

Исследуемый показатель	Группа сравнения (n=34)	Группа наблюдения (n=34)			
		Исходное значение	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Индекс Грина – Вермиллиона баллы	0,82; 0,33-1,33	0,83; 0,67-1	0,92; 0,67- 1,33	1,17; 0,67- 1,33*	1,5; 1-1,75 *,**,***
Кариесогенность зубного налета, баллы	1; 1-3	1; 1-3	1; 1-3	2; 1-3	3; 2-3 *,**,***

*Примечание: * - достоверность рассчитана по отношению к состоянию до операции ** - достоверность рассчитана по отношению к 3 мес., *** - достоверность рассчитана по отношению к 6 мес., $p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона.*

Значения индексов КПУ и КПУ(п), отражающих интенсивность кариозного процесса и темпы его прироста, значимо не изменялись на протяжении всего периода исследований у женщин группы наблюдения и не отличались от аналогичных в группе сравнения.

Если изменения со стороны твердых тканей зубов и гигиенического состояния полости рта у женщин с хирургической менопаузой проявлялись только к концу наблюдений, то изменения в тканях пародонта регистрировались уже на ранних этапах.

Прогрессирование воспалительных явлений в мягких тканях пародонта наблюдалось уже через три месяца, что подтверждалось существенным увеличением значений индекса ПМА с **16,35**; 9,8-23,1% до **21,2**; 11,5-27,5%, (рисунок 4).

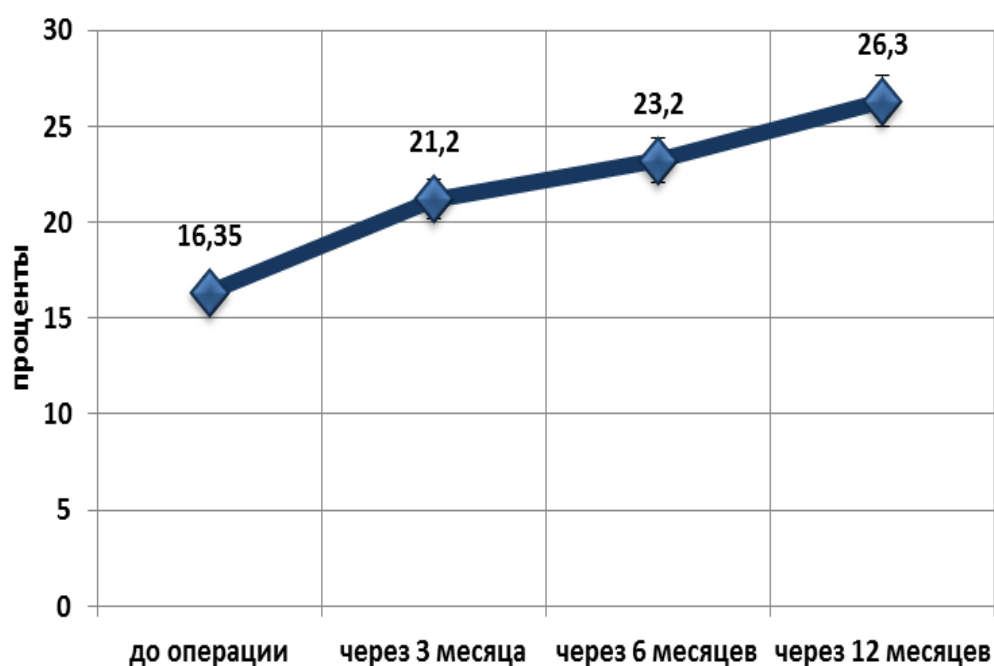


Рисунок 4. Динамика значений папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

На последующих этапах исследования распространенность воспалительного процесса в деснах продолжала увеличиваться, достигая **23,2**; 14,5-29,4% к шестому месяцу и **26,3**; 17,9-33,3% к двенадцатому. Таким образом, за один год после оперативного вмешательства у обследуемых пациенток изучаемый показатель вырос в 1,6 раза.

У женщин группы наблюдения определялось выраженное усиление кровоточивости десен, о чем свидетельствовали значения индекса Мюллемана-Коллуэла. Причем, прогрессирующее ухудшение изучаемого показателя отмечалось на протяжении всего исследования. Если до операции кровоточивость десен при зондовой пробе отсутствовала либо появлялась не раньше, чем через 30 секунд после, то уже к году исследования кровоточивость возникала или сразу после зондовой пробы, или в пределах 30 секунд (рисунок 5).

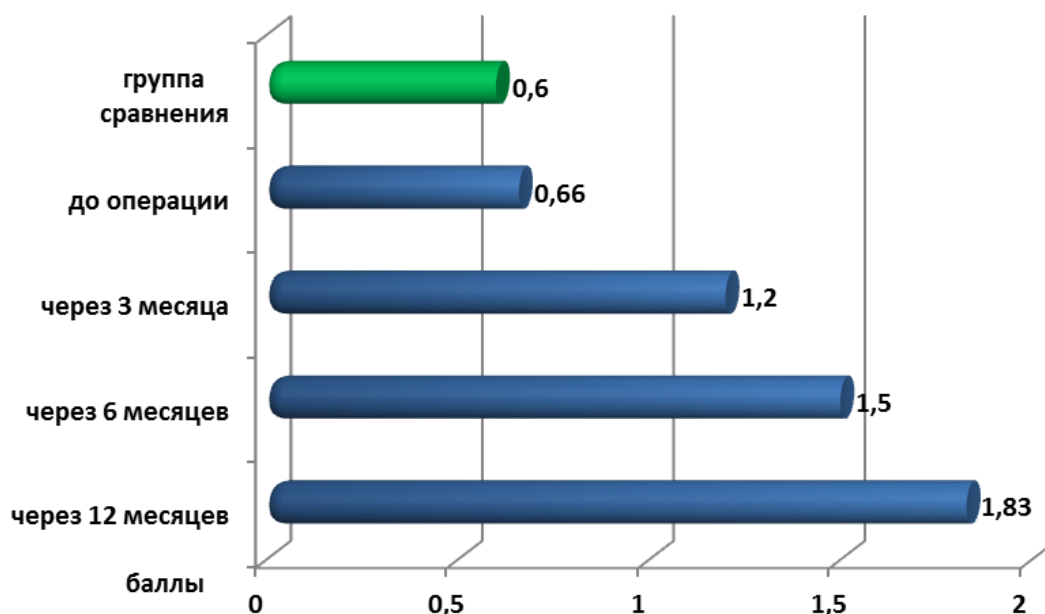


Рисунок 5. Динамика значений индекса Мюллемана-Коуэлла у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

Одновременно с выявленными патологическими изменениями со стороны тканей пародонта, регистрировалось значимое повышение интенсивности воспалительного процесса в деснах. Если в исходном состоянии после нанесения на десны раствора Люголя у большинства пациенток определялось окрашивание в светло-коричневый цвет, то через три месяца оно усиливалось до коричневого, а на этапах в шесть и двенадцать месяцев интенсивность окрашивания десен у части обследуемых женщин усиливалась до темно-коричневого цвета. При анализе количественной оценки важно отметить, что существенное увеличение значений пробы Шиллера-Писарева (в 2 раза) происходило уже на первом этапе наблюдений с постепенным его ростом на последующих (таблица 5).

В ходе клинического обследования у 19-ти пациенток определялось наличие пародонтальных карманов уже в исходном состоянии, а через шесть месяцев после хирургического вмешательства регистрировалось значимое увеличение их глубины в передних, и боковых отделах в среднем на 37,9%.

Таблица 5 – Динамика значений пробы Шиллера-Писарева у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

Исследуемый показатель	Группа сравнения (n=34)	Группа наблюдения (n=34)			
		До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Пробы Шиллера-Писарева, баллы	1; 1-1	1; 1-1	2; 2-2 *	3; 2-3 *,**	3; 3-3 *,**

*Примечание: * - достоверность рассчитана по отношению к состоянию до операции ** - достоверность рассчитана по отношению к 3 мес., *** - достоверность рассчитана по отношению к 6 мес., $p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона.*

При этом у 4-х пациенток пародонтальные карманы были выявлены впервые. К концу первого года наблюдений определялось прогрессирующее увеличение глубины пародонтальных карманов в передних, и боковых отделах в среднем на 49,5% по сравнению с предоперационным состоянием. Наблюдалось и увеличение числа женщин до 8-ми человек, у которых изменения в тканях пародонта в виде пародонтальных карманов были зарегистрированы впервые (таблица 6).

При анализе ортопантомограмм до оперативного лечения у восемнадцати пациенток (52,94%) была выявлена легкая степень тяжести генерализованного пародонтита (К 05.31 хронический пародонтит, по международной классификация болезней 10-го пересмотра), а у одной (2,94%) – средней степени тяжести, через шесть месяцев у двух пациенток (5,88%) регистрировался генерализованный пародонтит средней степени тяжести и у двадцати одной (61,76%) – легкой степени тяжести. Через один год наблюдений у четырех пациенток (11,76%) определялся

генерализованный пародонтит средней степени тяжести и у двадцати трех (67,65%) – легкой степени тяжести.

Таблица 6 – Динамика значений глубины пародонтальных карманов у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

Глубина пародонтальных карманов, мм	Группа сравнения n=34	Группа наблюдения (n=34)			
		До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Передний отдел зубного ряда верхней челюсти	2,13; 2,08-2,25	2,17; 2,08-2,29	2,33; 2,21-2,5	3,04; 2,87-3,58 *,**	3,33; 3,15-3,83 *,**,***
Передний отдел зубного ряда нижней челюсти	2,21; 2,13-2,29	2,25; 2,17-2,33	2,38; 2,25-2,58	3,08; 2,92-3,51 *,**	3,38; 3,14-3,75 *,**,***
Боковые отделы зубных рядов верхней челюсти	2,31; 2,23-2,43	2,33; 2,21-2,47	2,49; 2,36-2,69	3,22; 2,92-3,51 *,**	3,46; 3,14-3,75 *,**,***
Боковые отделы зубных рядов нижней челюсти	2,35; 2,27-2,46	2,38; 2,25-2,49	2,52; 2,38-2,69	3,25; 2,87-3,58 *,**	3,48; 3,15-3,83 *,**,***

*Примечание: * - достоверность рассчитана по отношению к состоянию до операции ** - достоверность рассчитана по отношению к 3 мес., *** - достоверность рассчитана по отношению к 6 мес., $p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона.*

Таким образом, анализ ортопантомограмм подтверждал клинические данные об увеличении количества обследованных женщин с хирургической менопаузой, у которых происходило увеличение степени тяжести уже

имеющегося пародонтита с легкой степени до средней. Также возрастало количество пациенток, у которых патологические изменения в твердых тканях пародонта возникали после оперативного лечения (рисунок 6).



Рисунок 6. Оценка нарушений структуры челюстных костей (по данным ортопантомограмм) у женщин с хирургической менопаузой

У большинства обследованных пациенток регистрировалось снижение скорости секреции смешанной слюны. В исходном состоянии изучаемый показатель находился в пределах возрастной нормы (нормальная секреция), но уже к третьему месяцу наблюдений он резко понижался (гипосекреции) с дальнейшим уже постепенным прогрессированием через шесть и двенадцать месяцев (по международной классификации болезней 10-го пересмотра K11.7 нарушения секреции слюнных желез, ксеростомия). Параллельно регистрировалось ожидаемое повышение вязкости смешанной слюны на всех этапах наблюдений, стоит отметить, что максимальная выраженность изменений изучаемых показателей наблюдалась через три месяца после проведенного оперативного лечения. При анализе результатов измерения pH смешанной слюны не определялось его существенных колебаний на этапе в

три и шесть месяцев, но через двенадцать месяцев наблюдалось значимое смещение изучаемого показателя в кислую среду (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика значений свойств смешанной слюны у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

Исследуемые показатели	Группа сравнения (n=34)	Группа наблюдения (n=34)			
		До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Скорость секреции слюны, мл/мин	0,45; 0,32-0,56	0,42; 0,3-0,54	0,24; 0,18-0,37 *	0,17; 0,12-0,28 *,**	0,12; 0,06-0,21 *,**,***
Вязкость слюны, сП	1,58; 1,02-2,14	1,66; 1,18-2,14	2,36; 1,14-2,95 *	2,59; 1,41-3,06 *,**	2,84; 1,6-3,35 *,**,***
Кислотность слюны, ед. рН	6,95; 6,66-7,29	7,08; 6,73-7,4	7,11; 6,77-7,44	6,89; 6,59-7,18 *	6,58 6,24-6,95 *,**,***

Примечание: * - достоверность рассчитана по отношению к состоянию до операции ** - достоверность рассчитана по отношению к 3 мес., *** - достоверность рассчитана по отношению к 6 мес., $p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона.

В силу того, что эпителий полости рта представляет собой функциональный барьер для микроорганизмов за счет постоянно происходящих процессов пролиферации и дифференцировки эпителиоцитов, интересными на наш взгляд, стали данные полученные при анализе состояния слизистой оболочки рта по результатам цитологического исследования. Так, уже на раннем этапе наблюдений (3 месяца) отмечалось значительное снижение значений индекса дифференцировки эпителиоцитов с постепенным, но при этом, также выраженным уменьшением значений данного показателя на полугодовом и годовом этапах (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика значений индекс дифференцировки клеток у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

В баллах

Область исследования	Группа сравнения (n=34)	Группа наблюдения (n=34)			
		До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Десневые сосочки переднего отдела верхней челюсти	515; 499-541	512; 484-521	479; 464-484 *	464; 450-475 *,**	453; 439-462 *,**,***
Десневые сосочки переднего отдела нижней челюсти	518; 496-537	514; 489-527	476; 461-487 *	461; 446-480 *,**	451; 437-466 *,**,***
Десневые сосочки боковых отделов верхней челюсти	521; 504-534	517; 491-531	481; 468-489 *	466; 447-477 *,**	454; 435-465 *,**,***
Десневые сосочки боковых отделов нижней челюсти	523; 511-546	519; 492-535	482; 473-492 *	465; 448-479 *,**	454; 440-468 *,**,***

*Примечание: * - достоверность рассчитана по отношению к состоянию до операции ** - достоверность рассчитана по отношению к 3 мес., *** - достоверность рассчитана по отношению к 6 мес., $p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона.*

Одновременно регистрировалось существенное снижение значений индекса кератинизации во всех изучаемых участках слизистой оболочки рта на протяжении всего периода наблюдений, но более выраженное через три месяца по сравнению с исходным состоянием (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика значений индекса кератинизации у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

В процентах

Область исследования	Группа сравнения (n=34)	Группа наблюдения (n=34)			
		До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Десневые сосочки переднего отдела верхней челюсти	75; 68-86	73; 68-83	61; 56-68 *	53; 49-63 *,**	46; 42-51 *,**,***
Десневые сосочки переднего отдела нижней челюсти	77; 64-83	75; 66-79	64; 58-71 *	56; 48-64 *,**	49; 41-50 *,**,***
Десневые сосочки боковых отделов верхней челюсти	82; 71-87	79; 72-88	65; 59-73 *	56; 48-62 *,**	50; 44-52 *,**,***
Десневые сосочки боковых отделов нижней челюсти	79; 67-84	76; 63-80	65; 57-71 *	57; 46-63 *,**	51; 40-51 *,**,***

*Примечание: * - достоверность рассчитана по отношению к состоянию до операции ** - достоверность рассчитана по отношению к 3 мес., *** - достоверность рассчитана по отношению к 6 мес., $p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона.*

Анализ реакции адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами слизистой оболочки в области десневых сосочков свидетельствовал об ослаблении защитной и регенераторной способности эпителия, на фоне выраженной гипоэстрогении. Изучаемый показатель значимо снижался на всех этапах наблюдения с более выраженной динамикой через три месяца как в области боковых, так и передних отделах зубных рядов (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика значений реакции адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

В процентах

Область исследования	Группа сравнения (n=34)	Группа наблюдения (n=34)			
		До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Десневые сосочки переднего отдела верхней челюсти	60; 53-65	60; 48-67	47; 41-55 *	40; 31-44 *,**	34; 26-39 *,**,***
Десневые сосочки переднего отдела нижней челюсти	62; 48-69	61; 47-69	48; 42-54 *	40; 34-45 *,**	33; 27-38 *,**,***
Десневые сосочки боковых отделов верхней челюсти	64; 51-68	61; 52-70	47; 42-55 *	39; 32-43 *,**	33; 27-38 *,**,***
Десневые сосочки боковых отделов нижней челюсти	65; 50-71	63; 53-70	49; 41-58 *	42; 34-45 *,**	35; 29-41 *,**,***

*Примечание: * - достоверность рассчитана по отношению к состоянию до операции ** - достоверность рассчитана по отношению к 3 мес., *** - достоверность рассчитана по отношению к 6 мес., $p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона.*

Если до оперативного лечения в исследуемых областях преобладали эпителиоциты четвертой категории, адсорбировавшие свыше 50 различных видов микроорганизмов, то уже на раннем этапе наблюдений количество фиксированных микроорганизмов резко снижалось. В исследуемых мазках, выявлялись преимущественно эпителиоциты третьей категории способные адсорбировать от 26 до 50 микроорганизмов и меньшее количество эпителиоцитов второй категории (адсорбционная способность от 10 до 25), (рисунок 7).

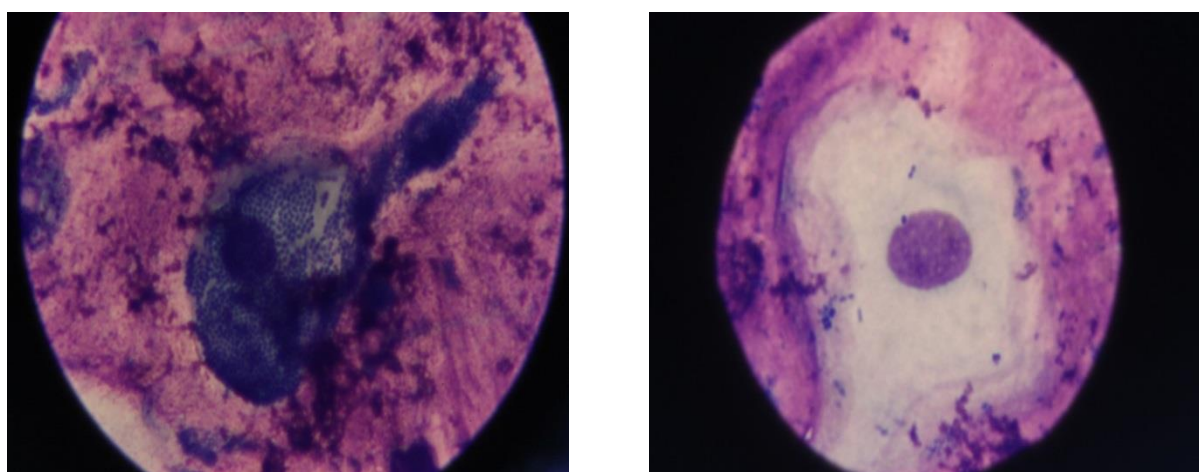


Рисунок 7. Цитологическая картина эпителия со слизистой оболочки десневого сосочка переднего отдела у женщин до оперативного лечения (слева). В поле зрения эпителиоцит IV категории (положительная РАМ). И на фоне дефицита эстрогенов (справа). В поле зрения эпителиоцит II категории (отрицательная РАМ) окраска по Романовскому-Гимзе

На фоне резкого дефицита эстрогенов регистрировались негативные изменения в микроциркуляторном русле слизистой оболочки рта. Анализ значений показателя перфузии, полученных при помощи доплерографического исследования, свидетельствовал о существенном ухудшении гемодинамических параметров тканевого кровотока сосудов в области десневых сосочков у пациенток с хирургической менопаузой на всех этапах наблюдений, но наибольшая выраженность этих изменений

регистрировалась через три месяца. Причем, более ярко снижение кровенаполнения выявлялось в области десневых сосочков между премолярами верхней и нижней челюсти (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика значений показателя перфузии слизистой оболочки полости рта (пф. е.) у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

Область исследования	Группа сравнения (n=34)	Группа наблюдения (n=34)			
		До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Десневые сосочки между центральным и латеральным резцом верхней челюсти	29,42; 25,52- 34,76	28,46; 24,13- 32,43	22,09; 18,38- 27,14 *	20,22; 16,83- 23,34 *,**	18,87; 15,11- 24,34 *,**,***
Десневые сосочки между центральным и латеральным резцом нижней челюсти	29,75; 26,07- 33,67	28,17; 25,43- 33,48	22,28; 17,88- 25,92 *	20,67; 16,21- 24,04 *,**	19,71; 15,91- 23,55 *,**,***
Десневые сосочки между первым и вторым премоляром верхней челюсти	29,69; 25,71- 33,41	29,48; 23,78- 31,49	21,13; 18,35- 25,42 *	18,22; 15,52- 22,94- *,**	16,78; 13,06- 21,82 *,**,***

продолжение таблицы 11

Десневые сосочки между первым и вторым премоляром нижней челюсти	29,53;	29,07;	21,71;	18,84;	16,23;
	27,82-	26,83-	17,94-	15,74-	13,85-
	33,76	34,43	26,14	23,34	21,63
			*	*,**	*,**,***
Вершина альвеолярного бугра верхней челюсти	22,12;	21,38;	18,09;	16,74;	16,02;
	18,17-	17,79-	15,93-	14,75-	14,03-
	24,52	25,28	21,17	20,88	20,91
			*	*,**	*,**,***
Середина слизистого бугорка в ретромолярной области	27,38;	26,66;	22,6;	17,77;	16,82;
	22,82-	23,19-	19,69-	15,44-	14,81-
	31,72	30,17	26,43	21,31	19,34
			*	*,**	*,**,***

*Примечание: * - достоверность рассчитана по отношению к состоянию до операции ** - достоверность рассчитана по отношению к 3 мес., *** - достоверность рассчитана по отношению к 6 мес., $p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона.*

В ходе лабораторного исследования микробного пейзажа в участке десневых сосочков производили выделение и идентификацию микроорганизмов. В результате микробиологического исследования были выявлены различные представители микроорганизмов (рисунок 8).

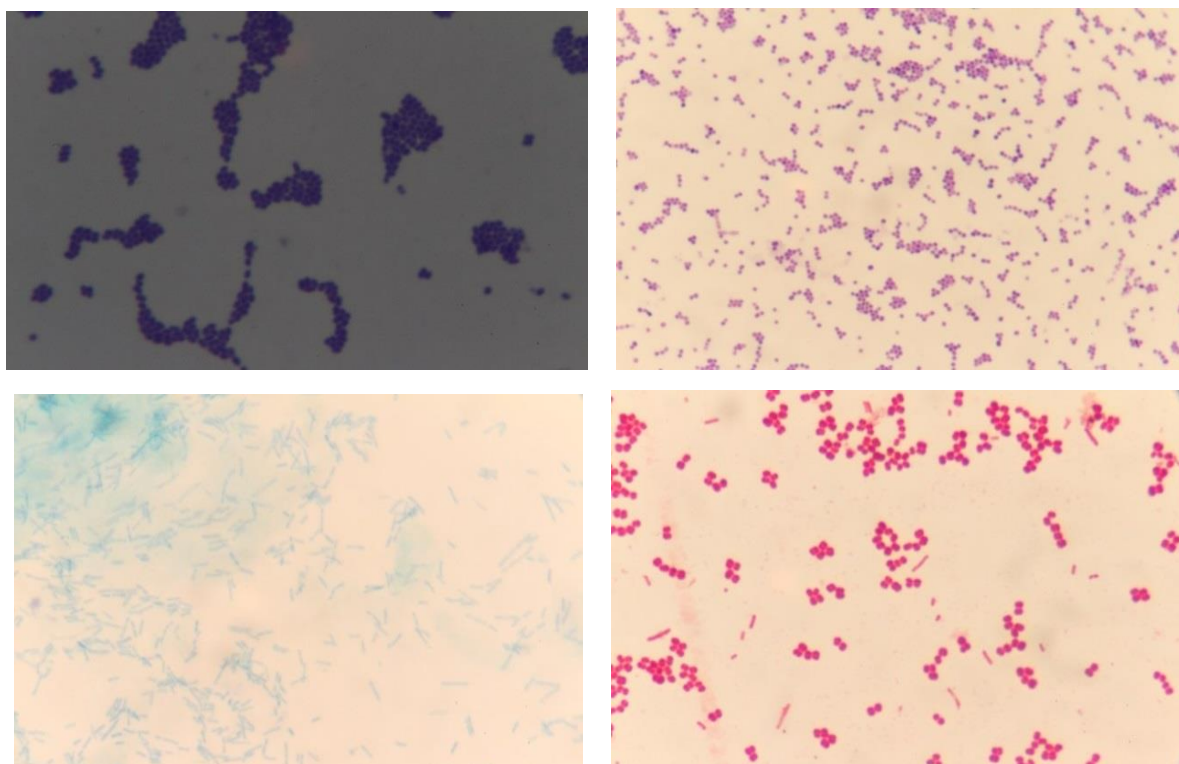


Рисунок 8. представители микрофлоры полости рта (сверху слева – стрептококки, справа – стафилококки, снизу слева – лактобактерии, справа – нейссерии), окраска – метиленовым-синим

В последующем микроорганизмы были сгруппированы в четыре ассоциации (таблица 12).

Таблица 12 – Таксономическая характеристика микробного пейзажа в участке десневых сосочков у женщин с хирургической менопаузой

Микробные ассоциации	Родовой состав выделенных микроорганизмов
Гр(+) кокки	Streptococcus
	Staphylococcus
Гр(-) кокки	Neisseria
Гр(+) палочки	Lactobacillus
Гр(-) палочки	Candida

По числу полученных изолированных колоний, определяли количественную и качественную обсемененность биосубстрата пародонтальных карманов (в направлении ухудшение/улучшение), которую выражали через десятичный логарифм величины выросших колоний КОЕ (например, *Staphylococcus epidermidis* 10^6 после преобразования будет равен 6).

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о нарушении сложившегося состояния динамического равновесия микробного пейзажа в участке десневых сосочков, при котором происходило количественное изменение выделенных условно-патогенных микроорганизмов.

В частности, при детальном анализе микробиологического спектра биотопа в участке десневых сосочков установлено, существенное увеличение титров отдельных микроорганизмов уже на ранних этапах, и возрастание общего количества большинства имеющихся штаммов к двенадцатому и шестому месяцу наблюдений (таблица 13).

Таблица 13 – Динамика изменений количественного и качественного состояния микробного пейзажа в участке десневых сосочков у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

Микроорганизмы	Группа сравнения (n=34)	Группа наблюдения (n=34)			
		До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Str. Haemolyticus- α	4,8; 4,3-5,4	4,9; 4,2-5,6	5,5; 4,8-5,9 *	6,4; 5,8-7,0 *,**	6,9; 6,3-7,4 *,**,***
Str. Haemolyticus- β	5,0; 4,7-5,8	5,2; 4,6-5,9	5,7; 5,1-6,4 *	6,4; 5,6-6,9 *,**	7,0; 6,2-7,2 *,**,***

продолжение таблицы 13

Str. Viridans	5,6; 4,9-6,1	5,6; 4,8-6,0	5,9; 4,9-6,1	6,2; 5,2-6,5 *	6,7; 6,1-7,2 *,**,***
Str. Mitis	5,3; 4,9-5,9	5,3; 4,7-6,1	5,9; 5,3-6,5 *	6,3; 5,8-6,9 *,**	6,8; 6,3-7,3 *,**,***
Str. spp.	4,9; 4,4-5,6	5,1; 4,4-5,6	5,6; 5,2-6,1 *	6,4; 5,9-6,7 *,**	6,9; 6,4-7,3 *,**,***
St. epidermidis	5,7; 5,2-6,3	5,9; 4,9-6,2	6,1; 5,3-6,4	6,3; 5,4-6,6 *	6,8; 6,1-7,3 *,**,***
St. spp.	5,1; 4,6-5,5	5,2; 4,6-5,6	5,8; 5,4-6,6 *	6,5; 5,8-6,9 *,**	7,1; 6,5-7,5 *,**,***
Lactobacillus spp.	5,4; 4,9-5,8	5,5; 4,8-5,8	5,5; 4,7-5,9	5,6; 5,0-5,9	6,1; 5,7-6,7 *,**,***
Neisseria spp.	5,4; 4,9-5,7	5,5; 4,7-5,8	5,6; 4,7-5,9	5,6; 4,9-6,0	5,7; 5,1-6,1
Candida spp.	2,8; 2,4-3,1	2,8; 2,5-3,1	3,0; 2,7-3,2	3,3; 2,8-3,3 *	4,4; 3,9-4,8 *,**,***

Примечание: * - достоверность рассчитана по отношению к состоянию до операции ** - достоверность рассчитана по отношению к 3 мес., *** - достоверность рассчитана по отношению к 6 мес., $p \leq 0,05$, критерий Вилкоксона.

Таким образом, проанализировав полученные данные можно заключить, что после проведенного оперативного лечения на фоне резко возникшего эстрогенового дефицита (плазма крови, смешанная слюна), при котором выявлялось повышение уровня гонадотропных гормонов, суммарно формировалась отрицательная динамика изменений параметров характеризующих состояние стоматологического статуса. Следует отметить, что большинство показателей, за исключением отдельных, претерпевали изменения уже на первых этапах обследования.

Так существенное ухудшение гигиены полости рта регистрировалось на поздних сроках наблюдений в отличие от изменений в тканях пародонта, яркая манифестация которых выявлялась уже на ранних этапах. Снижение скорости секреции смешанной слюны и повышение ее вязкости регистрировалось уже через три месяца падение кислотности через год. Ослабление защитной и регенераторной способности эпителия слизистой оболочки и снижение адсорбционной способности микроорганизмов эпителиоцитами слизистой оболочки полости рта, существенно ухудшение кровенаполнение сосудов пародонта, а так же нарушение состояние сложившегося динамического равновесия, выделенных условно-патогенных микроорганизмов было выявлено уже на первом этапе исследований.

Однако, на наш взгляд, понимание силы взаимосвязи между ухудшением состоянием зубочелюстной системы и резко возникающим эстрогеновым дефицитом, является необходимым для расширения спектра диагностических критериев, улучшения профилактики и лечения негативных изменений.

ГЛАВА 4

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА С УРОВНЕМ ЭСТРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН В РАННИЙ ПЕРИОД ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА)

С целью выявления наиболее высокой вероятности взаимосвязи между изменениями клинико-лабораторных показателей стоматологического статуса у женщин в ранние сроки менопаузы, индуцированной хирургическим путем, и уровнем эстрогенов в плазме крови и смешанной слюне был проведен корреляционный анализ исследуемых параметров.

При анализе динамики корреляционных взаимосвязей нами учитывались только значения коэффициента корреляции (r) выше 0,3, т.е. средняя (от 0,5 до 0,7) и высокая (от 0,7 до 0,9) корреляция.

Так же учитывалось направление связи, которое определялось прямым или обратным соотношением значений двух переменных: если возрастанию значений одной переменной соответствовало возрастание значений другой переменной, то взаимосвязь называлась прямой (положительной); если возрастанию значений одной переменной соответствовало убывание значений другой переменной, то взаимосвязь являлась обратной (отрицательной). Показателем направления связи являлся знак коэффициента корреляции.

Так, анализ полученных данных показал, что взаимоотношение распространенности воспалительного процесса в деснах по индексу ПМА и уровня эстрадиола в плазме крови ($r = -0,541$; $p < 0,001$) и смешанной слюне ($r = -0,652$; $p < 0,001$), характеризовалось средней обратной корреляционной связью (рисунок 9,10).

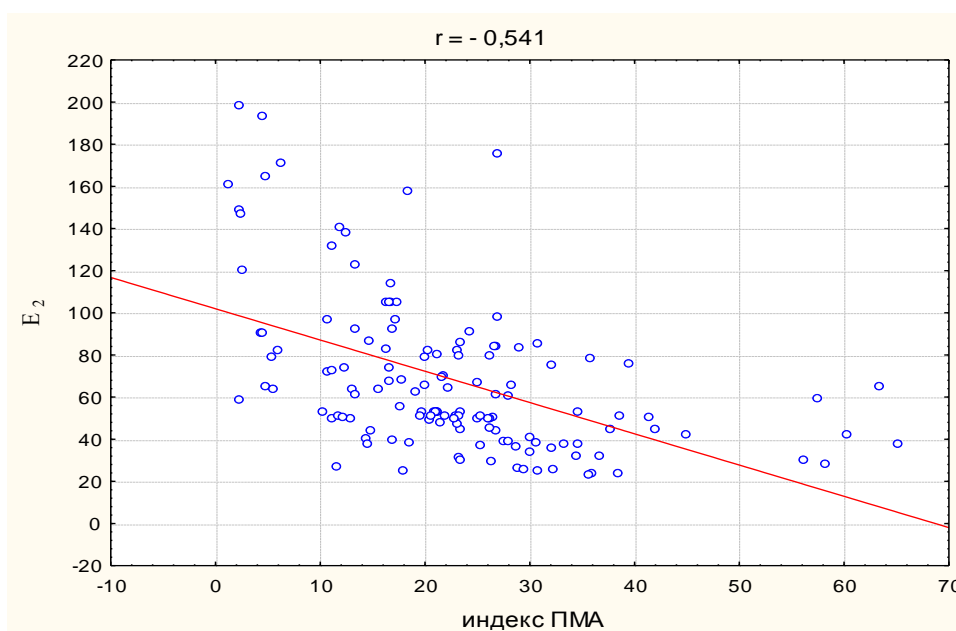


Рисунок 9. Распределение значений индекса ПМА в зависимости от уровня эстрадиола (E_2) в плазме крови

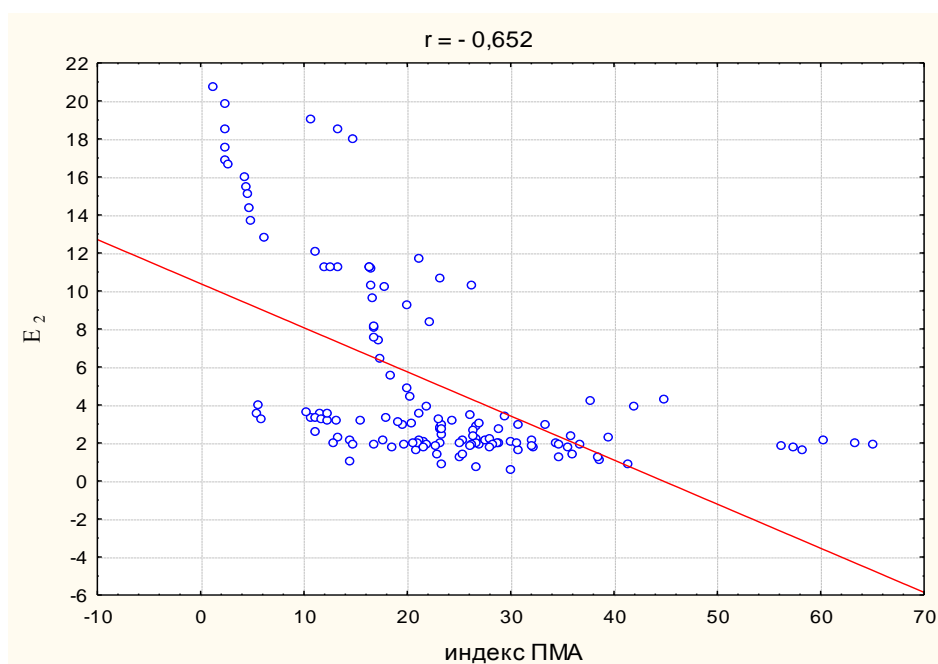


Рисунок 10. Распределение значений индекса ПМА в зависимости от уровня эстрадиола (E_2) в смешанной слюне

Убедительным подтверждением взаимосвязи воспалительных изменений в тканях пародонта с резким дефицитом уровня эстрадиола являлись, выявляемые обратные корреляционные зависимости средней силы между значениями индекса кровоточивости десен, и концентрацией

эстрадиола в плазме крови ($r = -0,592$; $p < 0,001$) и смешанной слюне ($r = -0,671$; $p < 0,001$), (рисунок 11, 12).

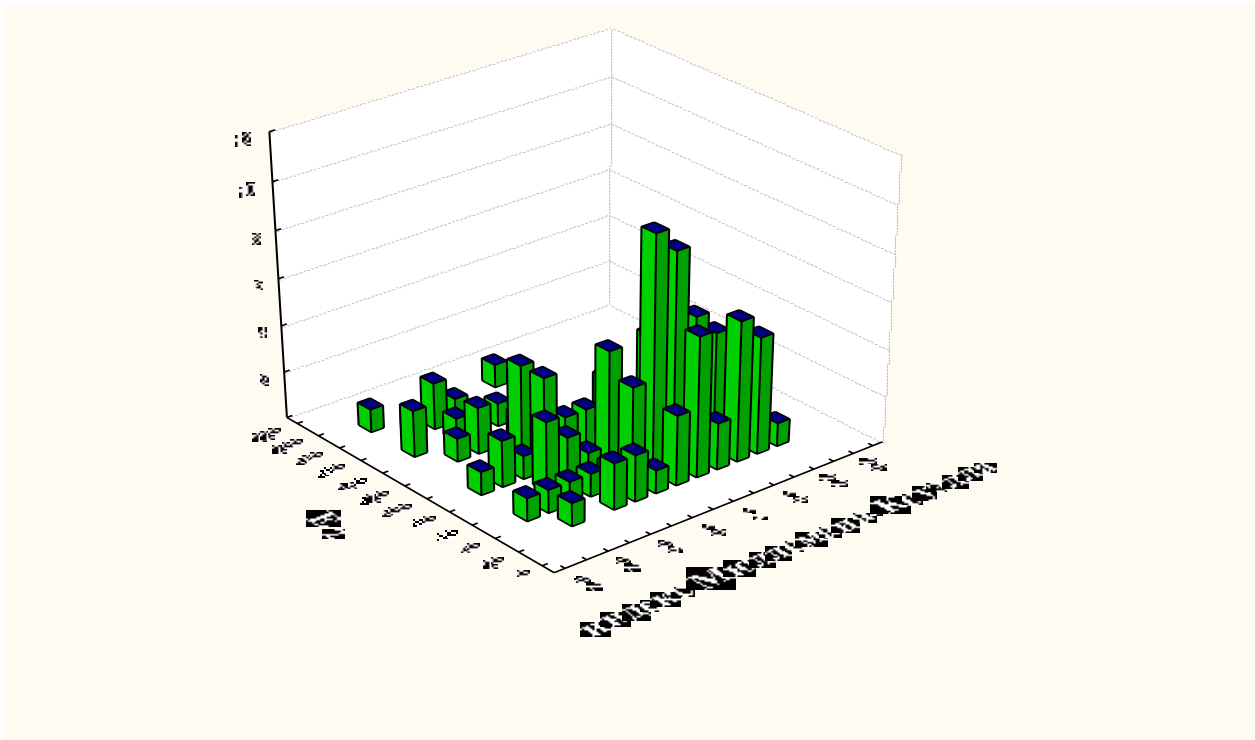


Рисунок 11. Распределение значений индекса Мюллемана-Коуэлла в зависимости от уровня эстрадиола (E_2) в плазме крови

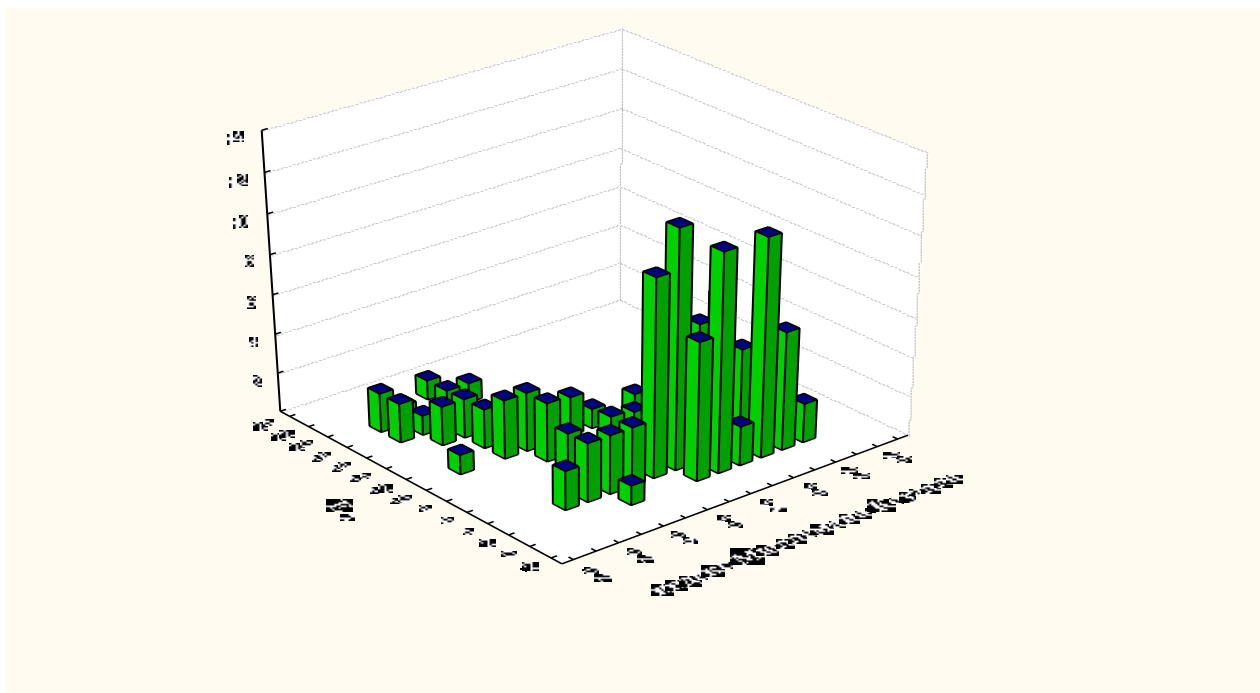


Рисунок 12. Распределение значений индекса Мюллемана-Коуэлла в зависимости от уровня эстрадиола (E_2) в смешанной слюне

Аналогичные корреляционные взаимосвязи оказались характерными и для показателя интенсивности воспалительного процесса в деснах по пробе Шиллера-Писарева с уровнем эстрадиола в плазме крови ($r = -0,512$; $p < 0,001$), смешанной слюне ($r = -0,649$; $p < 0,001$).

В отличие от вышеописанных изменений характер корреляционных зависимостей между значениями индекса дифференцировки эпителиоцитов и исследуемым уровнем эстрадиола (плазма крови, смешанная слюна) определялся прямым направлением связи. Коэффициент корреляции с уровнем эстрадиола в плазме крови и показателем дифференцировки эпителиоцитов десневых сосочков переднего отдела верхней челюсти ($r = 0,392$; $p < 0,001$), нижней ($r = 0,384$; $p < 0,001$) и боковых отделов верхней ($r = 0,387$; $p < 0,001$), нижней челюсти ($r = 0,374$; $p < 0,001$). Более высокая корреляция определялась между указанными показателями и уровнем эстрадиола в смешанной слюне, а именно со значениями в области десневых сосочков переднего отдела верхней челюсти ($r = 0,423$; $p < 0,001$), нижней ($r = 0,418$; $p < 0,001$), боковых отделов верхней ($r = 0,412$; $p < 0,001$), нижней челюсти ($r = 0,434$; $p < 0,001$).

Существование взаимосвязей между значениями индекса кератинизации и уровнем эстрадиола подтверждалось наличием корреляционных связей между анализируемыми показателями во всех исследуемых участках (таблица 14).

Таблица 14 – Значение коэффициента корреляции между индексом кератинизации и уровнем эстрогенов в плазме крови и смешанной слюне

Область исследования	Уровень E₂ в плазме крови	Уровень E₂ в смешанной слюне
Десневые сосочки переднего отдела верхней челюсти	0,429; $p < 0,001$	0,432; $p < 0,001$

продолжение таблицы 14

Десневые сосочки переднего отдела нижней челюсти	0,417; p < 0,001	0,421; p < 0,001
Десневые сосочки боковых отделов верхней челюсти	0,419; p < 0,001	0,422; p < 0,001
Десневые сосочки боковых отделов нижней челюсти	0,412; p < 0,001	0,427; p < 0,001

Одновременно была выявлена взаимосвязь между показателем реакции адсорбции микроорганизмов и концентрацией эстрадиола, причем показатель РАМ имел практически равные значения коэффициента корреляции, с плазмой крови, и смешанной слюной (таблица 15).

Таблица 15 – Значение коэффициента корреляции между показателем РАМ и уровнем эстрогенов в плазме крови и смешанной слюне

Область исследования	Уровень E₂ в плазме крови	Уровень E₂ в смешанной слюне
Десневые сосочки переднего отдела верхней челюсти	0,392; p < 0,001	0,397; p < 0,001
Десневые сосочки переднего отдела нижней челюсти	0,367; p < 0,001	0,372; p < 0,001
Десневые сосочки боковых отделов верхней челюсти	0,383; p < 0,001	0,385; p < 0,001
Десневые сосочки боковых отделов нижней челюсти	0,372; p < 0,001	0,376; p < 0,001

При изучении корреляционных зависимостей выявлены достаточно стабильные связи положительного направления между изменением уровня эстрадиола и показателем перфузии во всех исследуемых точках (таблица 16).

Таблица 16 – Значение коэффициента корреляции между показателями перфузии слизистой оболочки полости рта и уровнем эстрогенов в плазме крови и смешанной слюне

Исследуемый показатель	Уровень E₂ в плазме крови	Уровень E₂ в смешанной слюне
Десневые сосочки между центральным и латеральным резцом верхней челюсти	0,511; p < 0,001	0,536; p < 0,001
Десневые сосочки между центральным и латеральным резцом нижней челюсти	0,508; p < 0,001	0,529; p < 0,001
Десневые сосочки между первым и вторым премоляром верхней челюсти	0,505; p < 0,001	0,517; p < 0,001
Десневые сосочки между первым и вторым премоляром нижней челюсти	0,513; p < 0,001	0,524; p < 0,001
Вершина альвеолярного бугра верхней челюсти	0,517; p < 0,001	0,521; p < 0,001
Середина слизистого бугорка в ретромолярной области	0,502; p < 0,001	0,514; p < 0,001

Проведенный корреляционный анализ, между снижением скорости секреции смешанной слюны и уровнем эстрадиола позволил констатировать наличие, между вышеописанными показателями, корреляций положительного направления средней ($r = 0,623$; $p < 0,001$ плазма крови) и высокой силы ($r = 0,729$; $p < 0,001$ смешанная слюна), (рисунок 13, 14). Коэффициент корреляции, отражающий взаимосвязь вязкости смешанной слюны и эстрадиола составил $r = -0,423$; $p < 0,001$ для плазмы крови, $r = -0,439$; $p < 0,001$ смешанной слюны.

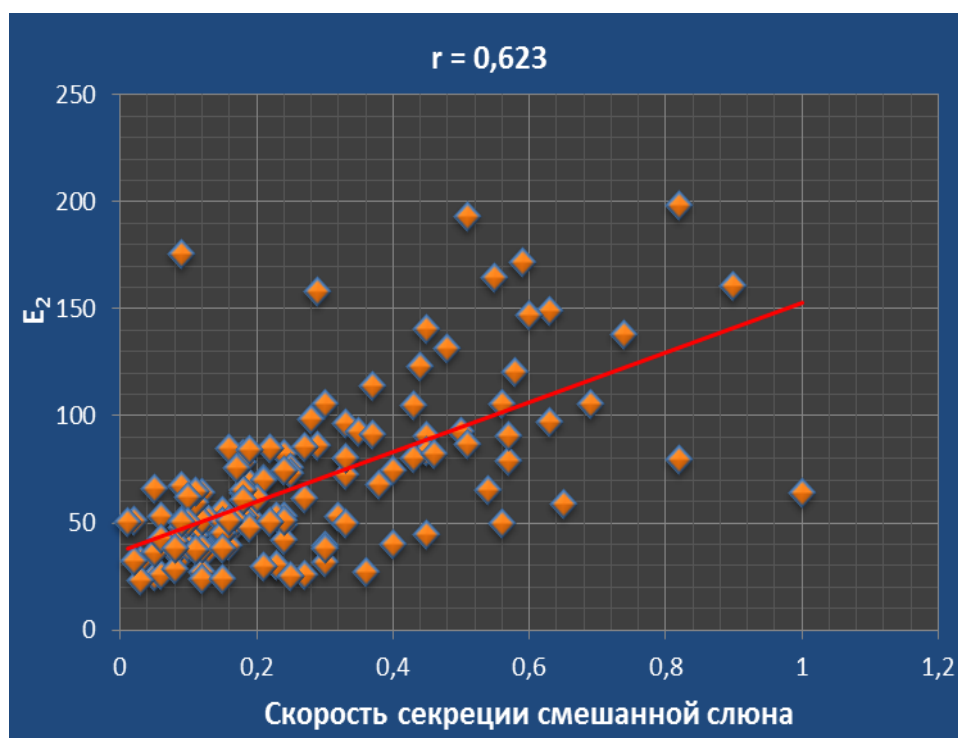


Рисунок 13. Распределение значений скорости секреции смешанной слюны в зависимости от уровня эстрадиола (E_2) в плазме крови

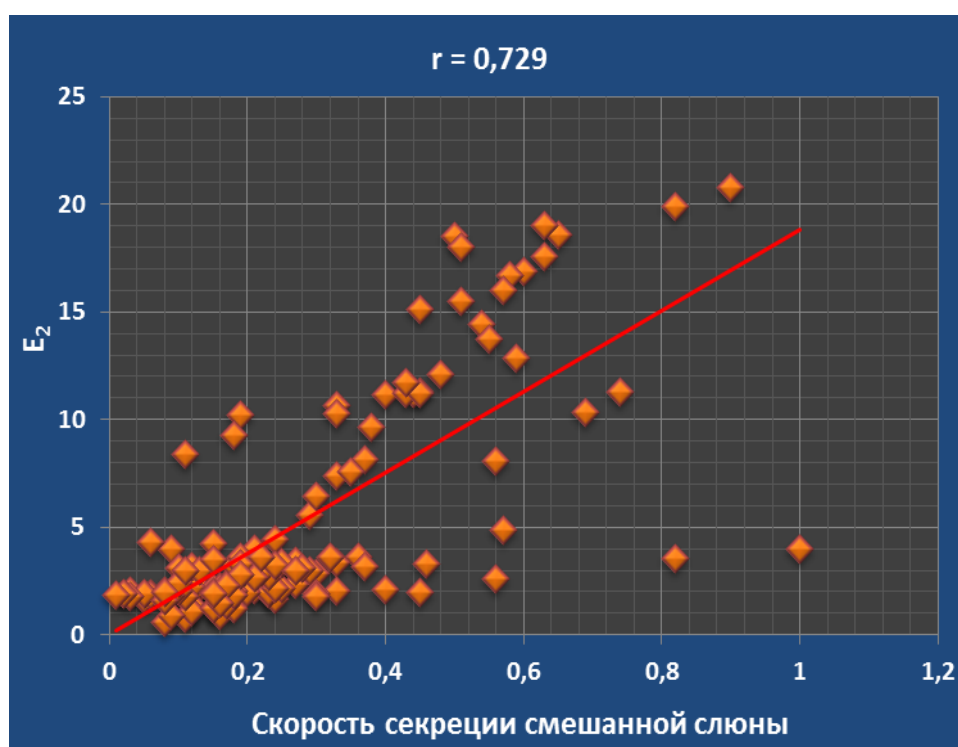


Рисунок 14. Распределение значений скорости секреции смешанной слюны в зависимости от уровня эстрадиола (E_2) в смешанной слюне

Итак, результаты проведенного статистического анализа показали, что при изменении концентрации эстрадиола (плазма крови, смешанная слюна) параллельно происходило изменение и других показателей стоматологического статуса.

Вышеописанных изменений в зависимости от исследуемого показателя носила различную направленность как отрицательную для клинических индексов, характеризующих состояние тканей пародонта, а также вязкости смешанной слюны, так и положительную для показателей перфузии десневых сосочков, индекса дифференцировки, кератинизации эпителиоцитов, показателя РАМ и скорости секреции смешанной слюны.

Стоит отметить, что все исследуемые стоматологические показатели имели наиболее высокие значения коэффициента корреляции с уровнем эстрадиола в смешанной слюне, в сравнении с аналогичными показателями в плазме крови, причем более выраженные различия коэффициента корреляции были выявлены у клинических индексов.

Так же обращает на себя внимание тот факт, что максимальная корреляция, среди анализируемых клинических индексов, была установлена между уровнем эстрадиола в смешанной слюне и повышением значений индекса кровоточивости десен по Мюллеману-Коуэллу, а также индексом ПМА. Из лабораторных показателей самая высокая сила связи была зарегистрирована между снижением скорости секреции смешанной слюны, показателями перфузии в тканях пародонта по отношению к уровню эстрадиола в смешанной слюне, что свидетельствовало о высокой вероятности взаимосвязи исследуемых параметров.

Вышеописанные данные позволяют судить не только о патогенетической природе выявленных взаимосвязей, но также показывают наиболее значимые и информативные в диагностическом плане показатели (индексы ПМА, Мюллемана-Коуэлла, скорость секреции смешанной слюны,

показатели перфузии тканей пародонта), позволяющие проводить раннюю диагностику возникающих изменений.

Таким образом, адекватными мероприятиями, с точки зрения проведенного корреляционного анализа, являются разработка комплекса первоочередных мероприятий направленных на профилактику и лечение патологических изменений с максимально тесной корреляционной взаимосвязью с регистрирующимся снижением уровня эстрадиола.

ГЛАВА 5

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ЭСТРОГЕНОТЕРАПИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ЖЕНЩИН В РАННИЙ ПЕРИОД
ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ**

Как следует из проведенных нами клинико-лабораторных методов исследования стоматологического статуса у женщин в ранний период хирургической менопаузы, а точнее уже через три месяца после ее наступления, регистрировалось резкое ухудшение основных его показателей и, в первую очередь, характеризующих ткани пародонта.

Части пациенток, а точнее 33-ем из общего числа женщин с хирургической менопаузой, у которых через три месяца после оперативного вмешательства регистрировалось значительное ухудшение состояния тканей пародонта стандартный комплекс лечебно-профилактических мероприятий был дополнен локальной эстрогенотерапией в виде фонофореза с 0,1% кремом эстриола (овестин) фирмы АО Органон Осс (Голландия), после одобрения врача-гинеколога. Результаты лечения пациенток оценивались через один месяц после проведения последней манипуляции.

В исходном состоянии обследованных женщин в связи с проведенным оперативным вмешательством наблюдалось резкое снижение концентрации 17 β -эстрадиола в плазме крови до **53,17; 39,71-66,32** пг/мл и еще более выраженное в смешанной слюне до **2,17; 1.96-2,72** пг/мл. Курс проведенного лечения, как и следовало ожидать, существенно не повлиял на указанные показатели.

Однако, проведенное местное лечение положительным образом повлияло на ряд стоматологических показателей, в частности на гигиеническое состояние полости рта, что проявлялось значимым

уменьшением значений индекса Грина-Вермиллиона. Так, если до лечения его значения (**0,92**; 0,67-1,33 баллов) соответствовали удовлетворительному уровню, то спустя месяц они (**0,5**; 0,33-0,83 баллов) характеризовали гигиеническое состояние рта пациенток как хорошее.

Согласно результатам проведенных исследований, у женщин после лечения улучшались показатели, характеризующие состояние тканей пародонта. В частности наблюдалось существенное уменьшение значений индекса ПМА, однако как до лечения, так и через один месяц после они соответствовали легкой степени распространенности воспалительного процесса в деснах (рисунок 15).

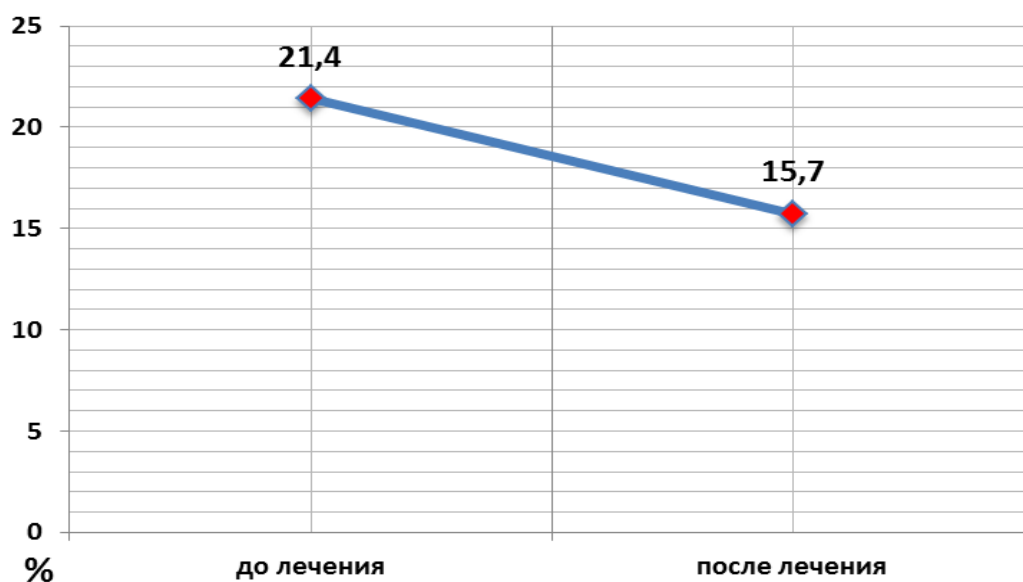


Рисунок 15 – Влияние комплексного лечения на динамику значений папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

Эффективность выбранной схемы консервативного стоматологического лечения подтверждали данные, полученные при анализе значений индекса кровоточивости десен по Мюллеману-Коуэллу, который существенно уменьшался у большинства обследованных женщин (14 пациенток) через один месяц, что подтверждалось следующими данными: у

9-ти из них кровоточивость десен при зондовой пробе не определялась, у 5-ти появлялась не раньше, чем через 30 секунд после зондирования (рисунок 16).

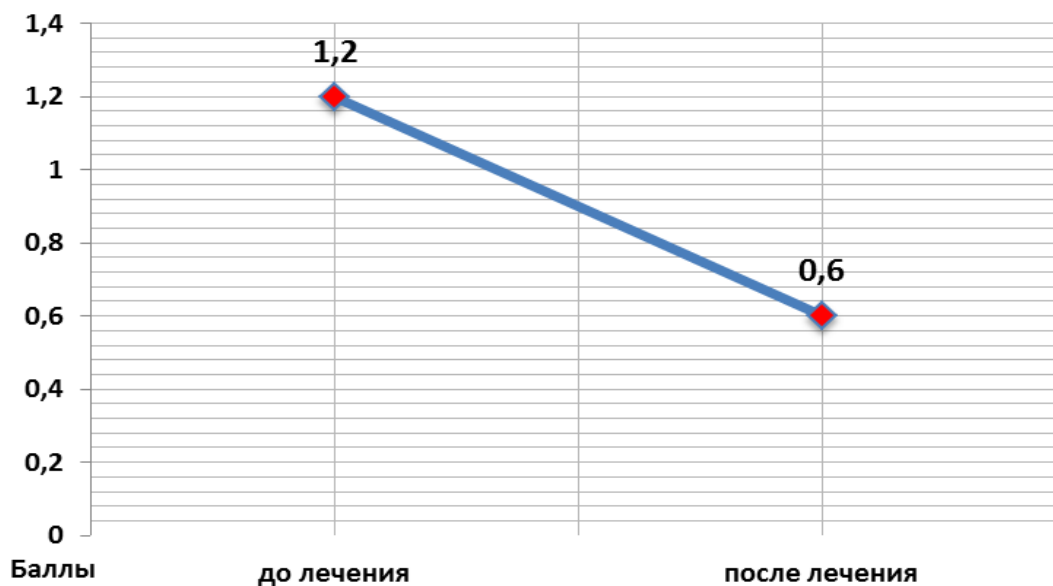


Рисунок 16 – Влияние комплексного лечения на динамику значений индекса Мюллемана-Коуэлла у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

Также из результатов исследования следует, что у обследуемого контингента женщин после лечения регистрировалось значимое снижение интенсивности воспалительного процесса в деснах. Если до лечения характер окрашивания десен при нанесении раствора Люголя был преимущественно коричневый (2; 2-2 балла), то после лечения интенсивность окрашивания приобретала преимущественно светло-коричневый, соломенный цвет (1; 1-1 балла).

Ввиду более глубокого проникновения эстрогенов за счет фонофореза в подлежащие ткани пародонта они благоприятным образом оказывали влияние и на функциональное состояние мелких слюнных желез, что способствовало увеличению скорости секреции смешанной слюны с параллельным понижением ее вязкости (таблица 17).

Таблица 17 – Влияние комплексного лечения на показатели смешанной слюны у женщин с хирургической менопаузой, n=33, (Md, Q1-Q3)

Показатель	До лечения	После лечения
Скорость секреции слюны, мл/мин	0,25 0,2-0,38	0,39 0,27-0,51; $p \leq 0,05$
Вязкость слюны, сП	2,34 1,12-2,89	1,71 1,31-2,26; $p \leq 0,05$
Кислотность слюны, ед. рН	7,12 6,79-7,42	7,09 6,76-7,45; $p > 0,05$

Примечание: достоверность рассчитана по отношению к исходным значениям (до лечения), критерий Вилкоксона.

Весьма интересными, на наш взгляд, были результаты цитологического исследования, свидетельствовавшие о существенном увеличении показателя дифференцировки эпителиоцитов в области десневых сосочков, как в передних, так и боковых отделах зубных рядов через месяц наблюдений (таблица 18).

Таблица 18 – Влияние комплексного лечения на динамику значений индекса дифференцировки клеток у женщин с хирургической менопаузой, n=33, (Md, Q1-Q3)

В баллах

Область исследования	До лечения	После лечения
Десневые сосочки переднего отдела верхней челюсти	477; 461-486	497; 469-513; $p \leq 0,05$
Десневые сосочки переднего отдела нижней челюсти	479; 456-491	498; 471-515; $p \leq 0,05$

продолжение таблицы 18

Десневые сосочки боковых отделов верхней челюсти	484; 473-501	503; 475-518; $p \leq 0,05$
Десневые сосочки боковых отделов нижней челюсти	483; 467-501	505; 476-514; $p \leq 0,05$

Примечание: достоверность рассчитана по отношению к исходным значениям (до лечения), критерий Вилкоксона.

Одновременно регистрировалось выраженное увеличение значений индекса кератинизации после проведенного лечения. Одной из возможных факторов положительных изменений, выявленных при цитологическом исследовании, мог быть пролонгированный кумулятивный эффект эстрогенов на эпителиоциты слизистой оболочки рта, который способствовал активации их метаболической активности (таблица 19).

Таблица 19 – Влияние комплексного лечения на динамику значений индекса кератинизации у женщин с хирургической менопаузой, n=33, (Md, Q1-Q3) В процентах

Область исследования	До лечения	После лечения
Десневые сосочки переднего отдела верхней челюсти	61; 55-66	69; 63-78; $p \leq 0,05$
Десневые сосочки переднего отдела нижней челюсти	64; 60-72	72; 63-76; $p \leq 0,05$
Десневые сосочки боковых отделов верхней челюсти	63; 55-68	73; 65-78; $p \leq 0,05$
Десневые сосочки боковых отделов нижней челюсти	64; 56-71	74; 64-80; $p \leq 0,05$

Примечание: достоверность рассчитана по отношению к исходным значениям (до лечения), критерий Вилкоксона.

Комплексное консервативное противовоспалительное лечение женщин способствовало достоверному повышению показателя неспецифической резистентности слизистой оболочки рта, характеризующего увеличением адсорбционной способности эпителиоцитов к микроорганизмам во всех исследуемых областях (таблица 20).

Таблица 20 – Влияние комплексного лечения на динамику значений реакции адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами у женщин с хирургической менопаузой, n=33, (Md, Q1-Q3)

В процентах

Область исследования	До лечения	После лечения
Десневые сосочки переднего отдела верхней челюсти	44; 42-49	53; 47-58; $p \leq 0,05$
Десневые сосочки переднего отдела нижней челюсти	45; 43-49	53; 49-57; $p \leq 0,05$
Десневые сосочки боковых отделов верхней челюсти	47; 42-52	55; 50-59; $p \leq 0,05$
Десневые сосочки боковых отделов нижней челюсти	45; 41-50	54; 48-58; $p \leq 0,05$

Примечание: достоверность рассчитана по отношению к исходным значениям (до лечения), критерий Вилкоксона.

Оценка состояния микроциркуляторного русла слизистой оболочки рта по результатам лазерной доплеровской флоуметрии свидетельствовала о значимом усилении капиллярного кровотока, характеризующегося увеличением показателя перфузии к месяцу наблюдений во всех исследуемых точках (таблица 21).

Таблица 21 – Влияние комплексного лечения на динамику значений показателя перфузии слизистой оболочки рта (пф. е.) у женщин с хирургической менопаузой, n=33, (Md, Q1-Q3)

Область исследования	До лечения	После лечения
Десневые сосочки между центральным и латеральным резцом верхней челюсти	22,21; 18,45-27,32	26,12; 21,94-30,11; p≤0,05
Десневые сосочки между центральным и латеральным резцом нижней челюсти	22,64; 17,54-25,81	24,52; 22,82-30,92; p≤0,05
Десневые сосочки между первым и вторым премоляром верхней челюсти	21,35; 18,42-25,39	27,54; 21,83-29,57; p≤0,05
Десневые сосочки между первым и вторым премоляром нижней челюсти	21,69; 17,82-26,22	27,13; 24,89-32,48; p≤0,05
Вершина альвеолярного бугра верхней челюсти	18,13; 15,97-21,24	20,07; 16,46-23,98; p≤0,05
Середина слизистого бугорка в ретромолярной области	22,64; 19,61-26,57	25,07; 21,54-28,69; p≤0,05

Примечание: достоверность рассчитана по отношению к исходным значениям (до лечения), критерий Вилкоксона.

Руководствуясь тем, что стандартное лечение воспалительных заболеваний пародонта (за исключение тяжелой степени) не предусматривает

обязательного назначения антибактериальных и противогрибковых средств, вполне закономерными являются полученные нами результаты анализа микробного пейзажа в участке десневых сосочков у обследованных женщин, прошедших стоматологическое лечение, свидетельствующие об отсутствии заметных его качественных и количественных изменений.

Исходя из результатов исследования, следует, что стандартная схема консервативного лечения воспалительных заболеваний пародонта у женщин в ранний период хирургической менопаузы, дополненная локальным фонофорезом 0,1% крема эстриола «Овестин», оказалась эффективной и способствовала улучшению значений ряда показателей стоматологического статуса.

Проведенное лечение оказывало выраженное благоприятное влияние на гигиеническое состояние полости рта обследованных женщин, состояние тканей пародонта, что проявлялось существенным уменьшением распространенности и интенсивности воспаления дёсен, их кровоточивости. Положительным образом комплексное лечение влияло на состояние микроциркуляторного русла слизистой оболочки рта, что проявлялось существенным улучшением его кровенаполнения, а также повышением адсорбционной способности эпителиоцитов и улучшением процессов их дифференцировки и кератинизации. Одновременно применяемое лечение способствовало выраженному повышению скорости секреции смешанной слюны и снижению ее вязкости.

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно современным научным представлениям между функциональной активностью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и состоянием основных элементов зубочелюстной системы существует тесная взаимосвязь.

Подтверждением тому служат возникающие изменения состояния органов и тканей полости рта у женщин постменопаузального периода жизни, на фоне развивающегося дефицита эстрогенов. В частности, происходит ухудшение основных показателей состояния тканей пародонта, которое имеет патогенетическую связь с уровнем эстрогенов.

Известно, что у женщин в постменопаузе может нарушаться секреторная деятельность слюнных желез, проявляющаяся развитием ксеростомии, также достаточно часто возникает «синдром жжения» слизистой оболочки рта.

Научные изыскания последних десятилетий показывают, что наиболее выраженные изменения стоматологического статуса происходят при резком падении уровня эстрогенов у женщин с менопаузой, индуцированной хирургическим путем, в сравнении с состоянием физиологической менопаузы, когда процесс гормональной перестройки протекает постепенно и включаются внеовариальные пути синтеза эстрогенов.

Стоит отметить, что для коррекции возникающих нарушений стоматологического статуса пациенток в состоянии хирургической менопаузой разработаны специальные лечебные мероприятия системного и локального характера.

Стабильно высокое количество оперативных вмешательств, приводящих к развитию хирургической менопаузы, отсутствие данных о

сроках возникновения и тяжести течения ранних изменений стоматологического статуса у пациенток данной группы, а также необходимость поиска эффективных способов лечения и профилактики регистрируемых изменений, все вышеизложенное определило цель нашего исследования.

Цель исследования: повышение эффективности лечения и профилактики заболеваний полости рта у женщин с хирургической менопаузой.

Для достижения поставленной цели, были сформулированы соответствующие задачи, проводилось исследование динамики изменений состояния органов и тканей зубочелюстной системы пациенток перименопаузального периода (возраст 45-56 года), как до оперативного лечения (билатеральная овариэтомия), так и после него через три, шесть и двенадцать месяцев на фоне проводимой традиционной терапии и лечения, дополненного локальной эстрогенотерапией.

Гинекологическое обследование и отбор женщин с легкой степенью течения менопаузы, индуцированной хирургическим путем, проводился на кафедре акушерства и гинекологии № 2 (и.о. зав. каф. доц., к.м.н. Гальченко А.И.), а также в гинекологическом отделении КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (зав. отделением к.м.н. Скориченко Т.В.). Стоматологическое обследование осуществлялось на кафедре ортопедической стоматологии АГМУ (зав. каф. проф. д.м.н. Орешака О.В.) и в специализированных стоматологических кабинетах на базах Городской больницы №4 и Краевой консультативной поликлиники.

Необходимо отметить, что исследование гормонального профиля и углубленный клинико-лабораторный анализ стоматологического статуса пациенток перименопаузального периода не выявил значимых различий

между женщинами группы сравнения и наблюдения в исходном состоянии, и в целом соответствовал их возрастной норме.

Анализ гормонального фона показал, что после оперативного вмешательства уровень наиболее биологически активного эстрогена – 17 β -эстрадиола (E2) в плазме крови резко снижался, при росте гонадотропинов. Данное явление можно объяснить тем, что в ответ на выключение функции яичников снималось ингибирующее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему и это по известному механизму отрицательной обратной связи приводило к повышению продукции гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ). Причем падение уровня эстрогенов регистрировалось также и в смешанной слюне, и относительно исходного состояния было выражено более ярко (снижение в 5 раз) в сравнении с плазмой крови (снижение в 2 раза), эти различия, на наш взгляд, могут объясняться в первую очередь особенностями механизма их транспорта. Свободные стероидные гормоны из плазмы крови попадают в клетки слюнных желёз, а затем в слюнный проток путём диффузии по градиенту концентрации, но скорость и возможность их поступления из плазмы крови в секрет слюнных желёз регулируется их клетками, которые являются эстрогенчувствительными и при гипоэстрогении претерпевают негативные изменения. Кроме того, именно образцы слюны содержат важную информацию о гормонах, поскольку в слюне, в отличие от плазмы, они представлены в виде свободной, биологически доступной фракции.

Неизменность значений показателей отражающих интенсивность кариозного процесса в твердых тканях зубов, а также темпы его прироста (индекс КПУ и КПУп) вероятно связана с краткосрочным периодом наблюдения пациенток после операции.

Установлено, что состояние гипоэстрогении характеризуется морфофункциональными сдвигами тканевого и слюнного гемостаза,

которые проявляются резким снижением скорости фоновой секреции смешанной слюны и уменьшением числа функционирующих слюнных желез слизистой оболочки полости рта, возрастанием вязкости слюны, и как следствие падением ее омывающих и очищающих возможностей. Суммарно данные процессы могли стать причиной ухудшения гигиены полости рта (индекс Грина-Вермиллиона) через двенадцать месяцев исследования.

Одним из главных индикаторов ослабления ангиопротективного эффекта эстрогенов, на наш взгляд, целесообразно считать увеличение воспалительных изменений в тканях пародонта, стоит принять во внимание факт, внезапности возникновения гормональной недостаточности, что определяло максимальную их выраженность уже на первом этапе исследований и способствовало формированию целой гаммы изменений. В частности увеличение распространенности (индекс ПМА) и интенсивности воспаления (проба Шиллера-Писарева), а также повышение кровоточивости десен (индекс Мюллемана-Коуэлла).

При этом, зафиксированное увеличение глубины пародонтальных карманов, возможно, рассматривать, как частное проявление отрицательных сдвигов в общей картине нарушения ремоделирования соединительной ткани при гипоэстрогении.

Ухудшение состояния костной структуры челюстей, выявленное по данным ортопантомограмм, объясняется нарушением системного регулирования метаболизма костной ткани при гормональном дисбалансе. Костная ткань альвеолярного гребня, как любая другая область скелета обладает высокой пластичностью, поскольку находится в состоянии постоянной перестройки, являясь высокочувствительной к гормональным регулирующим и контролирующим механизмам организма. Снижение продукции стероидных гормонов ослабляет их остеопротективный эффект, в результате запускается процесс остеокластической резорбции, нарушается

минеральный обмен во всем скелете. Патологические процессы в альвеолярной кости не изолированы от системного остеопороза, развивающегося в постменопаузе, и являются его регионарным проявлением.

Резкое повышение вязкости смешанной слюны уже через три месяца исследований и более позднее снижение ее кислотности через двенадцать, могло быть определено взаимозависимостью данных показателей с фоновой скоростью секреции смешанно слюны, которая резко падала на первом этапе наблюдений. Указанные изменения возможно связаны, с отсутствием положительного эффекта эстрогенов на процесс обмена и лимфатического дренажа в строме слюнных желез, что приводит к развитию структурных изменений, отражающих нарушение цикличности секреторных процессов.

Разумно предположить, что отрицательная динамика изменений в эпителии слизистой оболочки полости рта на раннем этапе исследования (три месяца) по результатам цитологического исследования (ИДК, ИК) могла быть вызвана отсутствием положительного эффекта эстрогенов, способствующего поддержанию нормального течения процессов дифференцировки и пролиферации эпителиальных клеток. Следствие этого становилась атрофия слизистой оболочки ее истончение.

Падение функциональной активности эпителиальных клеток, видимо, приводило к нарушению барьерной функции слизистой оболочки рта, что проявлялось ослаблением способности эпителиоцитов адсорбировать микроорганизмы.

Анализ состояния микроциркуляторного русла по результатам лазерной доплеровской флоуметрии выявил снижение кровенаполнения сосудов пародонта. На наш взгляд, возможными причинами этого могло стать ослабление эффекта эстрогенов на отдельные элементы сердечно-сосудистой системы, которые реализовались через биологические механизмы регуляции активности эндотелиальных, гладкомышечных клеток стенок

кровеносных сосудов, а также путем воздействия на циркулирующие липиды, маркеры воспаления, коагуляции и фибринолиза. Возможно, именно изменение гормонального обмена у женщин связанного со снижением эстрогенов детерминирует формирование патологических гемодинамических типов микроциркуляции.

Мы предположили, что сдвиги количественного и качественного состава, сложившегося динамического равновесия микробного пейзажа в участке десневых сосочков связано не только с уровнем гигиенического состояния, но в значительной степени с ослаблением специфической и неспецифической резистентности слизистой полости рта на фоне гормонального дисбаланса.

Немаловажное значение для нас представляют данные полученные при проведении корреляционного анализа. Следует отметить, что взаимоотношение между уровнем эстрадиола в плазме крови, смешанной слюне и показателями, отражающими состояние органов и тканей полости рта, вполне понятно, носило разнообразное направление и силу, связанное с многогранностью и разнонаправленностью воздействия эстрогенов на женский организм и на зубочелюстную систему в частности. Тот факт, что корреляционные связи имели максимальные силу взаимосвязи с индексом ПМА, Мюллемана-Коуэлла, скоростью секреции смешанной слюны, показателями перфузии тканей пародонта, при высокой статистической значимости, позволяет сделать предположение, что в сложной цепи патогенеза воспалительных изменений в тканях пародонта существенную роль играет состояние гормонального фона. Наибольшие значения коэффициента корреляции именно показателей, которые отражали морфофункциональное состояние пародонта и слюнных желез с уровнем эстрадиола, по нашему мнению, объясняется непосредственным эффектом эстрогенов на данные структуры. В ситуации же, когда воздействие на показатели носило опосредованный характер (индекс Грина-Вермиллиона,

кариесогенность зубного налета, КПУ, КПУп, рН смешанной слюны, микробный пейзаж в участке десневых сосочков), корреляция отсутствовала, либо была слабой.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют полагать, что в отсутствие генетически детерминированной фазы адаптации к возникшему состоянию дефицита эстрогенов при преждевременном выключении функции яичников, в отношении большинства исследуемых показателей стоматологического статуса зубочелюстная система теряет свою стабильность. При этом необходимо подчеркнуть, что наиболее выраженные ухудшения соответствовали показателям, отражающим морфофункциональные изменения в тканях пародонта и слюнных железах, причем с максимальной их выраженностью уже через три месяца после оперативного лечения. Гигиеническое состояние полости рта, микробный пейзаж в участках десневых сосочков, рН и вязкость смешанной слюны имели менее выраженную динамику изменений и в большинстве случаев достигали существенных значений только к году исследования.

Заслуживает особого внимания результаты корреляционного анализа, которые убедительно подтвердили весьма важную роль эстрогенов в развитии патологических изменений в тканях и органах полости рта. Полученные данные позволили установить наиболее ценные в диагностике показатели (индексы ПМА, Мюллемана-Коуэлла, скорость секреции смешанной слюны, показатели перфузии тканей пародонта), которые легли в основу создания универсального и высокоинформативного метода прогнозирования риска развития патологических изменений в тканях пародонта и слюнных железах при гипоэстрогении. Так же расширение представлений о сроках возникновения и тяжести течения зарегистрированных изменений помогут способствовать разработке мероприятий, направленных на предотвращение и(или) устранение развития патологических процессов в зубочелюстной системе, что позволит

стабилизировать не только состояние стоматологического здоровья пациенток, но существенно облегчит и ускорит процесс их социальной и психологической адаптации к внезапно возникшему состоянию хирургической менопаузы.

ВЫВОДЫ

1. У женщин в период первого года хирургической менопаузы без гормональной коррекции регистрируется прогрессирующее ухудшение ряда показателей состояния полости рта, прежде всего тканей пародонта. Увеличивается распространенность воспалительного процесса в деснах в 1,6 раза, интенсивность в 3 раза, кровоточивость десен в 2,8 раза, глубина пародонтальных карманов в переднем и в боковых отделах зубных рядов на 49,5%, ухудшается кровоснабжение слизистой оболочки рта в среднем на 36%.

2. У женщин в течение первого года менопаузы, индуцированной хирургическим путем, происходит уменьшение скорости секреции смешанной слюны на 72%, повышение ее вязкости на 71% и смещением pH в кислую среду.

3. Результаты корреляционного анализа показателей стоматологического здоровья с уровнем эстрогенов у женщин в ранний период хирургической менопаузы свидетельствовали о наиболее высоких значениях коэффициента корреляции между уровнем эстрадиола в смешанной слюне и скоростью её секреции ($r = 0,729$), кровоточивостью десен ($r = -0,671$), распространенностью воспаления ($r = -0,652$) и показателем перфузии слизистой оболочки рта ($r = 0,524$).

4. Усовершенствованный алгоритм лечебных и профилактических мероприятий позволил существенно улучшить состояние тканей пародонта у женщин с хирургической менопаузой.

5. Комплексное лечение стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы, дополненное локальной эстрогенотерапией, способствовало: уменьшению распространенности воспалительного процесса в деснах в 1,4 раза и интенсивности в 2 раза, также как и кровоточивости, улучшению показателя перфузии пародонта на 17%,

при одновременном увеличении скорости слюноотделения на 56% и снижению ее вязкости на 27%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Появление сухости в полости рта, кровоточивости десен у женщин на ранних этапах хирургической менопаузы является основанием для их направления к гинекологу.
2. При комплексном лечении заболеваний пародонта у женщин с менопаузой, индуцированной хирургическим путем, целесообразно его дополнение десятидневным курсом локального применения 0,1% крема эстриола «Овестин» с помощью фонофореза.
3. Для раннего прогнозирования риска развития патологических изменений в тканях пародонта у женщин с хирургической менопаузой рекомендовано проведение неинвазивной методики определения концентрации эстрогенов в смешанной слюне.

Список литературы

1. Акбулатова Э.Ю. Механизмы обострения хронического генерализованного пародонтита у женщин в лютеиновой фазе менструального цикла / Э.Ю. Акбулатова, Ф.З. Мирсаева // Пародонтология. – 2011. – №4. – С. 38-42.
2. Аккер Л.В., Белозерова С.А., Гальченко А.И и др. Некоторые аспекты патологии климактерия / под редакцией Л.В. Аккер // Барнаул: Издательство ГОУ ВПО АГМУ Росздрава, 2007. – 308 с.
3. Аккер Л.В. Клинические и метаболические последствия хирургической и естественной менопаузы и их гормональная коррекция / Л.В. Аккер, А.П. Павлова, А.И. Гальченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 1. – С. 46-51.
4. Александрова Л.А. Сравнительная оценка качества жизни у женщин в раннем постменопаузальном периоде в зависимости от уровня минеральной плотности костной ткани после наступления менопаузы естественным путем и в результате овариэктомии / Л.А. Александрова, Д.А.Ниаури, И.Е. Зазерская и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – №4. – С. 35-48.
5. Арутюнов С.Д. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее / С.Д. Арутюнов, Н.В. Плескановская, А.В. Наумов и др. // Пародонтология. – 2009. – №1. – С. 3-6.
6. Белоцерковцева Л.В. Клинические и метаболические проявления постовариоэктомического синдрома у женщин репродуктивного и перименопаузального периодов / Л.В. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Е.В. Корнеева и др. // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2008. – №1. – С. 97-110.

7. Беляков Н.А., Механизмы развития дисфункции эндотелия у женщин в менопаузе / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, В.И. Дорофеев и др. // Проблемы женского здоровья. – № 4. – 2007. – С. 54-60.
8. Бутюгин И.А. Особенности лечения воспалительных заболеваний пародонта у 40-50 летних пациентов / И.А. Бутюгин, Г.И. Ронь // Пародонтология. – 2003. – №3. – С.36-41.
9. Вельская Г. Н. Несистемное головокружение у больных с хирургической менопаузой / Г. Н. Вельская, Е. А. Деревянных // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 12. – С. 846-848.
10. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева // М.: МИА, 2006. – 784 с.
11. Ганисик А.В. Влияние локальной эстрогенотерапии на слизистую рта и пародонт у женщин постменопаузального периода при пользовании съемными протезами / А.В. Ганисик, О.В. Орешака // Пародонтология. – 2011. – №4. – С.43-45.
12. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
13. Гринин В.М. Колебания гормонального фона и влияние их на течение заболеваний пародонта у женщин / В.М. Гринин, А.В. Винниченко, Ш.З. Атаева // Стоматология. – 2012. – №1. – С.76-78.
14. Грудянов А.И. Динамика показателей минерального и кальциевого обмена у женщин с постменопаузальным остеопорозом при включении корректоров минерального обмена в комплексное лечение пародонтита / А.И. Грудянов, О.С. Титова // Пародонтология. – 2010. – №3. – С. 9-13.
15. Гунько М.В. Остеопороз и дентальная имплантация / М.В. Гунько // Стоматология. – 2009. – №6. – С. 73-78.

16. Дмитриева Л.А. Минеральная плотность костной ткани и состояние минерального обмена у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Л.А. Дмитриева, А.М. Мкртумян, В.Г. Атрушкевич // Стоматология – 2009. – №6. – С. 24-28.
17. Дрожжина В.А. Взаимосвязь некариозных поражений зубов (эрозий, клиновидных дефектов и сочетанных форм поражения) с нарушениями гормонального и минерального гомеостаза у женщин / В.А. Дрожжина, В.Н. Кустаров, Г.Е. Соловьева-Савоярова // Институт стоматологии. – 2007. – №3. – С.104-107.
18. Дрожжина В.А. Состояние гормонального фона у женщин, имеющих некариозные поражения зубов / В.А. Дрожжина, Г.Е. Соловьева-Савоярова // Институт стоматологии. – 2006. – №2. – С.70-72.
19. Забалуева Э.Ю. Повышение качества оказания стоматологической помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гормонального дисбаланса / Э.Ю. Забалуева // Российская академия медицинских наук. Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2012. – №5.– С. 21-22.
20. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маркин В.И. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маркин // СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 432 с.
21. Ибрагимов Т.И. Роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе климактерической пародонтопатии женщин / Т.И. Ибрагимов, В.М. Гринин, Ю.А. Дорогокупля, и др. // Российский стоматологический журнал. – 2005. – №5. – С.47-49.
22. Изможерова Н.В. Влияние депрессии на тяжесть климактерических расстройств. Состояние сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата у женщин, перенесших хирургические вмешательства на органах малого таза / Н.В. Изможерова, А.А.

- Попов, А.Н. Андреев и др. // Акушерство и гинекология. – 2009. – №3. – С. 52-55.
23. Козлова А.Ю. Структура десны в условиях нормы при использовании эстрогенного препарата и фитоэстрогенов на модели гипоэстрогенного состояния (экспериментальное исследование) / А.Ю. Козлова // Пародонтология. – 2012. – №2. – С. 37-40.
24. Колбасова Е.А. Исследование циркулирующих эндотелиальных клеток у пациенток с хирургической и естественной менопаузой / Е.А. Колбасова., Н.И. Киселева Л.В. Тихонова // Мать и дитя на Кузбассе. – 2013. – №1. – С. 8-13.
25. Краснопольский В. И. Роль эндогенных гормонов в регуляции костноминерального обмена / В. И. Краснопольский, В. У. Торчинов, О. Ф. Серова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 4. – С. 16-19.
26. Кречина Е.К. Оценка нарушений гемодинамики тканевого кровотока в тканях десны в норме и при заболеваниях пародонта по данным ультразвуковой доплерографии / Е.К. Кречина, Э.Н. Рахимова // Стоматология. – 2005. – №5. – С. 24-27.
27. Ларева Н.В. Расстройства депрессивного спектра у женщин в постменопаузе / Н.В. Ларева, А.В. Говорин, Е.В. Лузин // Проблемы женского здоровья. – 2010. – №4. – С. 31-39.
28. Лемецкая Т.И. Мексидол - новый отечественный антиоксидантный и нейротропный препарат в комплексной терапии пародонтита / Т.И. Лемецкая, Т.В. Сухова // Сб. тезисов «Труды VI съезда Стоматологической Ассоциации России», М.: 2000 – С.223-226.
29. Леонтьева Е.Ю. Процессы минерализации и деминерализации эмали зубов у женщин с хирургической менопаузой / Е.Ю. Леонтьева // Институт стоматологии. – 2003. – №1. – С. 22-23.

30. Леонтьева Е.Ю. Особенности профилактики кариеса зубов у женщин трудоспособного возраста в период хирургической менопаузы / Е.Ю. Леонтьева, И.Б. Нектаревская, Ю.Б. Нектаревская // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – №4. – С. 205-208.
31. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации / О.М. Лесняк // Профилактическая медицина. – 2011. – №2. – С. 7-10.
32. Мирсаева Ф.З. Обострение хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного возраста в лютеиновой фазе менструального цикла / Ф.З. Мирсаева, Э. Ю. Акбулатова // Проблемы стоматологии. – 2011. – № 3. – С. 32-34.
33. Мирсаева Ф.З. Частота обострения хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного возраста с учетом циклических изменений гонадотропных и стероидных гормонов / Ф.З. Мирсаева, Э.Ю. Акбулатова // Российский стоматологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 29-31.
34. Мирсаева Ф.З. Изменение показателей гомеостаза полости рта и коагуляционных свойств крови у женщин репродуктивного возраста в зависимости от уровня гонадотропных и стероидных гормонов / Ф.З. Мирсаева, Л.Ф. Губайдуллина, Л.А. Рябых и др. // Институт стоматологии. – 2009. – №4. – С. 60-61.
35. Митрохина Т.В. Состояние сердечно-сосудистой системы и показатели минеральной плотности костной ткани у женщин после двусторонней овариэктомии / Т.В. Митрохина, С.В. Юренева, Е.Ю. Майчук и др. // Проблемы женского здоровья. – 2011. – № 3. – С. 18-25.
36. Моргулис Ю.В. Терапевтическая коррекция состояния кожи у женщин после хирургической менопаузы / Ю.В. Моргулис, Н.Н. Потекаев, И.М.

- Корсунская // Русский медицинский журнал. – 2008 – №19. – С. 1257-1261.
37. Мусаев Э.Р. Провоспалительные цитокины в смешанной слюне женщин климактерического периода с заболеваниями пародонта в сочетании со вторичным остеопорозом / Э.Р. Мусаев // Клиническая стоматология. – 2010. – №3. – С. 74-75.
38. Орешака О.В. Локальная заместительная эстрогенотерапия поражений пародонта у женщин с естественной и хирургической менопаузой / О.В. Орешака // Пародонтология. – 2004. – №3 – С. 35-38.
39. Орешака О.В. Применение комплексной системной и локальной заместительной эстрогенотерапии при нарушениях стоматологического статуса у женщин с естественной и хирургической менопаузой / О.В. Орешака // Институт стоматологии. – 2004. – №1 – С.64-67.
40. Орешака О.В. Особенности стоматологического статуса у женщин с естественной и хирургической менопаузой / О.В. Орешака., В.Б. Недосеко, Б.Я. Варшавский и др. // Институт стоматологии. – 2003. – №3. – С. 38-40.
41. Орешака О. В. Системная и локальная заместительная эстрогенотерапия при лечении заболеваний пародонта у женщин в ранний постменопаузальный период / О. В. Орешака, В. Б. Недосеко, Е. С. Жукова // Пародонтология. – 2005. – № 2. – С. 33-36.
42. Орешака О.В., Сергеева Е.Ю. Влияние поливитаминного комплекса в лечении заболеваний пародонта у женщин постменопаузального периода / О.В. Орешака, Е.Ю. Сергеева // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – №1. – С. 22-25.
43. Оскольский Г.И. Распространенность вторичных деформаций зубочелюстной системы и патологии височно-нижнечелюстного сустава у населения Дальнего Востока / Г.И. Оскольский, К.Г.

- Оскольская О.И. Арсенин и др. // Стоматология. – 2010. – №6. – С. 59-61.
44. Островская Л.Ю. Лечение хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузе / Л.Ю. Островская, А.И. Ханина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 1 – С. 69-73.
45. Петренко С.А. О качестве жизни женщин с хирургической менопаузой / С.А. Петренко, В.М. Астахов, В.В. Жуковский и др. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008 – №2. – С. 206-208.
46. Петри А. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
47. Плотникова Н.А. Иммунологическая характеристика женщин в климактерии / Н.А. Плотникова, С.В. Абрамова // Психофармакология и биологическая наркология. – 2005. – № 1. – С. 869-871.
48. Поворознюк В.В. Остеопороз и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур // Пародонтология. – 2005. – №3. – С. 14–19.
49. Покуль Л.В. Многофакторность метаболических нарушений у женщин репродуктивного возраста в состоянии постовариэктомии / Л.В. Покуль, И.Д. Евтушенко, Е.С. Жабина // Бюллетень Сибирской медицины. – 2009. – №3. – С. 132-137.
50. Пустотина З.М. Микроциркуляторные расстройства и артериальная гипертензия у женщин с хирургическим климаксом / З.М. Пустотина, Н.В. Ларева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №5. – С. 111-114.
51. Пустотина З.М. Особенности микроциркуляции у женщин с хирургической менопаузой / З.М. Пустотина, Н.В. Ларева, А.А. Жилина и др. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – №7. – С. 59-61.
52. Пустотина З.М. Особенности микроциркуляции у женщин с хирургической менопаузой на фоне заместительной гормональной

- терапии / З.М. Пустотина, Н.В. Ларева, К.Г. Шаповалов и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – №2. – С. 70-78.
53. Радзинский В.Е. Современный подход к терапии и профилактике метаболических нарушений, связанных с хирургической менопаузой / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Г.Г. Мельникова // Доктор. Ру. – 2009. – № 6. – С. 21–27.
54. Рединова Т. Л. Влияние заместительной гормональной терапии на процессы минерализации и деминерализации эмали зубов у женщин с хирургической менопаузой / Т. Л. Рединова, Е. Ю. Леонтьева // Стоматология. – 2004. – № 5. – С. 17-19.
55. Руководство по климактерию: Руководство для врачей / под ред. В.П. Сметник, В.И.Кулакова // М.: МИА, 2001. – 658 с.
56. Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
57. Сапронова Е.А. Морфометрические и цитохимические особенности эпителия слизистой оболочки десны у женщин в разные фазы менструального цикла / Е.А. Сапронова, И.Ф. Служаев, Б.Я. Рыжавский // Стоматология. – 2004. – №3. – С. 12-14.
58. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия и развитие ИБС у женщин в пре- и постменопаузе / Г.Б. Сеидов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – №.4. – С. 13-19.
59. Скворцов Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС / Ю. И. Скворцов, А. С. Королькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 619-624.
60. Скориченко Т.В. Особенности коррекции гипергомоцистеинемии у пациентов с постовариоэктомическим синдромом / Т.В. Скориченко, В.А. Гурьева, Г.И. Костюченко // Мат. 4 Рос. форума «Мать и дитя». – Москва, 2005. – С. 503-504.

61. Сметник В.П. Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник // Я.: ООО «Издательство Литера», 2006. – 848 с.
62. Сметник В.П. Эстрогены: от синтеза до клинического применения / под ред. В.П. Сметник // М.: Практическая медицина, 2012. – 176 с.
63. Сметник А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции / А.А. Сметник // Проблемы репродукции. – 2011. – №3. – С. 31-37.
64. Сувырина М.Б. Открытое рандомизированное исследование эффективности использования иммуномодулятора Имудон в лечении воспалительных заболеваний пародонта у женщин в перименопаузе / М.Б. Сувырина // Институт стоматологии. – 2003. – №1. – С. 112-113.
65. Трофимова Т.Н. Рентгенометрические характеристики нижней челюсти у больных генерализованным пародонтитом и системным остеопорозом / Т.Н. Трофимова, И.А. Гарапач, А.В. Цимбалистов и др. // Пародонтология. – 2005. – №2. – С.21-26.
66. Хасанов Л.Э. Анализ анамнестических данных у женщин в постменопаузальном периоде, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом / Хасанов Л.Э. // Врач-аспирант. – 2009. – №9. – С. 801-806.
67. Хейфец С.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / С.Н. Хейфец // Б.: Издательство АГМУ 2009. – С. 137.
68. Щербина И.Н. Клинико-иммунологическая характеристика адаптационных механизмов у женщин в период перименопаузы / И.Н. Щербина, О. В. Мерцалова, В.В. Лазуренко // Акушерство и гинекология. – 2007. – №3. – С. 67-70.
69. Янушевич О. О. Роль половых гормонов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / О. О. Янушевич, О.Н. Сырбу // Российская стоматология. – 2014. – №1. – С. 3-7.

70. Яременко А.И. Влияние заместительной гормонотерапии препаратом «Климара» и растительного препарата красного клевера на спонтанную остеопению нижней челюсти у овариэктомированных морских свинок в эксперименте / А. И. Яременко // *Фундаментальные исследования*. – 2006. – №9. – С. 62-63.
71. Яременко А.И. Экспериментальное обоснование применения заместительной гормонотерапии эстрогенами при лечении и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А.И. Яременко, С.И. Кутукова // *Стоматология*. – 2007. – № 6. – С. 13-17.
72. Albertazzi P. The life and times of the estrogen receptors: an interim report / P. Albertazzi, D.W. Purdie // *Climacteric*. – 2001. – Vol. 4. – P. 194-202.
73. Allison M.A. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study / M.A. Allison, J.E. Manson, R.D. Langer, et al. // *Menopause*. – 2008 – Vol. 15. – P. 639-647.
74. Bachmann G. Physiologic aspects of natural and surgical menopause / G. Bachmann // *J. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 46. – P. 307-315.
75. Badoi D. Therapy with climara in surgical menopause / D. Badoi, E. Crauciuc, L. Rusu et al. // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. – 2012. – Vol. 116. – P. 828-833.
76. Bhattacharya S.M. Health-related quality of life following surgical menopause and following gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced pseudomenopause / S.M. Bhattacharya // *Gynecol Endocrinol*. – 2009. – Vol. 25. – P. 621–623.
77. Bhattacharya S.M. comparison of health-related quality of life (HRQOL) after natural and surgical menopause / S.M. Bhattacharya, A. A. Jha // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 66. – P. 431-434.

78. Bednarek-Tupikowska G. Antioxidant properties of estrogens / G. Bednarek-Tupikowska // *Ginekol Pol.* – 2002. – Vol. 73. – P. 61–70.
79. Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone / R. Bland // *Clin Sci (Lond).* – 2000. – Vol. 98. – P. 217-240.
80. Body J.J. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club / J.J. Body, P. Bergmann, S. Boonen et al. // *Osteoporos Int.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1657-1680.
81. Botelho M.A. Nanostructured transdermal hormone replacement therapy for relieving menopausal symptoms: a confocal Raman spectroscopy study / M.A. Botelho, D.B. Queiroz, G. Barros et al. // *Clinics.* – 2014. – Vol. 69. – P. 75-82.
82. Cagnacci A. Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women / A. Cagnacci, F. Baldassari, G. Rivolta et al. // *Bone.* – 2003. – Vol. 33. – №6. – P. 956-959.
83. Gambacciani M., Levancini M. Management of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fractures / M. Gambacciani, M. Levancini // *Panminerva Med.* – 2014. – Vol. 56. – P. 115-131.
84. Chernyshov V.P. Immune disorders in women with premature ovarian failure in initial period / V.P. Chernyshov, T.V. Radysh, I.V. Gura et al. // *Am J Reprod Immunol.* – 2001. – Vol. 46. – P. 220-225.
85. Cohen L.S. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles / L.S.Cohen, C.N. Soares, A.F. Vitonis et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63. – P. 385-390.
86. Daiya S. Micronutrients and superoxide dismutase in postmenopausal women with chronic periodontitis: a pilot interventional study / S. Daiya, R.K. Sharma, S.Tewari et al. // *J Periodontal Implant Sci.* – 2014. – Vol. 44. – P. 207–213.

87. Dvorak G. Periodontal histomorphometry and status of aged sheep subjected to ovariectomy, malnutrition and glucocorticoid application / G. Dvorak , K. Reich, S. Tangl et al. // Archives Of Oral Biol. – 2009. – Vol. 54. – P. 857-863.
88. Farahmand M. Does metabolic syndrome or its components differ in naturally and surgically menopausal women? / M. Farahmand, F. Ramezani Tehrani, M Simbar. et al. // Climacteric. – 2014. – Vol. 17. – P. 348-355.
89. Freeman E.W. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression / E.W. Freeman, M.D. Sammel, H. Lin et al. // Arch Gen Psychiatry. – 2006. – Vol. 63. – P. 375-382.
90. Friedlander A.H. The physiology, medical management and oral implications of menopause // A.H. Friedlander // J Am Dent Assoc. – 2002. – Vol. 133. – P. 73-81.
91. Frutos R, Rodriguez S, Miralles-Jorda L, Machuca G. Oral manifestations and dental treatment in menopause / R. Frutos et al. // Med Oral. – 2002. – Vol. 7. – P. 26-35.
92. Gambacciani M. Management of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fractures / M. Gambacciani, M. Levancini // Panminerva Med . – 2014. – Vol. 56. – P. 115-131.
93. Gennari L. Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGe review / L. Gennari , D. Merlotti, V. De Paola et al. // Am. J. Epidemiology. – 2005. – Vol. 161. – P. 307-320.
94. Grocholewicz K. Oral health and bone mineral density in postmenopausal women / K. Grocholewicz, A. Bohatyrewicz // Arch Oral Biol. – 2012 – Vol. 57. – P. 245-251.
95. Gruber C.J. Production and actions of estrogens / C.J. Gruber, W. Tschugguel, C. Schneeberger et al. // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 340-352.

96. Guo X. Estrogen induces vascular wall dilation / X. Guo, M. Razandi, A. Pedram et al. // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 19704-19710.
97. Hall G. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin / G. Hall, T.J. Phillips // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – Vol. 53. – P. 558-568.
98. Henderson V. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age / V. Henderson, K.S. Benke, R.C. Green et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 76. – P. 103-105.
99. Hernandez Schulman I. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II / I. Hernandez Schulman, L. Raij // *Am J Nephrol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 170-180.
100. Hickey M. Should the ovaries be removed or retained at the time of hysterectomy for benign disease? / M. Hickey, M. Ambekar, I. Hammond // *Hum Reprod Update.* – 2010. – Vol. 16. – P. 131-141.
101. Hogervorst E. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis / E. Hogervorst, J. Williams et al. // *Neuroscience.* – 2000. – Vol. 101. – P. 485-512.
102. Ihionkhan Christopher E. Estrogen causes dynamic alterations in endothelial estrogen receptor expression / E. Ihionkhan Christopher, L. Chambliss Ken, L. Gibson Linda et al. // *Circ. Res.* – 2002. – V. 91. – P. 814-820.
103. Inagaki K. Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women / K. Inagaki , Y. Kurosu, N. Yoshinari et al // *Calcif Tissue Int.* – 2005. – Vol. 77. – P. 9-14.
104. Jonasson G. Bone mass and trabecular pattern in the mandible as an indicator of skeletal osteopenia: a 10-year followup study / G. Jonasson // *Oral. Surg.* – 2009. – Vol. 108. – P. 284–291.
105. Kanis J.A. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the

- diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J.A. Kanis, N. Burlet, C. Cooper et al. // *Osteoporos Int.* – 2008. – Vol. 19. – P. 399-428.
106. Krstevska M. Menopause, coronary artery disease and antioxidants / M. Krstevska, S. Dzhekova-Stojkova, G. Bosilkova et al. // *Clin Chem Lab Med.* – 2001. – Vol. 39. – P. 641-644.
107. Lareva N.V. Psychosomatic relationships in postmenopausal women / N.V. Lareva, A.V. Govorin // *Ter Arkh.* – 2013. – Vol. 85. – P. 86-89.
108. Lee J.Y. Porphyromonas gingivalis heat shock protein vaccine reduces the alveolar bone loss induced by multiple periodontopathogenic bacteria / J.Y. Lee, N.N. Yi, U.S. Kim et al. // *Periodontal. Res.* – 2006. – Vol. 41. – P. 10-14.
109. Leimola-Virtanen R. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands / R. Leimola-Virtanen, T. Salo, S. Toikkanen et al. // *Maturitas.* – 2000. – Vol. 36. – P. 131-137.
110. Malezhik M.S. Pathogenetic characteristics of generalized parodontitis in elderly patients / M.S. Malezhik, IuI. Pinelis, L.P. Malezhik // *Adv Gerontol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 135-138.
111. Manolagas S.C. Perspective: nonreproductive sites of action of reproductive hormones / S.C. Manolagas, S. Kousteni // *Endocrinology.* – 2001. – Vol. 142. – P. 2200-2204.
112. Meczekalski B. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density / B. Meczekalski, A. Podfigurna-Stopa, A.R. Genazzani // *Gynecol Endocrinol.* – 2010. – Vol. 26. – P. 652-657.
113. Mendelsohn M. The protective effects of estrogen on cardiovascular system / M. Mendelsohn, R. H. Karas // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1801-1811.

114. Meunier P.J. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis / P.J. Meunier, C. Roux, E. Seeman et al. // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 459-468.
115. Meurman J.H. The menopause and oral health / J.H. Meurman, L. Tarkkila, A. Tiitinen // *Maturitas.* – 2009. – Vol. 63. – P. 56-62.
116. Minicucci E.M. Assessing the impact of menopause on salivary flow and xerostomia / E.M. Minicucci, R.B. Pires, R.A. Vieira et al. // *Aust Dent J.* – 2013. – Vol. 58. – P. 230-234.
117. Mirza F.S. Effects of estradiol and the angiotensin II receptor blocker irbesartan on vascular function in postmenopausal women / F.S. Mirza, P. Ong, P. Collins et al. // *Menopause.* – 2008. – Vol. 15 – P. 44 – 50.
118. Misra M. Effect of hormone replacement therapy on epidermal barrier lipids / M. Misra, C. Feinberg, M. Matzke et al. // *International Journal of Cosmetic Science.* – 2006. – Vol. 28. – P. 335-342.
119. Mohammad A.R. An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post-menopausal Asian-American women / A.R. Mohammad, D.A. Hooper, S.G. Vermilyea et al. // *Int Dent J.* – 2003. – Vol. 53. – P. 121-125.
120. Mundy G.R. Osteoporosis and inflammation / G.R. Mundy // *Nutr Rev.* – 2007. – Vol. 65. – P. 147-151.
121. Oren I. Free diffusion of steroid hormones across biomembranes: a simplex search with implicit solvent model calculations / I. Oren, S.J. Fleishman, A. Kessel et al. // *Biophysical Journal.* – 2004. – Vol. 87. – P. 768-779.
122. Osterlund M.K. The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex / M.K. Osterlund, E. Keller, Y.L. Hurd // *Neuroscience.* – 2000. – Vol. 95. – P. 333-342.
123. Ozkaya E. Comparison of the effects of surgical and natural menopause on carotid intima media thickness, osteoporosis, and

- homocysteine levels / E.Ozkaya, E. Cakir, E. Okuyan // *Menopause*. – 2011. – Vol. 18. – P. 73-76.
124. Parker W.H. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study / W.H. Parker, M.S. Broder, E. Chang et al. // *Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol. 113. – P. 1027-1037.
125. Pavao M. Estrogen receptor antibodies: specificity and utility in detection, localization and analyses of estrogen receptor alpha and beta / M. Pavao, A.M. Traish // *Steroids*. – 2001. – Vol. 66. – P. 1-16.
126. Quatresooz P. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy / P.Quatresooz, C. Pierard-Franchimont, U. Gaspard et al. // *J Cosmet Dermatol*. – 2006. – Vol. 5. – P. 3-8.
127. Raisz L. G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects / L. G. Raisz // *J. Clin. Invest*. – 2005. – Vol. 115. –P. 3318-3325.
128. Reyes M.R. Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence / M.R. Reyes, A. Sifuentes-Alvarez, B. Lazalde et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2006. – Vol. 85. – P. 1090-1093.
129. Ribeiro-Dasilva M. C. Estrogen Receptor- α Polymorphisms and Predisposition to TMJ Disorder / M. C. Ribeiro-Dasilva, S.R. Peres Line, M.C. Leme Godoy dos Santos et al. // *J Pain*. 2009. – Vol. 10. – P. 527-533.
130. Riggs B. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption / B. Riggs // *J Clin Inv*. – 2000. – Vol. 106. – P. 1203-1204.
131. Rivera C.M. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy / C.M. Rivera, B.R. Grossardt, D.J. Rhodes et al. // *Menopause*. – 2009. – Vol. 16. – P. 15-23.
132. Rivera C.M. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy / C.M. Rivera, B.R. Grossardt, D.J. Rhodes et al. // *Neuroepidemiology*. – 2009. – Vol. 33. – P. 32-40.

133. Scobie G.A. Human oestrogen receptors: differential expression of ER alpha and beta and the identification of ER beta variants / G.A Scobie, S. Macpherson, M.R. Millar et al. // *Steroids*. – 2002. – Vol. 67. – P. 985-992.
134. Shiraishi Oiki H. Fatty degeneration of the parotid gland after ovariectomy / H. Shiraishi Oiki, K. Murata // *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. – 2000. – Vol. 103. – P. 539-546.
135. Stevenson J. C. Justification for the use of HRT in the long-term prevention of osteoporosis / J. C. Stevenson // *Maturitas*. – 2005. – Vol. 51. – P. 113–126.
136. Stevenson J.C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety / J.C. Stevenson, N. Panay, C. Pexman-Fieth // *Maturitas*. – 2013. – Vol. 76. – P. 10-21.
137. Sultan N. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: A cross sectional study / N. Sultan, J. Rao // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2011. – Vol. 16. – P. 440-447.
138. Tanaka M. Region-specific Bone Mass Changes in Rat Mandibular Condyle Following Ovariectomy / M. Tanaka, S. Ejiri, S. Kohnol et al. // *J. Dent. Res*. – 2000. – Vol. 79. – P. 1901– 1913.
139. Tanaka M. Effects of ovariectomy on trabecular structures of rat alveolar bone / M. Tanaka, S. Ejiri, E. Toyooka // *J Periodontal Res*. – 2002. – Vol. 37. – P. 161-165.
140. Tang X. Up-regulation of estrogen receptor-beta expression during osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells / X. Tang, H. Meng, J. Han et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2008. – Vol. 43. – P. 311-321.
141. Tashiro A. NMDA receptor blockade reduces temporomandibular joint-evoked activity of trigeminal subnucleus caudalis neurons in an estrogen-dependent manner / A. Tashiro, K. Okamoto, D.A. Bereiter // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 164. – P. 1805-1812.

142. Taylor M. Psychological consequences of surgical menopause / M. Taylor // J. Reprod. Med. – 2001. – Vol. 46. – P. 317-324.
143. Thornton M.J. Estrogens and aging skin / M.J.Thornton // Dermatoendocrinol. – 2013. – Vol. 5. – P. 264-270.
144. Topatan S. Symptoms experienced by women who enter into natural and surgical menopause and their relation to sexual functions / S. Topatan, H. Yildiz // Health Care Women Int. – 2012. – Vol. 33. – P. 525-539.
145. Tostes R.C. Effects of estrogen on the vascular system / R.C. Tostes, D. Nigro, Z.B. Fortes et al. // Braz J Med Biol Res. – 2003. – Vol. 36. – P. 1143-1158.
146. Tuna V. Variations in blood lipid profile, thrombotic system, arterial elasticity and psychosexual parameters in the cases of surgical and natural menopause / V. Tuna, I. Alkis, A.S. Safiye et al. // The Australian & New Zealand Journal Of Obstetrics & Gynaecology. – 2010. – Vol. 50. – P. 194-199.
147. Valimaa H. Estrogen receptor- β is predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands / H. Valimaa, S. Savolainen, T. Soukka et al. // J. Endocrinology. – 2004. – Vol. 180. – P. 55–62.
148. Vishwanath S.B. Correlation of periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women: a digital radiographic and quantitative ultrasound study / S.B. Vishwanath, V. Kumar, S. Kumar et al. // Indian J Dent Res. – 2011. – Vol. 22. – P. 270-276.
149. Wang J. The possible role of estrogen in the incidence of temporomandibular disorders / J. Wang, Y. Chao, Q. Wan et al. // Med Hypotheses. – 2008. – Vol. 71. – P. 564-567.
150. Yalcin F. Oral health in postmenopausal Turkish women / F. Yalcin, S. Gurgan, G. Gul // Oral Health Prev Dent. – 2006. – Vol. 4. – P. 227-233.

151. Yalcin F. The effect of menopause, hormone replacement therapy (HRT), alendronate (ALN), and calcium supplements on saliva / F. Yalcin, S. Gurgan, T. Gurgan // *J Contemp Dent Pract.* – 2005. – Vol. 6. – P. 10-17.
152. Zhang H.C. Effects of age and menopause on spinal bone mineral density in Japanese women: a ten-year prospective study / H.C. Zhang, K. Kushida, K. Atsumi et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 2002. – Vol. 70. – P. 153-157.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2568583

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ
ПАРОДОНТА И СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ У ЖЕНЩИН ПРИ
ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ**

Патентообладатель(ли): *Щербаков Иван Владимирович (RU), Ли Сергей Станиславович (RU), Орешака Олег Васильевич (RU), Гальченко Анжелика Ивановна (RU), Скориченко Татьяна Викторовна (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014129372

Приоритет изобретения **16 июля 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **19 октября 2015 г.**

Срок действия патента истекает **16 июля 2034 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2255726

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У
ЖЕНЩИН С ЕСТЕСТВЕННОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ
МЕНОПАУЗОЙ**

Патентообладатель(ли): *Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
Алтайский государственный медицинский университет
Минздрава России (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2003134213

Приоритет изобретения **25 ноября 2003 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **10 июля 2005 г.**

Срок действия патента истекает **25 ноября 2023 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам



Б.П. Симонов