

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

САБЛИНА

Светлана Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА
У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ
ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ СКЕЛЕТА:
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.7. — Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель —
д. м. н., профессор
Григорьев Сергей Сергеевич

Екатеринбург–2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Современное представление об этиологии и патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта.....	12
1.2. Патогенетические параллели хронического генерализованного пародонтита и сниженной минеральной плотностью костной ткани скелета.....	21
1.3. Влияние 25(ОН)D-витамина D на состояние здоровья женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани скелета.....	25
1.4. Методы лечения заболеваний пародонта с применением жидких лекарственных форм.....	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Дизайн и объекты исследования.....	34
2.2. Характеристика клинического стоматологического обследования.....	37
2.3. Характеристика рентгенологических методов исследования	41
2.4. Методы лабораторных исследований.....	42
2.5. Методы лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани.....	43
2.6. Характеристика системного обследования пациентов.....	47
2.7. Исследование качества жизни пациентов до и после лечения	48
2.8. Методы статистической обработки результатов исследования.....	50

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ДО ЛЕЧЕНИЯ.....	51
3.1. Клиническая и рентгенологическая характеристика стоматологического состояния пациентов основной группы.....	51
3.2. Клиническая и рентгенологическая характеристика стоматологического состояния пациентов группы сравнения.....	60
3.3. Лабораторные исследования и анализ результатов их корреляций.....	63
3.4. Сравнительная характеристика системного состояния пациентов.....	65
3.5. Сравнительная характеристика качества жизни пациентов в группах до начала лечения.....	73
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	77
4.1. Результаты динамики стоматологических и рентгенологических параметров в процессе пародонтологического лечения.....	77
4.2. Результаты динамики уровней цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости в процессе пародонтологического лечения...	82
4.3. Клиническая эффективность выполненной терапии.....	89
4.4. Определение качества жизни после комплексного пародонтологического лечения.....	90
4.5. Клинический пример.....	93
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	100
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хронический генерализованный пародонтит — распространенное во всем мире необратимое воспалительное многофакторное заболевание зубочелюстной системы. Его течение сопровождается иммунными реакциями тканей с последующей воспалительной деструкцией компонентов пародонтального комплекса, включая костную альвеолу, и завершается преждевременной утратой зубов, редукций альвеолярных отростков челюстей, нарушением пропорций лицевого скелета. Современные научные исследования в сфере костного метаболизма выводят понимание природы хронического генерализованного пародонтита (ХГП) на новый, междисциплинарный уровень [21, 34, 62, 211, 216].

Сниженная минеральная плотность костной ткани скелета (СМПКТС), рассматриваемая ранее только как индикатор системной патологии при остеопении и остеопорозе, имеет ряд тесных патогенетических и клинических ассоциаций с предикторами ротовой полости и тканями пародонта, в частности с ХГП. Минеральная плотность кости скелета — это количественный показатель, оцениваемый по данным денситометрии и широко используемый в клинической практике для выявления пациентов, имеющих повышенный риск переломов шейки бедра, позвонков, лучевой плечевой кости, возникающих при минимальной травме. Перечисленные повреждения являются серьезными медико-социальными проблемами, поскольку распространены в популяции, связаны с высокой смертностью или инвалидизацией, негативно влияют на качество жизни [1, 19, 15, 97, 216, 220].

Изучение СМПКТС длительное время представляло интерес лишь в ракурсе заболеваний старческого возраста. Однако сегодня, по данным мировой статистики, остеопения встречается в более молодых группах населения, охватывая примерно 15 % европейцев в возрасте 50 лет и старше, среди которых преобладают женщины. На территории РФ у 43 % женщин старше 50 лет

выявляется остеопения, а в 34 % случаев — тяжелый остеопороз, осложненный переломами шейки бедра [16, 33, 97, 109, 125, 220].

Актуальность исследования взаимосвязи и взаимовлияния ХГП и СМПКТС как ассоциированных с возрастом болезней растет по мере старения населения год от года. Большому числу женщин сегодня требуются долгосрочные, дорогостоящие, общие терапевтические и стоматологические вмешательства для контроля рисков и неблагоприятных исходов двух представленных патологий [74, 78, 110, 125].

Многочисленные работы позволяют рассматривать ХГП и СМПКТС у женщин в контексте общности ряда их факторов риска, патогенетических составляющих, однонаправленных ассоциаций с системными нарушениями обмена веществ, такими как сахарный диабет, метаболический синдром, дефицит эстрогенов, нарушения усвоения кальция и многими другими заболеваниями [151, 216].

И хотя в развитии воспалительной деструкции межальвеолярных перегородок при ХГП доминирующая роль остается за патогенной биопленкой, пристального внимания заслуживают исследования по изучению корреляции между СМПКТС и убылью кости в области альвеолярных отростков челюстей, а также между СМПКТС и потерей клинического прикрепления десны при ХГП [136, 204].

Эпидемиологические, молекулярно-генетические и патофизиологические аспекты данного вопроса в науке являются приоритетными, поскольку затрагивают возраст-ассоциированные заболевания костной системы и связаны, по всей вероятности, с хроническим воспалением, что создает серьезную проблему для общественного здравоохранения из-за роста численности населения, продолжительности жизни, материальных затрат на поддержание здорового долголетия. Между тем, клинические исследования в данной области встречаются реже, а в РФ они практически не проводятся [2, 10, 14, 17, 23, 31, 34, 59, 60, 61, 95, 136, 195]. Так, в исследованиях зарубежных авторов определены взаимосвязи между индексом потери клинического прикрепления десны при ХГП на фоне СМПКТС, которые позволяют предположить, что существующие механизмы

системной потери костной массы, бесспорно, влияют на снижение плотности альвеолярной кости у женщин и играют важную роль в прогрессирующей ее деструкции [180, 201, 216, 221]. И, напротив, существуют исследования, в которых регулярное пародонтологическое лечение, а также контроль за гигиеной полости рта вопреки вышесказанному ассоциированы с улучшением состояния МПКТ скелета в постменопаузе [125, 182].

Вместе с этим активно рассматриваются гипотезы общности индикаторов повышенного риска ХГП и СМПКТС, которыми могут являться процессы системного воспаления, активизирующиеся в период перименопаузы и других изменений гормонального фона пациентов [122, 125, 124, 168].

Резюмируя изложенное, стоит отметить, что имеющиеся научные данные об ассоциации ускоренной потери костной массы альвеолярных отростков при ХГП у женщин с системной потерей костной массы подтверждают актуальность теоретических исследований в данной области и их востребованность для практического здравоохранения.

Цель исследования

Повысить эффективность комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани скелета путем курсового применения раствора лизиновой соли кетопрофена и спрея с аквакомплексом глицеросольвата титана после лазерного кюретажа пародонтальных карманов.

Задачи исследования

1. Сравнить клинические особенности стоматологического здоровья у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и сниженной минеральной плотностью костной ткани с условно

здоровыми пациентами группы сравнения и обосновать необходимость усовершенствования схемы комплексного пародонтологического лечения.

2. Сравнить лабораторные параметры пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и сниженной минеральной плотностью костной ткани с аналогичными параметрами условно здоровых пациентов группы сравнения.

3. Усовершенствовать схему комплексного пародонтологического лечения хронического генерализованного пародонтита у женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани скелета путем курсового применения раствора лизиновой соли кетопрофена и аквакомплекса глицеросольвата титана в форме спрея на основании результатов клинико-лабораторных исследований.

4. Оценить клинические ближайшие и отдаленные результаты усовершенствованной схемы комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести.

5. Оценить динамику изменений качества жизни пациентов до и после лечения.

Степень разработанности темы исследования

В связи с важностью повышения результатов лечения хронического генерализованного пародонтита на этапе подготовки пациентов-женщин к последовательной специфической остеотропной терапии СМПКТС, особенно при нарушении ее микроархитектоники на фоне остеопороза, возникает высокая потребность в поиске эффективных комбинаций лекарственных средств и методов пародонтологического лечения, безопасных для предварительного периода системной терапии, подобранной многопрофильной командой врачей. Таким образом, прикладной аспект данного исследования заключается в обосновании комплексного подхода и разработке конкретных способов диагностики и лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у женщин

с СМПКТС, что отвечает современным стратегиям поиска путей к здоровому долголетию.

Научная новизна

1. Доказана статистически значимая ассоциация высокого риска СМПКТС и хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести.

2. Обоснована эффективность лазерного кюретажа с использованием раствора лизиновой соли кетопрофена и аквакомплекса глицеросольвата титана в форме спрея при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани по результатам клинико-лабораторных исследований.

3. Разработаны новые эффективные способы лечения ХГПСС у женщин с ОП (патент РФ № 2763874 от 04 мая 2021 г., патент РФ № 2802822 от 28.11.22 г.)

Теоретическая и практическая значимость

Определена оптимизация клинического и лабораторного обследования женщин с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и сниженной минеральной плотностью костной ткани, что может быть использовано как методологический базис в пародонтологической практике.

Доказана обоснованность последовательного применения раствора лизиновой соли кетопрофена и аквакомплекса глицеросольвата титана в форме спрея для лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани скелета.

Разработаны рекомендации по сопровождению пациентов с указанной патологией, а также сформированы междисциплинарные медицинские подходы к долгосрочному лечению и динамическому наблюдению пародонтологических больных, установлены и предложены сроки повторных лечебно-профилактических мероприятий.

Методология и методы исследования

При проведении исследования соблюдались этические принципы согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association of Declaration of Helsinki).

План клинического обследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург (председатель — заведующий кафедрой д.м.н., профессор Изможерова Н.В.), в соответствии с протоколом № 6 от 18.06.2021 г.

Стоматологическое обследование проводилось на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Иммунологические исследования ротовой жидкости, а также сыворотки крови выполнялись в ГКБ № 2 имени Миславского А.А.

Статистический анализ устанавливался при помощи лицензионной программы STATISTICA 13.3.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести у женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани и недостаточностью 25(ОН)D-витамина D является многофакторным заболеванием, обладает волнообразным течением, проявляется слабовыраженной клинической картиной на фоне снижения системного влияния механизмов регуляции минерального обмена костной ткани и местной нейрогуморальной дезадаптации. Характеризуется преобладанием вертикального типа резорбции над горизонтальным у пациентов с тонким биотипом десны и пародонтальных карманов — при толстом ее биотипе.

2. Включение в комплексную терапию раствора лизиновой соли кетопрофена и аквакомплекса глицеросольвата титана в форме спрея после лазерного кюретажа

пародонтальных карманов способствует повышению эффективности лечения, длительности ремиссии, снижению частоты обострений хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани скелета.

Достоверность исследования, апробация диссертации

Результаты выполненного исследования можно считать достоверными, так как они получены в процессе репрезентативного комплексного стоматологического обследования, проведенного до начала и в процессе пародонтологической терапии пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести на фоне системной патологии, и включают общие и специальные методы.

Основные положения представленной диссертации доложены и обсуждены на международных научно-практических конференциях (г. Тюмень, 2021 г. — 1; г. Ереван, 2021 г. — 1; г. Екатеринбург, 2021 г. — 3; г. Берлин, 2022 г. — 1). Апробация исследовательской работы выполнена на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 06.06.2023 г. и 23.06.2023 г. — на заседании проблемной комиссии по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Участие автора в работе над представленной диссертацией заключается в построении дизайна исследования, подборе и анализе литературы по изучаемой теме, планировании научной гипотезы, определении цели и задач настоящей работы. Автором лично проведено комплексное стоматологическое обследование 109 пациентов исследования, выполнено стоматологическое лечение пациентов, проведено дальнейшее динамическое их наблюдение. Заполнена необходимая медицинская документация до начала терапии и на этапах сопровождения

комплексного плана восстановления. Выполнено планирование и сбор материала для лабораторного этапа исследования. Автором выполнена статистическая обработка полученных результатов и их анализ. Совместно с научным руководителем написаны научные статьи, оформлены патенты.

Публикация результатов работы

За время написания диссертационной работы опубликовано 70 научных статей, из них по результатам исследовательской работы — 14 статей опубликовано в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ (1 статья — в журнале К1, 12 статей — в журнале К2 и одна статья — Scopus), оформлено 2 патента.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты материалов диссертационной работы внедрены в практическую деятельность кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и стоматологических клиник г. Екатеринбурга, г. Тюмени и г. Челябинска.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста. Состоит из 4 глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 223 источника, в том числе 62 отечественных, 161 зарубежный. Диссертационная работа иллюстрирована 12 таблицами и 42 рисунками.

Глава 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное представление об этиологии и патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта

Хронический пародонтит — это необратимое воспалительное многофакторное прогрессирующее заболевание зубочелюстной системы, индуцируемое дисбиозом патогенной микробиоты, характеризующееся сменой фаз обострения и ремиссии и сопровождающееся иммунными реакциями тканей с последующей воспалительной деструкцией всех компонентов пародонтального комплекса [1, 3, 5, 9, 57, 29, 22, 13, 10, 14, 17, 11, 36, 34, 62, 109, 125, 94, 166].

Перечисленные аспекты являются основными этиологическими детерминантами заболевания, патогенез которого строится на механизмах воспалительной деструкции тканей пародонтального комплекса и представляет собой систему сложного взаимодействия иммунных реакций макроорганизма с представителями патогенной биопленки [1, 9, 3, 57, 22, 13, 10, 14, 17, 11, 18, 19, 8, 35, 4, 36, 34, 62].

Согласно МКБ 10 (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) десятого пересмотра, хронический генерализованный пародонтит имеет код K05.3 и в зависимости от распространенности процесса может быть локализованным (K05.30) или генерализованным (K05.31) при вовлечении в процесс тканей у более чем 30 % зубов [1, 9, 3, 57, 2].

Пародонтальная патология признана научным сообществом чрезвычайно серьезной, поскольку пародонтит является шестым по распространенности заболеванием во всем мире. По мере взросления населения его частота увеличивается, приближаясь к 98 %. В настоящее время данный показатель, имея тенденцию к неуклонному росту, по статистическим данным в структуре всех

заболеваний достигает 11,2 %, охватывая 743 миллиона пациентов [1, 9, 3, 57, 31, 32, 20, 36, 125, 127, 94, 90, 124].

Пародонтит способствует потере зубов и является не только самостоятельной причиной патологии, но и следствием некоторых общих соматических заболеваний. В то же время многочисленные специфические патологические пути, такие как транслокация патогенов в кровь при bacteriemia, системное воспаление, индуцированное аутоиммунным повреждением тканей, имеют прямую корреляцию с ВЗП и системными патологиями, что позволило взглянуть на ХГП в новом ракурсе. Фактически воспалительно-деструктивные заболевания пародонта независимо связаны с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, остеопорозом, ревматоидным артритом и имеют достоверно подтвержденную общность с атеросклерозом [1, 9, 3, 57, 5, 35, 4, 23, 31, 32, 20, 36, 125, 127, 94, 90, 93, 108].

Систематизация накопленных диагностических и лечебных подходов при ВЗП, особенностей пародонтального фенотипа и факторов, индуцирующих развитие патологии, положена в основу новой современной классификации (Евро-Перио) 2018 года, которая принципиально отличается по построению от других классификаций и позволяет практикующему клиницисту учитывать риски, формы патологии, стадии развития, строить прогноз на будущее для пациентов [14].

Среди факторов, инициирующих возникновение воспалительных заболеваний пародонта, традиционно выделяют местные и общие. Их многообразие общеизвестно и широко представлено в медицинской литературе. Однако в патогенезе ВЗП большое значение имеет не столько выраженное влияние определяющего фактора, сколько суммарное их сочетание. Таким образом, формирование факторов в группы определяет динамику и уровень воспалительных изменений в тканях пародонта, причем сила возникших ассоциаций и количественная их оценка характеризуют перспективы прогноза и эффективность терапии ХГП [22, 18, 19, 8, 35, 4, 23, 33, 54, 55, 56, 58, 6, 34, 59, 60, 61, 2, 95, 109].

Наиболее существенным повреждающим агентом в патогенезе воспалительной деструкции по-прежнему остается резидентная и транзиторная

микробиота биопленок. Ее главенствующая роль легла в основу бактериальной концепции, которая продолжает доминировать в патогенезе ХГП уже более двадцати лет [22, 18, 19, 8, 35, 4, 23, 33, 54, 55, 56, 58, 6, 34, 59, 60, 61, 2, 95, 109, 155, 89, 109, 196, 181, 186, 195, 68, 136, 92, 167].

Особенности микробиомного профиля вместе с установленным набором пародонтопатогенов и активными продуктами метаболизма уникальны у каждого индивидуума. Они определяют течение, форму, характер и степень воспалительной деструкции тканей [17, 18, 19, 8, 35, 4, 23, 31, 34, 62, 103, 158, 139].

Установлена существенная роль биопленок при ХГП, а также их способность к последовательным этапам адгезии, колонизации и пенетрации, что в конечном счете обуславливает вирулентность патогенов. Адгезия патогенов в биопленках коррелирует с шероховатостью и структурой субгингивального рельефа тканей, характером субстрата, а также химической идентичностью поверхностных молекул [1, 3, 17, 34, 2, 109, 196, 181, 154, 139].

Формирование микроколоний и объединение бактериальных агентов в единую структуру происходит с началом синтеза экзоклеточного матрикса — облигатного признака существования патогенов в биопленке. Изучены ассоциации более 20 видов бактерий («красный», «оранжевый», «желтый» комплексы по Sohransky, 1998 г.), которые связаны с воспалительными заболеваниями пародонтального комплекса [172, 75].

Исследования патогенов в структуре биопленок также многообразны. Так, Kirst et al. установили различия микробиоты между пародонтальными карманами глубиной 6 мм и пародонтальными карманами более 7–8 мм. Ученые показали, что видовое разнообразие превалирует в пародонтальных карманах 6 мм по сравнению с более глубокими участками. Именно здесь сосредоточены основные известные болезнетворные пародонтопатогены [64].

В настоящее время, согласно новой номенклатуре, возбудителями воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта являются *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* и *Porphyromonas gingivalis*. Данные бактерии — это основные агенты, составляющие «триаду пародонтопатогенов»,

они имеют высокую активность в продукции токсической субстанции, формируют консорциумы и симбиозы, в которых реализуется их «чувство кворума» [57, 58, 6, 186, 195, 136, 92, 155, 172, 75, 82].

Между тем в некоторых отечественных и зарубежных источниках фигурируют данные количественной оценки бактериальных масс по семи пародонтопатогенам (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Cambylobacter rectus*) и по двенадцати пародонтопатогенам. В связи с этим рассматривается участие в развитии воспалительных реакций в пародонте недавно открытых видов — *Filifactor alocis*, *Desulfobulbus* spp., грамположительных представителей — *Streptococcus intermedius* и даже анаэробных бактерий рода *Parvimonas micra* и *Actinomyces* *Staphylococcus aureus* [57, 58, 6, 186, 195, 136, 92, 155, 172, 75, 82].

Особый интерес вызывает сегодня пародонтальная патология, ассоциированная с дрожжеподобными грибами рода *Candida*, а также инициация и обострение ХГП в присутствии SARS-CoV-2 или вируса гриппа H₁N₁ [57, 58, 6, 186, 195].

Основным локусом внимания в развитии ХГП остается десневая борозда, в которой происходит контакт патогенов с резидентными клетками — кератиноцитами эпителия, фибробластами соединительной ткани и связки, дендритными клетками и остеобластами. Эпителий десневой борозды представлен многослойным плоским эпителием, он не ороговеет и не дифференцируется в отличие от других кератиноцитов эпителия полости рта. Важной особенностью эпителия является высокая плотность клеточного соединения и повышенная регенеративная активность клеток базального и шиповидного слоев, наличие гликозаминогликанового вещества в их соединении [3, 5, 50, 16, 27, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 6, 34, 2, 109].

Прямое взаимодействие патогенов пародонта с эпителием приводит к адгезии и инвазии последних в его клетки. С этого момента эпителий выступает в роли барьера и индуктора иммунного ответа, предупреждая проникновение прежде всего хорошо известного *Porphyromonas gingivalis*. Начальное воспаление в тканях

пародонта инициируется рекрутированием, активацией и дифференцировкой различных провоспалительных клеток, таких как эозинофилы, нейтрофилы и макрофаги, а усиление неблагоприятного исхода определяется цитокиновым каскадом в тканях [3, 57, 10, 4, 54, 58, 6, 34, 59, 60, 61, 2, 109, 132, 195, 207].

По мере увеличения бактериальной нагрузки запускаются реакции на субмикроскопическом уровне. Экзотоксины, эндотоксины и ферменты биопленок (коллагеназа, гиалуронидаза, хондроитинсульфатаза) участвуют в разрушении тканей. Вместе с этим, выступая в качестве антигенов, они запускают формирование иммунных комплексов, которые, оседая на стенках капилляров, инициируют работу системы комплемента классическим или альтернативным путем. Первоначальная вазодилатация, а также последующий спазм сосудистой стенки, венозная гиперемия, стаз, тромбоз инициируют ишемию, прогрессирующее нарушение микроциркуляции в тканях пародонта, что способствует формированию очагов микронекроза. Патологические процессы, распространяясь по ходу микроциркуляторного русла, захватывают большую площадь тканей. Одновременно с этими процессами увеличивается рекрутирование и накопление полиморфноядерных нейтрофилов (PMN) в очаге поражения. Их количество и активация коррелируют с проницаемостью сосудистой стенки, усилением экссудации протеинов плазмы, ростом воспалительных реакций в тканях пародонта, увеличением глубины пародонтальных карманов и тяжестью ХГП в будущем. В процессе экссудации усиливаются отек, сдавление и повреждение сосудов. Молекулы клеточной адгезии, такие как IL-8, ICAM-1 и E-селектин, стимулируют дальнейший диапедез и активируют важные механизмы, направленные на реализацию врожденного иммунного ответа против бактериальной инфекции, обеспечивая тем самым поддержание гомеостаза в полости рта [66, 88, 175, 212, 103, 212, 214, 138, 175, 146, 170, 75, 183, 188, 176, 204].

Стремительная адгезия PMN в ответ на инфекцию или воспаление является ключевой парадигмой врожденного иммунитета, поскольку, с одной стороны, PMN реализуют механизмы фагоцитоза и нетоза, способствующие стимуляции

провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , которые опосредованно участвуют в разрушении тканей пародонта, за счет стимуляции процессов резорбции; с другой стороны, деятельность PMN вызывает образование активных форм кислорода (АФК), направленных на уничтожение бактерий. Кроме этого, чрезмерная продукция АФК может оказывать прямое цитотоксическое воздействие и на ткани посредством окислительного повреждения ДНК и белков. Данные вмешательства сказываются на росте и прогрессировании клеточного цикла, индукции апоптоза среди фибробластов соединительной ткани и вызывают большее формирование отека, способствуя разрыхлению структуры десневого эпителия борозды, накоплению в нем дегранулированных продуктов PMN, запускают каскад многочисленных последующих деструктивных реакций. В конечном счете большее нарушение микроциркуляции приводит к изменению тканевого дыхания, усугублению процессов тканевой гипоксии, возникновению местного ацидоза [36, 62, 106, 190, 97, 176, 204, 210, 108].

Значительная роль в патогенезе пародонтальной патологии отводится Toll — подобным рецепторам эпителиоцитов (TLRs) — многофункциональной системе, позволяющей транслировать сигнал о контакте с потенциальным патогеном на генетический аппарат клетки [138, 175, 146, 170, 75, 183, 188].

С дендритными клетками (DC) пародонтопатогены сталкиваются, как только преодолевают эпителиальный барьер. DC являются антиген-презентирующими клетками. Они циркулируют в кровеносном русле, перемещаясь в периферические ткани, захватывают патогены через соответствующие рецепторы распознавания образов, а также выполняют свои функции путем выработки IL-12 и IL-18. DC мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где стимулируют антиген-специфическую активацию и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Клетки Лангерганса являются еще одним членом семейства DC, обнаруженным в эпителии слизистой оболочки полости рта [109, 123, 195].

Клетки PDL рассматриваются как местные иммунные клетки пародонта, которые лежат на границе с цементом корня и альвеолярной костной тканью вблизи зоны остеобластов и остеокластов. Стимуляция LPS пародонтопатогенами

усиливает выработку клетками PDL провоспалительных цитокинов за счет активации рецепторов TLR4 и передачи сигналов NF- κ B. Фибробласты пародонтальных связок и десневые фибробласты продуцируют многочисленные эффекторные молекулы, такие как TNF- α , IL-6, IL-8, принимая участие в регуляции воспалительного процесса и метаболизма костной ткани [165, 155, 109, 106, 195, 66].

Моноциты и макрофаги – связующее звено между врожденными и адаптивными иммунными реакциями. Моноциты являются иммунными клетками, участвующими в разрушении тканей пародонтального комплекса ввиду возможности дифференцироваться в остеокласты под действием различных пусковых механизмов. При экспозиции на LPS они превращаются в эффекторные клетки с непрерывным наращиванием пулов провоспалительных цитокинов, простагландина и хемокинов, благодаря этому реализуется восполнение лимфоцитов и моноцитов в поврежденных тканях [87, 83, 186, 196, 155, 98, 175, 146, 187].

Ремоделирование кости точно контролируется балансом между процессами резорбции и ее образованием, обеспечивающими отсутствие чистого изменения общей костной массы, и цитокины играют ключевую роль в поддержании данного костного гомеостаза. Кроме того, в этом процессе задействованы прежде всего остеобласты (OBs), предшественниками которых являются мезенхимальные стволовые клетки. OBs отвечают за непрерывность процесса ремоделирования кости, в то время как остеокласты (OCs) участвуют в резорбции минеральных и органических компонентов ее матрикса. OCs дифференцируются по линии макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга. Они представляют собой единственные резорбирующие кость клетки, деятельность которых регулируется многочисленными цитокинами. Макрофагальный колониестимулирующий фактор и активатор рецептора лиганда NF- κ B играют центральную роль в их дифференцировке, которая носит название «остеокластогенез» [87, 83, 186, 196, 155, 175, 146, 187, 170, 179].

Открытие активатора рецептора оси NF- κ B (RANK) — лиганда RANK (RANKL) и остеопротегерина (OPG) в середине 1990-х годов привело к огромным достижениям в области остеоиммунологии [1, 9, 3, 57, 5, 29, 22, 10, 54, 55, 56, 58, 6, 34, 59, 60, 61, 2, 106, 102, 212, 103, 175].

NF- κ B (RANK) — это рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B, трансмембранный белок I типа из известного семейства рецепторов TNF, его активация вызывает резорбцию костной ткани и дифференцировку клеток-предшественников остеокластов [1, 9, 3, 57, 10, 54, 55, 56, 58, 6, 34, 59, 60, 61, 2, 106, 102, 212, 103, 175].

RANKL вырабатывается различными клетками, такими как остеобласты или стромальные клетки, фибробласты, активированные Т-лимфоциты, В-лимфоциты и считается катализатором дифференцировки ОС. Поверхность клеток остеокласта и преостеокласта покрыта рецепторами RANK, которые активируются RANKL. При повышенных концентрациях RANKL костная резорбция увеличивается [5, 22, 10, 54, 55, 56, 58, 6, 34, 59, 60, 61, 2, 106, 102, 212, 103, 175].

Сигнальная ось RANKL–RANK в основном регулирует процесс дифференцировки остеокластических клеток-предшественников, а также усиливает активность зрелых остеокластических клеток, повышает резорбцию кости. Остеопротегерин (OPG), также известный как фактор ингибирования остеокластогенеза, секретируется остеобластами и стромальными клетками и функционирует как антагонист против специфического рецептора RANK, конкурентно связываясь с поверхностью молекул RANK. Таким образом, он не только останавливает соединение рецепторов RANKL с RANK, но и препятствует процессу дифференцировки как остеокластов, так и остеокластической активности клеток [54, 55, 56, 58, 6, 34, 59, 60, 61, 2, 106, 66, 98, 70, 102, 212, 103, 175].

Ремоделирование кости (ее формирование и резорбция) — это процесс, который контролируется системой RANKL, RANK и OPG, она считается основным ключевым фактором метаболизма кости. Сегодня известно — RANK, OPG и RANKL играют решающую роль в регуляции деструкции твердых и мягких опорных тканей пародонта. Взаимодействие белков RANKL, OPG с

бактериальными побочными продуктами и медиаторами воспаления во время заболеваний пародонта запускает и контролирует деструктивный процесс распада тканей пародонта [132, 170, 115, 179].

Таким образом, OPG действует как негативный регулятор остеокластогенеза, поскольку, связываясь с RANKL, он препятствует взаимодействию RANKL-RANK. Ось RANK/RANKL/OPG играет жизненно важную роль в гомеостазе костей [132, 170, 115, 179].

PGE₂, продуцируемый остеобластами, является хорошо известным медиатором воспалительной резорбции кости. Общеизвестно, что LPS и провоспалительные факторы, включая интерлейкин-1 α , усиливают опосредованную продукцию PGE₂ и экспрессию RANKL в остеобластах, способствуя остеокластогенезу и воспалительной резорбции костной ткани. Таким образом, фактически несбалансированная продукция медиаторов воспаления, недостаток их выработки, дефицит и диспропорциональный синтез противовоспалительных цитокинов или противомикробных пептидов являются существенным звеном патогенеза пародонтальной патологии [182, 179].

В контексте вышеизложенных аспектов этиологии и патогенеза ВЗП следует отметить, что в науке и клиническом здравоохранении накоплены многочисленные эпидемиологические, экспериментальные и интервенционные исследования по проблеме воспалительной деструкции тканей при пародонтальной патологии. Однако, невзирая на пристальный интерес к ним, в фокусе внимания по-прежнему остаются механизмы, инициирующие переход субгингивальной микробиоты к дисбиотическому сдвигу; условия, способствующие возникновению прогрессирующей воспалительной деструкции тканей пародонта; переход гингивита в пародонтит, локальной формы воспаления в генерализованную; особенности связей дисбиотической микробиоты с врожденным и приобретенным иммунным ответом хозяина [57, 22, 10, 14, 17, 23, 31, 34, 59, 60, 61, 2, 95, 109, 109, 195, 136, 92, 187].

1.2 Патогенетические параллели хронического генерализованного пародонтита и сниженной минеральной плотности костной ткани скелета

Первые исследования по изучению взаимосвязи между СМПКТС и ХГП проведены еще в 1968 году. Учеными Groen et al. (Groen Menczel, & Shapiro) установлено, что у пожилых больных с патологической системной МПКТ скелета (СМПКТС), известной как остеопения и остеопороз (ОПЗ), более часто выявлялись воспалительные заболевания пародонта ВЗП в сравнении с пациентами группы контроля [124].

Сегодня исследования в сфере костного метаболизма и особенностей его течения при ВЗП по-прежнему продолжают, только на официальном сайте Pubmed за последние пять лет их количество превысило 11 000. И хотя в развитии воспалительной деструкции межальвеолярных перегородок при ХГП доминирующая роль остается за патогенной биопленкой, особого внимания заслуживают исследования по изучению корреляции между СМПКТ скелета и убылью кости в области альвеолярных отростков челюстей, а также между СМПКТС и потерей клинического прикрепления (CAL) при ХГП [136, 204].

Остеопения не является клиническим диагнозом и определяется как состояние «патологически сниженной костной массы» или «низкой плотности костной ткани», которое не достигает степени остеопороза. ОПЗ (по МКБ-10, код M80, M81), согласно определению ВОЗ, является метаболическим заболеванием, характеризующимся снижением костной массы, нарушением ее микроархитектоники и, как следствие, переломами костей. Основные клинические проявления остеопении и ОПЗ — переломы позвонков, бедра, костей периферического скелета при минимальной травме. Старение населения увеличивает экономическую нагрузку, связанную с заболеваемостью ОПЗ и смертностью от его осложнений. В 2025 году стоимость лечения остеопоротических переломов, по прогнозам специалистов, вырастет более чем на 50 % по сравнению с 17 миллиардами долларов, затраченными в 2005 году. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше ОПЗ выявляется у 34 % женщин и 27

% мужчин, а частота остеопении составляет 43 % и 44 % соответственно. Показатели смертности в течение первого года после перелома бедренной кости в РФ считаются высокими — от 12 до 40 % [57, 20, 34, 59, 60, 61, 2, 95, 109, 109, 195, 136, 92, 187].

Референсным скрининговым методом выявления остеопении и ОПЗ является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), которая позволяет количественно рассчитать МПКТ в граммах на квадратный сантиметр и часто встречается в научных исследованиях о ХГП и его корреляциях со СМПКТ скелета. Вместе с DXA современные подходы к диагностике и лечению ХГП дополнены сегодня важным диагностическим критерием — потерей клинического прикрепления (CAL), объединяющим глубину пародонтальных карманов (PPD), миграцию десны от эмалево-цементного соединения в виде рецессий и потерю костной массы межальвеолярных перегородок (%) [155, 84].

В период с 1996 года до настоящего момента выявлено около десяти исследований, посвященных вопросам взаимовлияния костной ткани челюстей и МПКТ скелета. В научных работах Okabe et al. (2008 г.), Taguchi et al. (2007 г.), Brennan et al. (2008 г.) и др. установлена обратная корреляция между альвеолярной потерей костной массы при ХГП и системной МПКТ у пациентов по данным DXA. Учеными Okabe S., Horner K., Devlin H., изучавшими взаимосвязь ХГП и СМПКТ скелета, выбрано измерение кортикального слоя нижней челюсти (MCW) в качестве параметра для исследования. Полученные данные демонстрируют истончение MCW и его значительную корреляцию с СМПКТ скелета, поэтому данный параметр может рассматриваться в качестве индикатора потенциального риска ОПЗ. Между тем этими же учеными установлено: параметр MCW не может выступать критерием для выявления системных переломов. Однако рисунок трабекулярной костной ткани, напротив, является предиктором ОПЗ у женщин и изучается в работах Островской Л.Ю., Пихлак У.А., Ханиной А.И. [57, 5, 29, 22, 13, 10, 20, 42, 16, 2, 131, 205, 206, 207, 209, 210, 211, 216].

В исследованиях зарубежных авторов также имеются данные, свидетельствующие, что ОПЗ влияет на течение ХГП путем снижения массы и

плотности его трабекулярной кости. Данная особенность подробно изложена в исследованиях Ayed M.S. (2019 г.), Shuai Xu (2021 г.), Shafiq S.S. (2018 г.), Saudi Med J. (2019 г.). Клинические, рентгенологические и экспериментальные результаты этого исследования показывают, что ОПЗ оказывает прямое влияние на скорость прогрессирования воспалительной резорбции при ХГП, а рентгенологические методы диагностики зубочелюстного аппарата возможны для использования в качестве инструментов скрининга ранних признаков ОПЗ у больных [109].

Вместе с этим CAL является важным диагностическим и клиническим параметром, подтверждающим стадию ХГП и эффективность пародонтологического лечения в динамике. Результаты исследований Mashalkar et al. (2018 г.), Passos-Soares et al. (2017 г.), Penoni et al. (2016 г.), Juluri et al. (2015 г.), Singh et al. (2014 г.) и др. сосредоточены на изучении корреляции между CAL и ОПЗ. Большинство из перечисленных исследований проведено среди женщин постменопаузального периода, и для представления МПКТ также изучалась DXA [170, 78, 84].

Поскольку тотальное разрушение зубодесневого соединения способствует снижению межальвеолярных перегородок, потере костной массы в альвеолярных отростках челюстей, утрате зубов, многие исследования сосредоточены на корреляции между CAL и утратой зубов у пациентов с СМПКТС. В научных работах Taguchi A., Tak I-H., Gondim V., Iwasaki M., Grocholewicz K., Mohammad A.R., Nicopoulou-Karayianni K., Krall E.A., Drozdowska B. и др. установлена положительная связь между CAL и утратой зубов. Однако в исследованиях Singh A., Moeintaghavi A., Hildebolt C., May H. получены противоречивые результаты в отношении этой возможной корреляции, связанные, вероятно, с небольшими размерами выборок, наличием факторов риска, приемом лекарственных средств и др. обстоятельствами, которые могут приниматься во внимание [155, 74, 170, 78, 84, 207].

Albandar J.M. (2018 г.) с коллегами описали проявление системных заболеваний и состояний, существенно влияющих на CAL. Результаты работы

объединили различные системные заболевания, включая СМПКТС, которые могут приводить к потере тканей пародонтального комплекса независимо от ХГП или, напротив, обуславливают САЛ и ХГП, являясь серьезными метаболическими нарушениями [65].

Таким образом, фундаментальные исследования за последние пять лет представляют негативное влияние хронического воспаления на ремоделирование костной ткани в целом, что важно в патогенезе системной остеопении, ОПЗ и ХГП. Это позволило патофизиологам позиционировать хроническое воспаление как центральное механистическое связующее звено между двумя перечисленными заболеваниями. В частности, доказано, что локальная и системная гиперпродукция цитокинов, хроническая воспалительная реакция с активацией остеокластов усугубляют остеокластическую резорбцию кости, одновременно подавляя формирование кости остеобластами, что приводит к ее потере в области челюстей и снижению костной массы скелета в целом. Данная гипотеза согласуется с эпидемиологическими результатами о негативной роли таких рисков, как дефицит 25(ОН)D-витамина D и курение, воздействие которых может быть опосредовано усилением окислительного стресса и ухудшением системных реакций организма на воспаление [207, 209, 210, 211].

Wang & McCauley в 2016 году представили крупное исследование, демонстрирующее роль эстрогенов в качестве причинного фактора, снижающего защитный эффект поглощающей способности костной ткани, который влияет на ее микроархитектонику в динамике за счет стимуляции факторов костной резорбции и снижения уровня компонентов костеобразования, склонности к ингибированию всасывание кальция. Подобные аспекты наиболее полно раскрываются в работах отечественных авторов, выполненных под руководством академика Янушевича О.О. [62, 179, 131, 205, 206, 207, 209, 210, 211, 216, 218, 63].

Профилактика СМПКТС — наиболее разумный способ победить болезнь и контролировать ее течение. Ранняя диагностика негативных изменений костной ткани скелета является одной из основ современной медицины. Поэтому сегодня рекомендуется регулярный скрининг состояния полости рта, мониторинг течения

ХГП и контроль за МПКТ как на системном, так и локальном уровне. Вместе с этим исследования в области патофизиологии начала 21 века свидетельствуют о роли возраста и пола как немодифицируемых факторов, общих в патогенезе ХГП и СМПКТС. При этом в качестве гипотез корреляции двух заболеваний рассматриваются различные аспекты патологического старения, влияние гормональных нарушений, специфические особенности менопаузы как общие звенья патогенеза, односторонне действующие и на ухудшение здоровья тканей пародонта, и на системное СМПКТС [36, 55, 56, 58, 6, 94, 86, 197, 64, 107, 132, 200, 93, 108].

1.3 Влияние витамина 25(ОН)D-витамина D на состояние здоровья женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани скелета

Роль витамина D — основного секостероида, который объединяет большую группу витаминов D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ — очевидна и особенно актуальна для поддержания активного долголетия у женщин со СМПКТС. Персонализированная концентрация 25(ОН)D-витамина D в сыворотке крови является лучшим индикатором для мониторинга статуса нативного витамина 25(ОН)D-витамина D (нг/мл), а его значения до 20 (нг/мл) признаются дефицитными. Диапазон от 20 (нг/мл) до 30 (нг/мл) рассматривается как недостаточность, значения от 30 (нг/мл) признаны нормальными. И хотя согласно клиническим рекомендациям по назначению витамина 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) широкий популяционный его скрининг не рекомендуется, все же он показан пациентам, имеющим факторы риска для развития недостаточности и дефицита витамина 25(ОН)D-витамина D, как, например, пре- и постменопаузальный периоды у женщин, возраст которых достиг 45 и более 55 лет. Особенности состояния здоровья женщин в это время сопровождаются плавным запрограммированным угасанием репродуктивной системы, нарастанием экстрагенитальной патологии, формированием гипоэстрогенного фона, СМПКТ, появлением метаболических сдвигов, возникновением полиморбидности. В основе данных процессов лежат

универсальные механизмы, обусловленные иммунологическими и дезадаптационными сдвигами, цитокиновым дисбалансом, тканевой гипоксией, свободнорадикальным окислением, нарушением механизмов антиоксидантной защиты, эндотелиальной дисфункцией. Их совокупность способствует поражению органов-мишеней, возникновению возраст-зависимой полиорганной недостаточности, преждевременному старению [166, 144, 74, 148].

Перечисленные механизмы затрагивают зубочелюстной аппарат женщины и, существенно влияя на качество жизни, проявляются поражениями твердых тканей зубов и пародонта, вызывая раннюю их подвижность и последующую потерю, способствуют снижению межальвеолярной высоты, появлению вторичных зубочелюстных аномалий, сказываются на ухудшении внешнего вида и в совокупности принципиально снижают личностную и психоэмоциональную оценку женщины [164, 155, 115, 194, 205].

По мнению Соляновой Н.А. и соавторов, количество научных исследований, посвященных процессам старения, возрастает с каждым годом. При этом роль витамина 25(ОН)D-витамина D как прогормона и участника местных ауто- и паракринных механизмов становится очевидной [50].

Влияние 25(ОН)D-витамина D на опорно-двигательную систему и кальциево-фосфорный обмен определяется его уровнем в сыворотке, а дефицит ведет к серьезным изменениям в биохимических процессах, поскольку 25(ОН)D-витамина D задействован в более чем 10 000 химических реакций. Координированная продукция паратиреоидного гормона, тиреокальцитонина, гормона роста, половых гормонов, пролактина, инсулина и других регуляторов костного метаболизма определяет качество МПКТ [9, 57, 11, 8, 24, 41, 20, 56, 165, 199].

25(ОН)D-витамина D поддерживает необходимый для активного долголетия процесс всасывания ионов кальция в просвете тонкого кишечника энтероцитами, эффективно обеспечивает его реабсорбцию почками. 25(ОН)D-витамина D уменьшает секрецию паратиреоидного гормона и участвует в регуляции системной резорбции кости, стимулирует выработку остеобластов в костной ткани и увеличивает активность щелочной фосфатазы, оптимизирует процессы обновления

кости. 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) активно задействован в наращивании костной массы за счет увеличения количества белков в матриксе. В связи с этим 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) по праву признан фактором регуляции процессов метаболизма на разных уровнях, а также естественным участником многочисленных клеточных процессов [200].

В исследованиях Liu и соавт. установлено, что во время воспалительно-деструктивной резорбции фибробласты тканей пародонта продуцируют 25-гидроксилазу, которая также стимулирует выработку 25(ОН)D-витамина D (нг/мл). Таким образом, создание активной формы 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) достигается как за счет нарастания внутриклеточных его концентраций для выполнения собственных функций без участия общего кровотока, так и с ним [7, 56, 34, 61, 213, 165, 81, 181].

Под руководством Tang et al. подтверждена гипотеза об эффективности 25(ОН)D-витамина D в профилактике и лечении ХГП. Ученые Teles et al. установили противовоспалительные эффекты 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) при заболеваниях пародонта за счет влияния его более высоких концентраций в сыворотке крови на уровни IL-6 [194].

В заключение стоит отметить, что 25(ОН)D-витамин D (нг/мл) играет существенную роль при ВЗП, поскольку принимает участие в синтезе белков, необходимых для предупреждения проникновения пародонтопатогенов в глубокие субгингивальные пространства, активирует синтез пептидов иммунными и эпителиальными клетками, а также запускает иммунные реакции, участвуя в костном ремоделировании скелета и челюстных костей.

1.4 Методы лечения заболеваний пародонта с применением жидких лекарственных форм

Эффективная терапия ВЗП предполагает выполнение комплекса мероприятий, которые позволяют своевременно купировать воспалительные явления, ингибировать отдельные стадии на всех этапах лечения, контролировать

контаминацию и элиминацию патогенной микробиоты, инициировать восстановление и регенерацию тканей пародонтального комплекса. Для реализации данных целей на фармакологическом рынке предложен богатый ассортимент различных лекарственных средств, способных регулировать объем назначаемого медикаментозного сопровождения в зависимости от клинической формы заболевания [1, 3, 57, 13, 2, 65, 88, 121, 214, 84, 175, 184, 218, 85, 115, 220].

В пародонтологии активно используются антимикробные, противовирусные, противогрибковые вещества, кератопластические средства, протеолитические ферменты, витамины, кортикостероидные, цитостатические, обезболивающие, нестероидные противовоспалительные, иммуномодулирующие лекарственные препараты и др. [1, 3, 57, 13, 60, 2, 65, 88, 121, 214, 137, 153, 84, 175, 184, 220].

Для удобства их применения изготавливаются твердые и мягкие лекарственные формы, однако наиболее популярной лекарственной формой для лечения заболеваний пародонта признана и охотно используется среди практикующих клиницистов жидкая форма лекарственных средств (ЛС), которая объединяет настои, отвары, настойки, экстракты, слизи, микстуры, линименты, а также растворы, спреи и аэрозоли [1, 3, 57, 13, 175, 184, 218, 85, 115, 220].

Растворы, спреи и аэрозоли являются дозированными лекарственными формами, предназначенными для орошений, распылений, ирригации, инстилляций, ингаляций, аппликации, применения ротовых ванночек, втираний, лечебных повязок как на поверхности слизистой альвеолярных отростков, так и для внесения в пародонтальные карманы [1, 3, 57, 33, 26, 30, 39, 60, 214, 137, 153, 113, 85, 115, 220].

Однако в условиях постоянного увлажнения полости рта возникает очевидное снижение концентрации лечебных веществ в растворе, в то время как введение пролонгаторов в его состав способствует сравнительно более длительному контакту препарата с тканями пародонта, позволяя достигнуть желаемого высвобождения веществ; тем не менее, за счет присутствия загустителей и гелеобразователей повышается риск нежелательных реакций и побочных эффектов у восприимчивых пациентов. В присутствии указанных добавок затрудняется доступ кислорода к тканям, что потенцирует большее

размножение анаэробной микрофлоры «красного комплекса» и усугубляет течение ВЗП [1, 3, 57, 33, 26, 30, 39, 60, 214, 137, 153, 113, 85, 115, 220].

В исследованиях Gediminas Žekonis et al. (2019, 2020, 2021 г.) доказана эффективность механического лечения тканей пародонта в сочетании с еженедельным наддесневым их орошением при помощи аэрозольного 0,5 % раствора H_2O_2 [90].

Популярность орального способа доставки ЛС обладает с точки зрения доказательной медицины особым значением и практической значимостью, повышая качество жизни пациентов при использовании ЛС в форме оральных аэрозолей при заболеваниях сердечно-сосудистой, дыхательной системы, аллергических реакциях и многих др. заболеваниях. Между тем серьезные технические ограничения и незначительный накопленный клинический опыт их назначений в пародонтологии предполагают в настоящее время проведение дальнейших исследований для обоснованного использования аэрозолей в стоматологической практике [108, 90, 193].

Альтернативной формой ЛС для распыления являются спреи. Они не содержат пропеллента, и ЛС подаются в данной форме через механическое устройство — поршневой мини-насос, который работает при атмосферном давлении. Спреи обладают грубой дисперсностью, позволяющей эффективно применять их при лечении ВЗП и заболеваниях полости рта без особых ограничений [13, 36, 39, 96, 90, 140, 117, 112, 115, 220, 108, 90, 193].

Преимущества использования ЛС в форме аэрозоля или спрея в сравнении с растворами понятны, поскольку быстрота и удобство их применения, эргономичность упаковки, отсутствие прямого контакта ЛС с внешней средой и точность дозирования позволяют эффективно решать лечебные задачи. В то же время особенности сборки устройств, загрязнение и закупорка поршня после использования баллона, вынужденное или избыточное заглатывание ЛС с последующим нежелательным поступлением лекарственных веществ в системный кровоток, а также аналогичное снижение максимальной терапевтической концентрации ЛС в присутствии ротовой жидкости приводят к сокращению

времени экспозиции препаратов на тканях пародонта и в пародонтальных карманах. Вместе с этим применение ЛС в форме спрея и аэрозоля имеет общие противопоказания, к которым относятся повышенная индивидуальная непереносимость, заболевания печени, почек, щитовидной железы, ЖКТ, дыхательных путей в состоянии декомпенсации, алкогольная зависимость, эпилепсия [140, 117, 112, 115, 220, 108, 90, 193].

Интересным представляется исследование, выполненное Carren The Sui Lin, Rajagopalan Raman в отношении сравнительной эффективности применения спреев, растворов для полосканий для полости рта. Заключение ученых сопоставимы с аналогичными другими исследованиями. Вследствие вышесказанного спреи могут применяться наравне с полосканиями. Метод окрашивания (Star Brand, true blue color) и визуализации полости рта со слизистой оболочкой неба в научной работе авторов позволил сфокусировать акцент на местной терапии, решая задачу снижения риска токсичности по сравнению с системным введением противовоспалительных и местно-анестезирующих ЛС при различных видах патологии [220, 108, 90, 193].

Популярными и наиболее часто используемыми в пародонтологии остаются 0,12 % и 0,2 % растворы хлоргексидина для лечения ВЗП. Охотно применяются в последние годы растворы лизиновой соли кетопрофена («Домпе», Италия) и титана глицеросольвата аквакомплекса «Тизоль» [108].

Перечисленные ЛС рассматриваются клиницистами в форме раствора для полоскания полости рта или спрея. Большинство препаратов для лечения острых респираторных инфекций ротоглотки нашли также применение в стоматологической практике при лечении заболеваний полости рта и пародонта. К ним относятся: «Тантум верде» спрей и раствор (Анжелини, Италия), «Мирамистин-спрей» (Мегаинфарм, Австрия), «Гекса-спрей» (Lab.Bouchara-Recordati, Франция), «Спрей для полости рта с Исландским мхом, прополисом, ромашкой, шалфеем, календулой» (Д-р Мюллер, Чехия), спиртовой раствор «Стоматофит» («Фитофарм Кленка», Польша) и водный раствор «Ротокан» (ФармВИЛАР) [140, 117, 112, 115, 220, 108, 90, 193].

Растворы лизиновой соли кетопрофена (производитель «Домпе», Италия, или «Кетопрофен-лор», производитель Фармстандарт-лексредства, Россия) содержат действующее вещество кетопрофен 16 мг/мл. Лизиновая соль кетопрофена — это раствор нестероидного противовоспалительного средства, предназначенный для симптоматического лечения воспалительных заболеваний полости рта и ротоглотки. Механизм действия раствора построен на угнетении синтеза медиаторов воспаления за счет ингибирования циклооксигеназы I и II типа. Препарат стабилизирует мембраны лизосом и ограничивает высвобождение разрушающих ткани ферментов, тормозит активность нейтрофилов, ограничивает экссудацию, снижает проницаемость сосудистой стенки, оказывает противоотечное действие, купирует таким образом воспаление. Лизин — это незаменимая аминокислота, которая не может быть синтезирована организмом и поступает только с пищей и добавками. Лизин обладает широким спектром биологических эффектов, прежде всего лизин жизненно необходим как составляющая белков организма. Эта аминокислота в больших количествах содержится в коллагене, который обеспечивает крепость мышц, связок, хрящей и сухожилий. Применение кетопрофена в форме водного раствора лизиновой соли уникально, поскольку присутствие лизина, который способствует абсорбции кальция из кишечника, снижает и смягчает негативное влияние кетопрофена на метаболизм 25(OH)D-витамина D, позволяет присутствующий в лечебном средстве лизин рассматривать одновременно и как профилактическое средство, в том числе для коррекции гиповитаминоза по витамину 25(OH)D-витамина D [140, 117, 112, 115, 220, 108, 90, 193].

Раствор титана глицеросольвата аквакомплекс в форме дозированного спрея аквакомплекса глицеросольвата титана (АКТГ, регистрационное удостоверение № 93\192\1; Емельянов А.С., 2002 г.) разработан научно-производственным объединением «Олимп», г. Екатеринбург [18, 62].

В научных работах К.Л. Ларионовой формула АКТГ изображена общей формулой — $Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot 10C_3H_8O_3 \cdot 40H_2O$. Это лекарственное вещество, разрешенное к медицинскому применению, обладающее противовоспалительным, противомикробным, антивирусным, антиаллергическим, антиоксидантным,

противоотечным, анальгезирующим действием. Структура молекулы АКГТ предполагает комплексообразующую способность препарата. Элемент титан, встроенный в химическую формулу, не отнесен к биогенным элементам, но он является жизненно необходимым, учитывая электронное строение атома, формы и свойства его соединений, содержание в организме и выполняемые им функции. Титан накапливается в плазме крови, печени, железах внутренней секреции, он необходим для построения эпителиальной ткани, процессов иммуногенеза, спинномозговой жидкости, для различных отделов головного мозга, для формирования костной мозоли при переломах и т.д. Титан оказывает положительное влияние на эритропоэз, увеличивает число эритроцитов, катализирует синтез гемоглобина. Он участвует в процессах кроветворения, иммуногенеза, не обладает кумулятивными свойствами. Это свидетельствует о целесообразности создания титансодержащих лекарственных средств [18, 62].

Препараты титана малотоксичны и являются сильными биостимуляторами. Их действие на клеточные мембраны является химическим процессом нулевого порядка, обеспечивает высокий ингредиент концентраций калия и кальция, обеспечивает нейтрализацию «вредного» воздействия неблагоприятных экологических факторов. Комплексоны (например, НТФ) образуют с титаном (IV) растворимые и нерастворимые комплексы. Они могут быть применены при детоксикации организма (выведение ионов тяжелых металлов, токсичных лигандов, радионуклидов) в качестве энтеросорбентов, иммуномодуляторов, антисептиков при нарушении состава крови и др. (Емельянов А.С. с соавт., 2010 г; Махотина М.В., 2016, 2018 г.г.). Таким образом, АКГТ — лекарственное вещество, разрешенное к медицинскому применению, обладает противовоспалительным, противомикробным, противовирусным, антиаллергическим, антиоксидантным, противоотечным, анальгезирующим действием [18, 62].

Поскольку этиология заболеваний пародонта имеет многофакторную природу и протекает с прогрессирующей потерей эпителиального и/или соединительнотканного прикрепления на фоне воспалительной деструкции, контроль за скоплением зубного налета в полости рта рассматривается как один из

наиболее ключевых модифицируемых факторов риска при ее развитии. Местная лекарственная терапия жидкими лекарственными средствами в форме растворов и спреев при курсовом применении в пародонтологии предусматривает решение существенных задач: необходимость остановки воспалительных явлений, исключение инфицирования пародонтальных карманов, восстановление микроциркуляции, улучшение обмена веществ, стимуляцию регенерации тканей [140, 117, 112, 115, 220, 108, 90, 193].

Резюмируя изложенное, важно учитывать, что развитие прогрессирующей деструкции костной ткани альвеолярных отростков челюстей у женщин старше 45 лет происходит не только при непосредственной активности пародонтопатогенов, существенное значение имеет комбинация предрасполагающих местных и системных факторов, активация адаптивного иммунного ответа с последующей выработкой антиген-специфических лимфоцитов и клеток памяти.

Важной составляющей современного индивидуализированного лечения ХГП на фоне СМПКТ является своевременное назначение ЛС в низких концентрациях с пролонгированным действием для высокой эффективности терапии на фоне сокращения курсового использования.

Назначение витамина 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) в персонифицированной дозировке с препаратами кальция пациентам необходимо для торможения Th1-клеточной пролиферации и дифференцировки, угнетения синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α . Налаженная регуляция кальциевого баланса 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) стимулирует выработку антимикробных продуктов, модулирует воспалительные реакции и иммунный ответ. Данные биологические эффекты еще раз доказывают широту действия метаболитов 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) в организме женщин и позволяют взглянуть по-новому на некоторые звенья патогенеза ХГП при СМПКТС, что может быть особенно актуально при разработке новых подходов для комплексной специфической терапии ХГП у пациентов с указанной системной патологией.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и объекты исследования

Работа является клинико-лабораторным исследованием и выполнена в период с 2021 по 2024 гг. План клинического обследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург (председатель – заведующий кафедрой д.м.н., профессор Н.В. Изможерова), в соответствии с протоколом (заключение № 6 от 18.06.2021 г.).

Стоматологическое обследование и лечение пациентов проводилось на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (заведующий отделением — к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний Е.А. Семенцова). Иммунологические исследования ротовой жидкости и сыворотки крови выполнялись в ГКБ № 2 имени А.А. Миславского. Все пациенты ознакомились и подписали необходимые информированные добровольные согласия на участие в исследовании, заполнили анкеты о состоянии здоровья.

Для выполнения поставленных задач обследовано 109 пациентов-женщин в возрасте от 47 до 69 лет (по данным новой классификации возрастов ВОЗ, 2022 г.) с диагнозом по МКБ 10 — K05.31 Хронический пародонтит. При проведении исследования соблюдались этические принципы согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association of Declaration of Helsinki).

Критерии включения пациентов в исследование: женщины в возрасте от 47 до 69 лет с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, с наступившей менопаузой и вторичной аменореей более одного года, которая не являлась следствием хирургических или медицинских процедур; с отсутствием системных воспалительных заболеваний, подтвержденных

обследованием врача-ревматолога; отсутствием заместительной гормональной или остеопоротической терапии; отсутствием данных об уровне 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) в сыворотке крови; согласие на консультацию и обследование в процессе участия в исследовании у врача-терапевта или врача-эндокринолога; сознательное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острые формы и обострение сопутствующих хронических заболеваний; онкологические заболевания; лица, проживающие в домах престарелых или имеющие когнитивные нарушения; индивидуальная непереносимость и/или аллергические реакции на лизиную соль кетопрофена, тизоль, хлоргексидина биглюконат. Несогласие пациента с условиями исследования.

Дизайн исследования предполагает две части.

Первая часть исследования выполнена в дизайне проспективного когортного исследования и в процессе диагностики объединила пациентов в две клинические группы в зависимости от наличия хронического генерализованного пародонтита средней степени (ХГПСС).

Таким образом, в первую группу включены 76 пациентов с выраженными проявлениями ХГПСС и СМПКТС. Во вторую группу вошли 33 женщины с нормальной МПКТ ткани (группа сравнения) без субъективных пародонтологических жалоб и активных клинических проявлений других стоматологических заболеваний. Общее число групп в первой части исследования — 2, включая группу сравнения.

Стоматологический диагноз устанавливался всем пациентам-женщинам на основании полученных жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, внешнего осмотра и состояния полости рта, клинических проявлений, характера и степени распространенности патологических изменений в тканях пародонта, результатов рентгенологической диагностики по данным компьютерной томографии пациентов и в соответствии с классификацией болезней пародонта, принятой на XVI Пленуме правления всесоюзного общества стоматологов в ноябре 1983 г. (дополнения от апреля 2001 г.): «Хронический генерализованный пародонтит средней степени

тяжести», а также в соответствии с классификацией Needelman, Tonetty et al. (2018 г.), исходя из стадии процесса, уровня клинического прикрепления (CAL), данных рентгенологической картины, количества утраченных зубов. В группе сравнения — «Хронический генерализованный пародонтит легкой степени, в ремиссии». Данные дизайна исследования изображены на рисунке 1.



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Во второй части исследования женщины первой группы методом рандомизации поделены на две абсолютно одинаковые подгруппы по 38 человек (подгруппа N 1, подгруппа N 2) для дальнейшего исследования и осуществления

методов комплексного лечения ХГПСС, а также в зависимости от схемы и методики лечения. Участники первой и второй групп сопоставимы по возрасту, полу, степени выраженности клинических проявлений воспалительной деструкции пародонта, уровню 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) и минеральной плотности костной ткани согласно данным остеоденситометрии и данным индекса ССІ. Общее число групп во второй части исследования — 3, включая группу сравнения.

Лечение пациентов выполнялось в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) для вышеуказанного диагноза, утвержденными Стоматологической ассоциацией России (2013 г.), дополненными на основании постановления № 15 совета Стоматологической ассоциации России от 13.04.2014 г. и актуализированными в 02.08.2018 г.

При лечении пациентов использовались средства, разрешенные к применению: хлоргесидина биглюконат 0,01 % (ХБГ), лизиновая соль кетопрофена, аквакомплекс глицеросольвата титана.

Для эффективной медикаментозной коррекции минерального обмена на этапе подготовки к многоступенчатому лечению сниженной минеральной плотности костной ткани в программу сопровождения всем женщинам групп по рекомендации врача-ревматолога назначался 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) в персонифицированной дозировке ежедневно и комбинированный препарат с содержанием кальция цитрата и кальция карбоната в дозировке 500 мг по одной таблетке два раза в сутки ежедневно в течение трех месяцев, двукратно за год.

2.2 Характеристика клинического стоматологического обследования

Для каждого пациента оформляли медицинскую карту стоматологического больного 043/у, подписывали информированные согласия как для проведения первичного медицинского осмотра, так и последующего лечения. Клиническое обследование женщин строилось на основании расспроса и осмотра.

При внешнем осмотре оценивали симметричность лица, его пропорциональность, параллельность линии смыкания губ относительно

зрачковой линии, определяли тип профиля, оценивали состояние кожного покрова в челюстно-лицевой зоне, выполняли пальпацию височно-нижнечелюстных суставов справа и слева, десяти пар лимфатических узлов челюстно-лицевой зоны, оценивали тонус жевательных и височных мышц. В периоральной зоне проводили осмотр носогубного треугольника, красной каймы губ, оценивали состояние слизистой оболочки в области углов рта.

При осмотре преддверия определялся цвет, увлажненность слизистой полости рта, наличие патоморфологических элементов на ней, оценивалось состояние протоков малых слюнных желез в области губ, описывалась глубина преддверия. Критериями оценивания глубины являлись следующие измерения: мелкое преддверие — 5 мм, среднее — 6–10 мм, глубокое — более 10 мм.

При осмотре слизистой оболочки преддверия устанавливались ширина прикрепленной десны в области альвеолярных гребней, ее фенотип, уровень прикрепления и длина тяжей, а также уздечек губ (за вариант нормы принимали слизистый тип уздечки, обращенной широким основанием к губе с зоной фиксации по средней линии альвеолярного гребня на расстоянии пяти миллиметров от края десны).

При осмотре полости рта обращали внимание на состояние слизистой оболочки губ щек, твердого, мягкого неба, крыло-небных складок, миндалин. Оценивали размер и форму языка, состояние сосочков, наличие и объем ротовой жидкости в подъязычной области.

Осматривали и описывали форму зубных дуг, положение зубов, прикус, наличие травматической окклюзии. Определяли уровень гигиены, интенсивность поражения зубов кариесом, наличие дефектов зубных рядов, состояние реставраций, ортопедических конструкций, ретейнеров.

Пародонтологический статус описывали исходя из визуального обследования и проводимых измерений с помощью градуированного зонда. Оценивали цвет, контур, консистенцию десны, высоту клинического прикрепления, состояние папиллярной, маргинальной, альвеолярной частей десны. Выявляли наличие или отсутствие зубных отложений, кровоточивость,

гноетечение в области пародонтальных карманов. Определяли подвижность зубов. Результаты измерений потери высоты клинического прикрепления осуществляли в миллиметрах, глубина пародонтальных карманов и рецессий также определялась в миллиметрах, данные вносили в пародонтограммы пациентов.

Для объективной оценки состояния тканей пародонта до лечения, на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й, 30-й день, через 3, 6, 12 месяцев после начала лечения клиническое обследование у пациентов оценивалось по стоматологическим индексам: интенсивность кариесов — с помощью индекса КПУ; упрощенный индекс гигиены полости рта — ОНI-S (J.C.Green, J.R. Vermillion, 1964); папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс гингивита — РМА (в модификации Parma, 1960); степень кровоточивости десны — РВI (H.R. Muhlemann, 1971), пародонтальный индекс Рассела (ПИ); подвижность зубов — по Miller S. C. (1938) в модификации Flezar et al. (1980); глубину пародонтальных карманов по ВОЗ (1990 г.) — РРD; рецессию — по шкале по Miller (1995 г.); оценку потери клинического прикрепления (СAL).

Интенсивность кариеса устанавливалась с помощью индекса КПУ, определялись кариозные, пломбированные и удаленные зубы у пациентов, выявлялась необходимость дальнейшего стоматологического восстановления.

Упрощенный индекс гигиены полости рта ОНI-S (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964) использовался для определения уровня гигиены полости рта. Определение зубного налета выполнялось визуально, полученные значения складывали, сумму делили на количество обследованных поверхностей. Аналогичным образом оценивались значения зубного камня. В дальнейшем суммировались оба значения зубного налета и зубного камня.

Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс гингивита РМА (в модификации Parma, 1960) позволил нам выявить наличие и распространенность воспаления в десне и использовался для определения тяжести гингивита. Оценка противовоспалительной эффективности медикаментозных препаратов выполнялась по индексу Улитовский С.Б., 2008 г.:

$$\text{Эффективность (\%)} = 100 * [\text{РМА}^1 - \text{РМА}^2] / \text{РМА}^1 \quad (1)$$

где РМА¹ — папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс до лечения;
РМА² — папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс после лечения.

Степень кровоточивости десны — РВІ (Н.Р. Muhlemann, 1971) — выбрана нами для оценивания степени воспаления межзубных сосочков в процессе лечения.

Для интенсивности воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта нами применялся пародонтальный индекс Рассела (ПИ) (А. Rassel, 1956 г.), поскольку он отражает фактическую потерю функции.

Для оценки подвижности зубов определялся критерий по шкале Miller S. C. (1938 г.) в модификации Flezar et al. (1980 г.).

Всем пациентам выполняли определение глубины пародонтальных карманов по ВОЗ (1990 г.) – РРD. Данные измерения проводили вдоль вертикальной оси зубов со щечной, язычной и апроксимальных сторон при помощи пуговчатого градуированного зонда.

Также нами устанавливалась потеря клинического прикрепления (СAL) — расстояние между клинически зондируемым дном пародонтальных карманов и эмалево-цементной границей. Для ее вычисления в области каждого зуба рассчитывалась совокупная величина, полученная из суммы параметров — зондовой глубины парадонтального кармана и величины рецессии (R) у этого же зуба по следующей формуле:

$$CAL = PPD + R \quad (2)$$

Степень рецессий десны по шкале Miller (1985 г.) проводили при помощи пародонтального зонда. Полученные данные вносили в медицинские карты пациентов. I класс устанавливался при узкой рецессии, не достигающей до мукогингивального соединения без потери межзубной ткани; II класс — при глубокой рецессии, распространяющейся апикально от мукогингивального соединения без потери межзубной ткани; III класс — при рецессии как в I и II классах, но с частичной потерей межзубной ткани, включая кость; VI класс устанавливался для рецессий, которые распространялись апикально от

мукогингивального соединения и сопровождались выраженным разрушением межзубных тканей.

2.3 Характеристика рентгенологических методов исследования

Рентгенологическое обследование челюстно-лицевой зоны имело особую важность при диагностике воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта у данного контингента пациентов и позволило получить более четкие представления о структуре костной ткани в различных фрагментах челюстно-лицевой области и сопредельных участках. Для объективной рентгенологической оценки состояния костных структур и альвеолярных отростков челюстных костей, в частности, выполняли ортопантомографию, внутриротовую контактную рентгенографию и компьютерную томографию. Исследование проводилось нами на компьютерном томографе Orthophos SL, Sirona Company (Германия). В программе Gallileos Comfort Plus выделялась панорамная рентгенография (ОПТГ), проводились вычисления мандибулярно-кортикального индекса MCI (Klemetti&Kolmakov, 1997) кортикальной ширины и индекса Фукса для верхней и нижней челюстей.

Для рентгенологического исследования костной ткани альвеолярных отростков челюстей и интраоральной рентгенографии проводили анализ и интерпретацию результатов по костному индексу Фукса (M. Fuchs., 1964). Оценивали деструкцию кортикальных пластинок, резорбцию межальвеолярных перегородок со снижением их высоты, наличие костных карманов.

2.4 Методы лабораторного исследования пациентов

Для установления особенностей иммунологического статуса пациентов с ХГПСС, объективизации клинической картины, контроля результатов исследования выполнялось иммунологическое и биохимическое исследование ротовой жидкости и венозной крови пациентов. Для выполнения поставленных задач оценивались уровни цитокинов биологических жидкостей, а также

определялся уровень 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) в сыворотке крови пациентов до начала лечения и через один год. Лабораторное исследование цитокинового профиля также осуществлялось до лечения и через 1 месяц после начала терапии; пациентам группы сравнения — однократно до лечения.

Лабораторное исследование венозной крови предполагало анализ ее иммунохимических свойств и включало определение уровня цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-4, MCP-1 с использованием тест-систем «Вектор-Бест». Уровень TNF- α изучали с помощью ИФА-метода диагностическим набором № РЗН 2017/5961, диапазон измерений 0-250 пг/мл; концентрацию уровня IFN- γ определяли методом ИФА, используя набор № РЗН 2017/6008, диапазон измерений 0-1000 пг/мл; уровень IL-4, используя набор № РЗН 2017/6009, определяли методом ИФА, диапазон измерений 0-100 пг/мл; уровень MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок) определяли методом ИФА, используя набор № РЗН 2017/5969, диапазон измерений 0-2000 пг/мл. Материалом служила кровь, взятая из локтевой вены (в количестве 3,0 мл на 1 пробу) и нестимулированная смешанная слюна (ротовая жидкость, РЖ), сбор которой осуществлялся в стерильные пробирки в утренние часы натощак, в течение 5 минут. Лабораторное исследование РЖ включало анализ ее иммунохимических свойств по показателям TNF- α , IFN- γ , IL-4, MCP-1 с использованием аналогичных тест-систем «Вектор-Бест» и реагентов А-8756, А-8752, А-8754, А-8782.

Все иммунологические анализы выполняли согласно инструкциям к применению препаратов. Биохимическое исследование 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) определялось методом иммуноферментного анализа венозной крови. Направление на анализ осуществлялось врачом-ревматологом по месту жительства или обращения пациентов.

2.5 Методы лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани

Ликвидация воспаления и деструктивных явлений при лечении ХГПСС в сочетании с комплексом мероприятий по нормализации кровообращения, устранению вторичных зубочелюстных деформаций и функциональному ее восстановлению в целом является прерогативной задачей при терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени. Вместе с тем этиологическое и патогенетическое лечение ХГПСС неразрывно связано с назначением препаратов для нормализации работы всего организма и назначается в соответствии с принципами 4П медицины: партисипаторность, превенция, персонализация и предикция (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной, персонализированной медицины»).

Пациентам в период выполнения исследования проводили профессиональную гигиену полости рта, традиционную базовую и поддерживающую терапию тканей пародонта согласно Национальному руководству по пародонтологии (Л.А. Дмитриева с соавт., 2014 г.), Клиническим рекомендациям (протоколам лечения) при диагнозе пародонтит (О.О. Янушевич, Э.М. Кузьмина, Ю.М. Максимовский и др., Москва, 2014 г.), а также на основании принципов доказательной медицины (О.Ю. Атьков, 2015 г.).

Лечение включало несколько этапов:

1. Первичная мотивация пациентов к профессиональной гигиене полости рта и регулярной систематической пародонтологической терапии. Экстраоральное и интраоральное фотографирование участниц исследования до начала стоматологического и соматического обследования. На этом этапе проводили подбор средств индивидуальной гигиены, обучение правилам индивидуальной гигиены с последующим контролем ее эффективности. Инструменты для работы представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 — Подготовка рабочего стола к приему пациента

2. При выполнении профессиональной гигиены полости рта следили за тщательным удалением зубных отложений. Очищение осуществляли с использованием ручных LM-скейлеров и ультразвуковых Satelec-инструментов под непрерывной инстилляцией раствора хлоргексидина 0,12 %. Сеанс RSD терапии включал использование EMS аппарата с порошковой смесью глицина. Завершали прием полированием открытых участков корней резиновыми насадками и щеточками с абразивной пастой для профессионального ухода (Cleanic paste), очищением интердентальных промежутков, проводили механическую обработку языка и слизистой оболочки полости рта, осуществляли флоссинг, штрипсинг, наносили десенситайзеры (бифлюорид, эмальгерметизирующий ликвид).

3. На этапе санации полости рта выполняли устранение очагов хронической инфекции, лечение кариозных и осложненных кариозных процессов, восстанавливали целостность апроксимальных контактов и окклюзионных поверхностей композиционными материалами. Совместно с врачом-ортопедом оценивали состоятельность ортопедических конструкций.

4. Выполняли избирательное пришлифовывание по Дженкельсону (1972 г.) с целью гармонизации окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений зубных рядов и устранения травматических супер-контактов.

5. Накладывали временные шины (оральные и вестибулярные) для стабилизации подвижных зубов из металлических и адгезивных материалов.

6. Проводили лекарственную терапию исходя из особенностей стоматологического статуса. Местное назначение включало использование антисептиков (ХБГ 0,12 % для клинического применения), нестероидных противовоспалительных средств (нимессил в саше по 100 мг два раза в сутки 5 дней), витаминных комплексов и минералов (кальция цитрат и кальция карбонат, магний, 25(ОН)D-витамина D), фито-коктейлей (сбор ромашки, шалфея, крапивы, тысячелистника, зверобоя). Пациенты на этом этапе проходили консультацию и обследование у врача-ревматолога для оценки состояния МПКТС по DXA, определяли уровень 25(ОН)D-витамина D в сыворотке крови, посещали повторно врача-ревматолога для получения заключения по предстоящей системной терапии, рекомендациям по питанию, физическим нагрузкам и распределению в группы исследования.

7. После проведения подготовительных мероприятий всем пациентам при адекватном обезболивании выполняли кюретаж пародонтальных карманов. Режим работы в области каждого сегмента осуществлялся при помощи активного световода 320 мкм, мощностью 2,0 Вт, в импульсном режиме, с длиной волны 980 нм, циркулярно относительно продольной оси зуба. Активный световод погружался вдоль края маргинальной десны в пародонтальный карман. Погружение световода представлено на рисунке 3.



Рисунок 3 — Пародонтологическое лечение активным световодом при лазерном кюретаже

Авторская методика включала применение препарата лизиновой соли кетопрофена с последовательным применением АКГТ в форме спрея и использовалось на клиническом приеме после кюретажа, а также в домашних условиях курсовым назначением два раза в сутки после чистки зубов 5 дней (патент № 2366894949, Саблина С.Н., Григорьев С.С., Еловикова Т.Н. с соавт.). Препараты для авторского метода лечения представлены на рисунке 4.



Рисунок 4 — Флаконы с лизиновой солью кетопрофена и АКГТ-спрей

2.6 Характеристика системного обследования пациентов

Всем участницам исследования до начала лечения проводилась системная оценка соматического статуса по данным инструмента Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®), остеоденситометрического исследования шейки правого бедра и позвоночника (DXA) и результатам индексной оценки коморбидности Чарльсона (CCI).

FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) — это реализованный на web-сайте метод, позволяющий рассчитать 10-летнюю вероятность крупных остеопоротических переломов: шейки бедра, дистального отдела предплечья, проксимального отдела плечевой кости. FRAX® включает методики, базирующиеся на разнонаправленных моделях оценки вероятности возникновения переломов у пациентов в популяционных когортах мира с объемом данных более 1 млн больных в год. Инструмент расчета FRAX® представлен на рисунке 5.

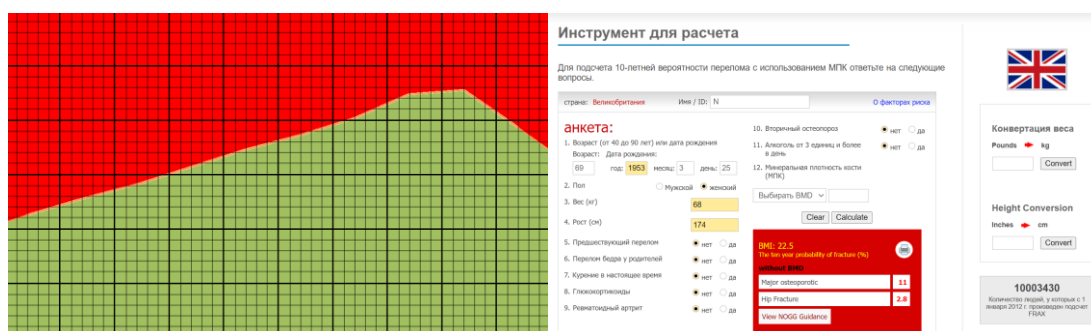


Рисунок 5 — Инструмент расчета FRAX

Поскольку алгоритмы инструмента FRAX превосходно интегрируют проверенные клинические факторы риска (возраст, индекс массы тела, некоторые дихотомические переменные — перелом в анамнезе, табакокурение, глюкокортикостероидная терапия), включая при необходимости показатели МПКТ, данный метод может быть широко востребован как для диагностики, так и для прогнозирования риска потери зубов при хроническом генерализованном пародонтите (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>).

Остеоденситометрия (DXA) МПКТ скелета пациентов оценивалась по данным денситометрии (DXA) — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic Discovery, который позволяет установить количественные параметры плотности кости в граммах (г/см^2) на уровне L_1-L_4 (Total) и области шейки правого бедра (Neck). Интерпретация результатов DXA выполнена в сравнении с нормой по двум показателям: сравнение с нормальной пиковой костной массой (T-score) и сравнение с возрастной нормой (Z-score) у женщин моложе 50 лет. Согласно рекомендациям, предложенным ВОЗ, а также клиническим рекомендациям Минздрава РФ, диагностика уровня минеральной плотности костной ткани устанавливалась на основании T-score. Пределом допустимой нормы считались значения, не превышающие $+2,5 \text{ SD}$ (SD — результат сравнения) и не ниже -1SD . Все значения от -1SD до $-2,5 \text{ SD}$ рассматривались как остеопения — уменьшение МПКТ. При показателях, демонстрирующих значения ниже $-2,5 \text{ SD}$, результаты исследования интерпретировались как остеопороз — группа гетерогенных заболеваний.

Индекс коморбидности CCI (Чарльсон, 1984; 1994) использовали в исследовании у всех пациентов при анализе соматического статуса по анкетным данным о здоровье. CCI размещен на web-сайте, включает 19 сопутствующих патологий с присвоением определенного балла за каждое из заболеваний и не включает лабораторных показателей. В настоящее время индекс широко используется при оценке системного статуса и для прогнозирования исходов различных заболеваний. В связи с установленной корреляцией возраста с выживаемостью индекс коморбидности CCI модифицирован с поправкой на возраст, прошел широкую валидацию, востребован для прогнозирования выживаемости при нескольких медицинских и хирургических состояниях.

2.7 Исследование качества жизни пациентов до и после лечения

Для оценки уровня качества жизни (КЖ) женщин с хроническим генерализованным пародонтитом и сниженной минеральной плотностью костной

ткани нами выполнялась по специальному валидизированному стоматологическому опроснику OHIP-49-RU. OHIP-49-RU — это русскоязычная валидизированная версия опросника (О.С. Гилева и соавт., 2009). Опросник, выбранный нами, представляет собой надежный инструмент для оценки уровня качества жизни исследуемых пациентов, включает в себя 49 вопросов, разделенных на блоки: ограничение функции (ОФ, 1–9), физический дискомфорт и боль (ФД, 10–18), психологический дискомфорт (ПД, 19–23), физическая нетрудоспособность (ФН, 24–32) и психологическая нетрудоспособность (ПН, 33–38), социальная дезадаптация (СД, 39–43) и ущерб (У, 44–49).

В блоке «ограничение функции» нами оценивался уровень нарушений функций организма, которые обусловлены патологическими состояниями органов и тканей полости рта. Мы уточняли наличие трудностей при приеме пищи, при произношении звуков, сложности при восприятии вкуса и т.д. В разделе «физическая боль» и «психологический дискомфорт» мы устанавливали ощущения боли и наличие дискомфорта от стоматологических заболеваний и мероприятий, а также оценивали частоту и силу болевого симптома, отклонения в психоэмоциональной сфере, ограничение привычного рациона питания при наличии дискомфортных явлений и боли. Профили «физическая нетрудоспособность», «психологическая нетрудоспособность» и «социальная дезадаптация» устанавливали у испытуемых наличие и уровни ограничений в жизнедеятельности. В разделе «ущерб» рассматривались материальные, физические и психологические формы ущерба. Построение ответов в OHIP-49-RU выполнено нами по шкале Лайкерта, предложенной автором для опросников и анкетных исследований (0 — никогда; 1 — почти никогда; 2 — иногда; 3 — довольно часто; 4 — очень часто). Таким образом, оценка выполнялась по сумме полученных баллов в отдельных блоках и в целом по OHIP-49-RU. Интерпретация результатов соответствовала закономерности, при которой высокие значения параметров соответствовали «нулевым» значениям КЖ женщин [155].

2.8 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистический анализ устанавливался при помощи лицензионной программы STATISTICA 13.3. В качестве описательных статистик использовали для переменных: медиану с 25 %-ым и 75 %-ым квартилями, значения среднего и границы 95 % доверительного интервала (ДИ). Условия нормальности для переменных проверяли с помощью критериев Шапиро-Уилка и χ^2 (хи-квадрат). В случаях, когда переменные не удовлетворяли условию нормальности, использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса (сравнение несвязанных выборок), Вилкоксона (сравнение связанных выборок), Фридмана (ранговый дисперсионный анализ Friedman ANOVA для сравнения нескольких зависимых групп с вычислением коэффициента конкордации Кендалла), Спирмена (задача корреляции). При отклонении распределения переменных от нормального в сравнительных целях использовали данные, полученные с помощью параметрических критериев (t-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона). Статистические гипотезы принимались, если два альтернативных критерия (параметрический и непараметрический) подтверждали друг друга. В случае противоречия критериев предпочтение отдавалось непараметрическим критериям. Если переменные удовлетворяли условию нормальности — использовались параметрические критерии (t-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона). Статистические гипотезы проверяли при уровне значимости менее 0,05.

Глава 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ДО ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Клиническая и рентгенологическая характеристика стоматологического состояния пациентов основной группы

Средний возраст женщин в основной группе составил 60 лет [95 %-ый ДИ 58,89 : 61,10]. При сборе жалоб пациенты основной группы сообщали о кровоточивости десны (85 %), возникающей при чистке зубов, употреблении жесткой пищи или спонтанной кровоточивости, неприятном запахе изо рта (47 %), зуде в десне (30 %), изменении положения зубов в зубной дуге (42 %), подвижности отдельных зубов (7 %) и связанным с этим затруднением при откусывании или пережевывании пищи, о миграции уровня десны и оголении шеек зубов (25 %).

Средняя продолжительность течения хронического пародонтита, со слов пациентов, — более 12 лет [95 %-ый ДИ 8,34 : 15,5], обострения отмечались около двух или трех раз в год, сопровождаясь выраженной кровоточивостью, зудом или усиленным чувством «садания» в области десны. Неприятные и болезненные ощущения усиливались, по мнению пациентов, во времени, часто прогрессировали вторичные зубочелюстные деформации, подвижность зубов. Иногда пациентами замечались проявления гнойного отделяемого из пародонтальных карманов.

При внешнем экстраоральном и периоральном осмотре мы устанавливали уменьшение высоты нижней трети лица. Нами определялась выраженность носогубных и подбородочных складок, симметричное опущение углов рта, связанное с избытком мягких тканей и снижением тургора кожи.

При осмотре преддверия полости рта у 31 % пациентов выявляли мелкое, реже — среднее или глубокое преддверие полости рта, сочетающееся с прикреплением уздечек и слизисто-альвеолярных тяжей в области вершин альвеолярных отростков.

Мы отмечали участки ишемизации слизистой оболочки при активном натяжении уздечек и слизисто-альвеолярных тяжей, а также дефицит собственной

прикрепленной десны с преобладанием подвижной слизистой ткани в зоне альвеолярных гребней. Выраженность сосудистого рисунка у преддверия верхней и нижней челюсти определяли в 34 % случаев.

При оценивании состояния слизистой оболочки полости рта выявляли вариативность цвета от бледно-розового до белесоватого, умеренную или сниженную ее увлажненность. Определяли снижение эластичности слизистой в области щек и губ, очаги иктеричности, лихенизации, истончения слизистой, признаки мацерации эпителия, атрофии, участки проявления красного плоского лишая в типичной форме в ретромалярной зоне.

В области спинки языка наблюдали изменение цвета и структуры сосочков. Консистенция и количество налета на языке варьировало. У некоторых пациентов визуализировали расширение вен в подъязычной зоне, преобладание очагов плоской лейкоплакии по линии смыкания зубов (14 %), отек в области боковой поверхности языка (56 %), на слизистой щек. Обнаруживали отпечатки зубов по боковой поверхности языка (63 %) и в области линии смыкания зубов на слизистой оболочке щек.

У всех пациентов отмечали патологию твердых тканей как кариозного, так и некариозного происхождения независимо от групповой принадлежности зубов. Распространенность кариеса составила 100 %. Клинически нами не устанавливалось достоверных различий в поражении твердых тканей зубов в области верхней и нижней челюстей.

Таким образом, КПУ зубов среди пациентов основной группы составил 20,39 [95 %-ый ДИ 18,12 : 21,39]. Наблюдалось очевидное превалирование показателя «П». Качество реставраций нами выявило несоответствие анатомической формы в 78 % случаев, нарушение краевого прилегания — в 82 % случаев, несоответствие цвета материала тканям зубов — в 51 % случаев, рецидивирующий кариес выявлялся в 41 % случаев.

Некариозные поражения определялись в 89 % случаев. Патологическая стираемость первой степени нами выявлена в области режущих кромок и бугров, в

некоторых случаях (4 %) нами определялась вторая степень патологической стираемости.

Пациентки имели множественные абфракционные дефекты, рецессии и изменения цвета эмали (A3, A4,5 и C2) и ее дисколорит как вследствие накопления пигмента, так и приема лекарственных препаратов. Нами установлено наличие многочисленных поверхностных вертикальных трещин у участниц исследования в области эмали фронтальной группы зубов, преобладание реставраций, ортопедических конструкций (92 %) и ортодонтических ретейнеров (21 %), состоятельность которых оценивали как удовлетворительную.

Протезирование на имплантах выполнялось ранее 30 % участниц, несъемное протезирование установлено у 51 % женщин, съемное — у 19 %. Вместе с этим 50 % участниц имели концевые дефекты зубных рядов (I и II классы по Кеннеди), включенные дефекты — 48 % женщин (III класс по Кеннеди), 2 — включенный дефект нижнего зубного ряда (IV класс).

Установлено отсутствие гиперестезии твердых тканей зубов в 98 % случаев. Аномалии положения отдельных зубов выявлены в 100 % случаев. Характер окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений зубных рядов при помощи артикуляционной бумаги показал наличие преждевременных контактов окклюзионной плоскости в условиях вторичных зубочелюстных деформаций у всех пациентов (100 %).

При оценке состояния тканей пародонтального комплекса была выявлена яркая воспалительная реакция в обострении процесса и умеренная гиперемия с преобладанием отека и цианоза в области папиллярной, маргинальной, альвеолярной десны с различной степенью проявлений и изменением конфигурации десневого края на фоне хронического течения воспалительной деструкции.

У некоторых пациентов наблюдали неплотное прилегание краевой десны к поверхностям зубов, выявляли множественные пародонтальные карманы, сочетающиеся с толстым фенотипом десны. При тонком фенотипе

диагностировали множественные рецессии десневого контура с миграцией края до 1,1 мм [95 %-ый ДИ 0,05 : 1,14]. У отдельных зубов — подвижность I степени.

В основной массе у пациентов установили сочетания пародонтальных воспалительно-деструктивных и инволютивных изменений, выявленные рецессии десневого края и обнаженные участки корней зубов с частичным или полным разрушением и/или дегенерацией эпителиального и соединительнотканного прикрепления. Обнаруженные участки нарушения соединения связочного аппарата пародонта с цементом характеризовались потерей клинического прикрепления, визуальной контаминацией и изменением структуры поврежденного комплекса, обильным его загрязнением на фоне воспалительной деструкции. Средняя глубина пародонтальных карманов (PPD) в основной группе составила 4,44 [95 %-ый ДИ 4,36 : 4,51]. Однако совокупная величина потери клинического прикрепления (CAL) при суммарном вычислении глубины пародонтальных карманов и глубине рецессий (по Miller) соответствовала 5,53 [95 %-ый ДИ 5,46 : 5,59], что достоверно выше показателей в контрольной группе пациентов ($p < 0,001$). Индексная оценка состояния полости рта у пациентов основной группы ($n = 76$) до лечения представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Расчетные данные стоматологических параметров

Параметры	Среднее	Доверительные интервалы	
ОHI-S	2,48	2,42	2,54
PBI	2,01	1,95	2,08
PMA %	53,30	52,63	53,97
ПИ	3,58	3,52	3,64
PPD	4,44	4,36	4,51
CAL	5,53	5,46	5,59

У всех обследованных лиц в 100 % случаев отмечались наддесневые и поддесневые зубные отложения, в том числе минерализованные, пигментированные. Устанавливались высокие значения ОHI-S с плохим уровнем

гигиенического ухода: зубной налет и наддесневой зубной камень покрывали до $1/3-1/2$ поверхности зубов, также обнаруживались изолированные отложения поддесневого зубного камня (Рисунок 6).



Рисунок 6 — Состояние полости рта пациентки Н., 57 лет

Наиболее выраженные зубные отложения диагностировались в области зубов со значительной величиной потери клинического прикрепления (CAL), скученностью или, напротив, при наличии множественных трем или диастем. В местах прилегания фиксирующих элементов ортопедических конструкций, на зубах с оголенными фуркациями, при наличии шинирующих элементов, а также при подвижности зубов визуализировался зубной камень — 92 % случаев.

Выполненное исследование уровня гигиены свидетельствовало о низкой приверженности пациентов к уходу за полостью рта, слабой осведомленности в отношении дополнительных средств гигиены. Клиническая оценка гигиенического состояния показала при первичном осмотре значение параметра ОНІ-S — 2,48 [95 %-ый ДИ 2,42 : 2,54], что соответствовало критерию неудовлетворительной гигиены полости рта и оказалось достоверно выше аналогичного параметра у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$).

Уровень кровоточивости десны при зондировании РВІ составил 2,01 [95 %-ый ДИ 1,95 : 2,08]. Это свидетельствовало о некоторых особенностях микроциркуляторного потенциала тканей, окружающих зубы из-за снижения

скорости периферического кровообращения, приеме множества лекарственных препаратов, обуславливающих развитие геморрагического синдрома в тканях пародонта на фоне коморбидной патологии, преобладании инволютивных изменений в пародонте.

Уровень воспаления РМА (%) составил 53,30 [95 %-ый ДИ 52,63 : 53,97]. Значения параметра интерпретируются согласно критериям оценивания как средняя степень тяжести воспалительного процесса в десне (Рисунок 7) в сравнении с аналогичным параметром пациентов группы сравнения.

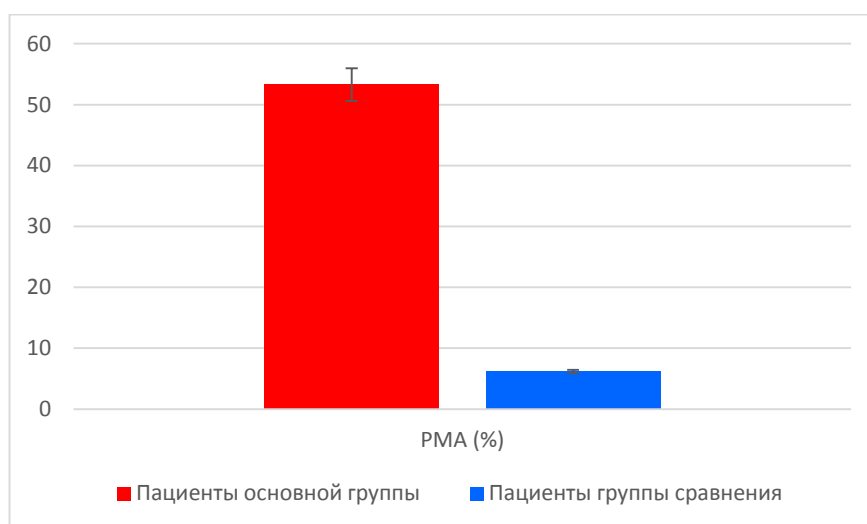


Рисунок 7 — Значение РМА (%) у пациентов в основной группе и группе сравнения

Выполненная оценка воспалительно-деструктивных изменений в пародонтальном комплексе с помощью ПИ индекса составила 3,58 [95 %-ый ДИ 3,52 : 3,64], что соответствовало критерию оценивания — пародонтит средней степени тяжести (Рисунок 8).



Рисунок 8 — Клиническое состояние твердых тканей зубов и пародонта у пациентки Б., 60 лет

Индексная оценка по стоматологическим параметрам ОНI-S, РВI, ПИ в основной группе и группе сравнения установила существенные различия ($p < 0,05$) (Рисунок 9).

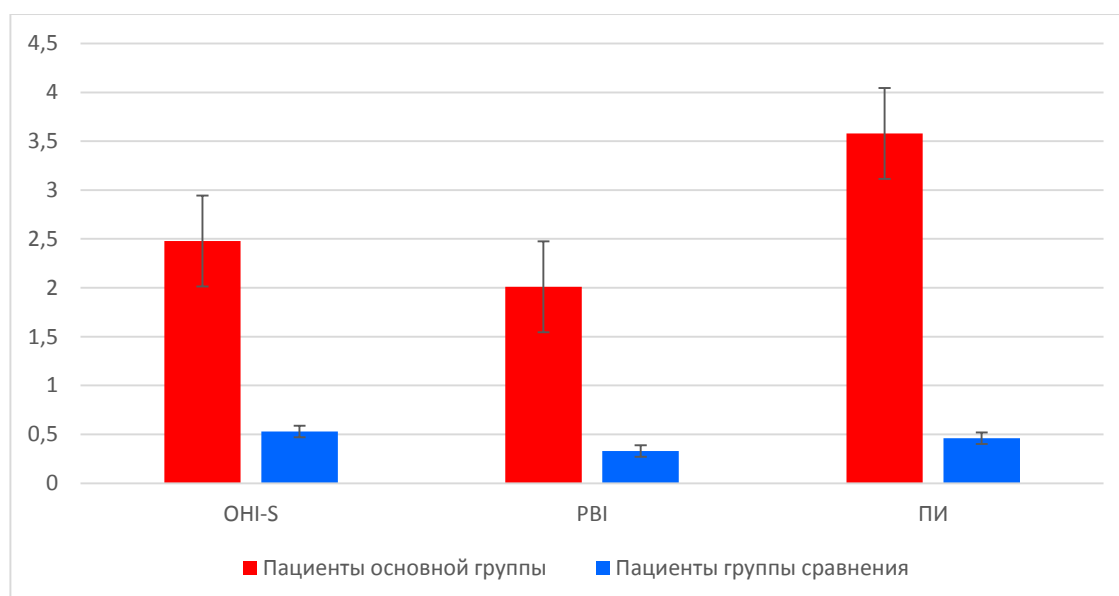


Рисунок 9 — Индексная оценка по стоматологическим параметрам ОHI-S, РВI, ПИ в основной группе и группе сравнения

Анализ конусно-лучевых компьютерных томограмм в естественной окклюзии, выполненных при рентгенологическом обследовании, выявил признаки воспалительной деструкции кости преимущественно по вертикальному типу у всех

пациентов. Неравномерные очаги резорбции располагались в области межальвеолярных перегородок, достигая $\frac{1}{2}$ длины корней и вокруг зубов, что существенно сказалось на значении индекса Фукса для обеих челюстей. На КЛКТ также обнаруживали значительно истонченное строение кортикального слоя и относительное снижение костной тени. Регулярно прослеживались участки фенестрации и дегисценции. Визуализировались нарушения в строении трабекулярной костной ткани по ячеистому типу в виде очагов пониженной плотности, имеющих различную форму и величину. Средне- и крупнопетлистая структура в сочетании со смазанностью трабекулярного рисунка определялась при диффузной форме. Поражения верхней челюсти превалировали над нижней. Разрушение кортикального слоя также сочеталось с очагами остеопороза, причем в некоторых участках оно протекало без клинически подтвержденного воспаления. Фрагменты тканей с длительно отсутствующими зубами на обеих челюстях характеризовались полной редукцией альвеолярных отростков (Рисунок 10).

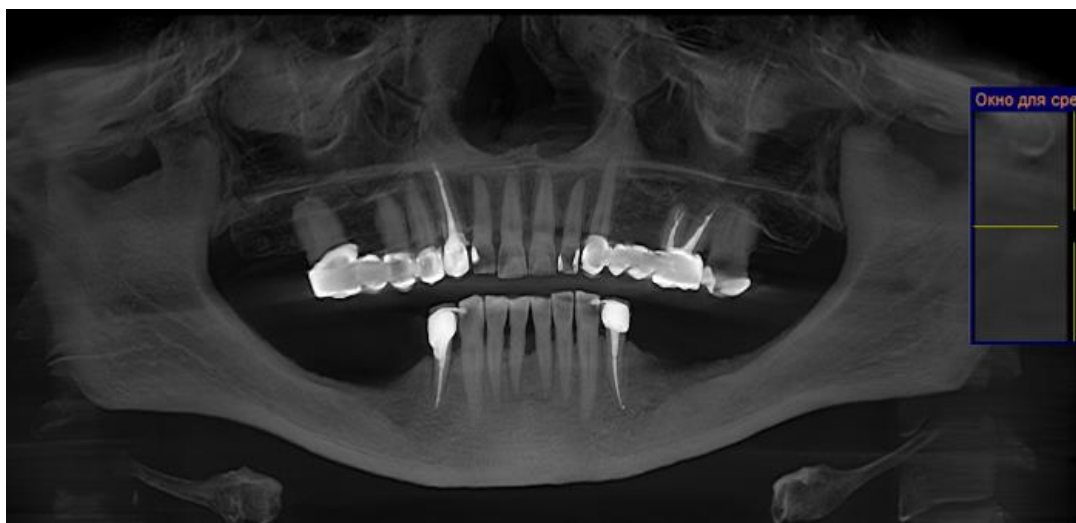


Рисунок 10 — Фрагмент КЛКТ пациентки 3., 60 лет,
основная группа пациентов исследования

Индекс МСИ сочетался с С2-типом резорбции, при котором полулунные дефекты на краях эндооста включали фрагментарное лакунарное рассасывание от одного до трех слоев с одной или обеих сторон кортикального слоя (Рисунок 11).



Рисунок 11 — Фрагмент КЛКТ пациентки Т., 61 год,
основная группа пациентов исследования

Индекс Фукса для верхней и нижней челюстей и кортикального индекса у пациентов основной группы ($n = 76$) до лечения представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Расчетные данные рентгенологических параметров

Параметры	Среднее значение	Доверительные интервалы	
Индекс Фукса (в. ч.)	0,441	0,438	0,444
Индекс Фукса (н. ч.)	0,506	0,504	0,509
Кортикальная ширина (н.ч.)	3,23	3,22	3,25

Примечание: * достоверно ниже аналогичных параметров у группы сравнения ($p < 0,001$).

Таким образом, состояние тканей пародонтального комплекса у женщин основной группы подтверждается клиническими и рентгенологическими данными, индексной оценкой и соответствует описанию ХГПСС согласно клиническим рекомендациям по указанному диагнозу ($p < 0,05$).

3.2 Клиническая и рентгенологическая характеристика стоматологического состояния пациентов группы сравнения

Вторую группу составили 33 женщины с нормальной минеральной плотностью костной ткани, средний возраст в группе — 54,0 [95 %-ый ДИ 52,65 : 55,46] года. Пациенты группы сравнения — условно здоровые женщины, без субъективных пародонтологических жалоб и активных клинических проявлений других стоматологических заболеваний. Они имели достоверно минимальные значения при индексной оценке стоматологического статуса на момент начала обследования в процессе исследовательской работы. Иллюстрация клинического состояния полости рта пациентки М. представлена на рисунке 12.



Рисунок 12 — Клиническое состояние ротовой полости пациентки М., 50 лет

Исключение — индекс КПУ, исходные данные которого в группе сравнения — 17,06 [95 %-ый ДИ 15,59 : 18,53]. У пациентов состояние твердых тканей зубов характеризовалось преобладанием пломб и реставраций. Ортопедические несъемные конструкции присутствовали у 39 % пациентов в виде одиночных металлокерамических коронок, имплантация ранее проводилась участницам исследования по поводу включенных одиночных дефектов в 30 % случаев.

Уровень гигиены ОНI-S у пациентов группы составил 0,53 [95 %-ый ДИ 0,50 : 0,55]. По общепринятым данным указанное значение критерия интерпретируется как «хороший» уровень гигиены.

Приверженность к уходу за полостью рта в домашних условиях у пациентов группы подтверждалась индексной оценкой и клинико-рентгенологическими параметрами при обследовании : РВI — 0,33 [95 %-ый ДИ 0,19 : 0,47], РМА (%) — 6,15 [95 %-ый ДИ 6,02 : 6,28], ПИ — 0,46 [95 %-ый ДИ 0,44 : 0,49], что свидетельствовало об отсутствии воспалительной реакции, либо незначительном локальном гингивите. Индексная оценка состояния полости рта у пациентов группы сравнения (n = 33) до лечения представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Расчетные данные стоматологических параметров

Параметры	Среднее значение	Доверительные интервалы	
КПУ	17,06	15,59	18,53
ОНI-S	0,53	0,50	0,55
РМА %	6,15	6,02	6,28
РВI	0,33	0,19	0,47
ПИ	0,46	0,44	0,49

Параметр «глубина пародонтальных карманов» (PPD) у пациентов данной группы не выявлялся, потеря клинического прикрепления (CAL) обуславливалась наличием рецессии при тонком пародонтальном биотипе и составила 0,242 [95 %-ый ДИ 0,08 : 0,39], выявляясь лишь у 15 % женщин.

Рентгенологическая индексная оценка достоверно отличалась от пациентов основной группы : индекс Фукса (в. ч.) составил 0,906 [95 %-ый ДИ 0,891 : 0,922], индекс Фукса (н. ч.) — 0,949 [95 %-ый ДИ 0,933 : 0,966], кортикальный индекс МСИ соответствовал типу С1, при котором эндоостальный край кортикального слоя оставался ровным и четким с обеих сторон. Значения кортикальной ширины — 5,25 [95 %-ый ДИ 5,20 : 5,29]. Рентгенологическая оценка пациента представлена на рисунке 13.



Рисунок 13 — Фрагмент КЛКТ пациентки П., 51 год, группа сравнения

Индекс Фукса для верхней и нижней челюстей и среднее значение рецессий десны у пациентов группы сравнения ($n = 33$) до лечения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Расчетные данные рентгенологических параметров

Параметры	Среднее значение	Доверительные интервалы	
Рецессии десны	0,24	0,09	0,40
Индекс Фукса (в.ч.)	0,91	0,89	0,92
Индекс Фукса (н.ч.)	0,95	0,93	0,97

Предложенные данные пациентов статистически достоверно свидетельствовали о нормальном уровне МПКТ челюстных костей, клиническая оценка тканей пародонтального комплекса соответствовала ХГПЛС с начальной резорбцией вершин межальвеолярных перегородок ($p < 0,001$) (Рисунок 14).

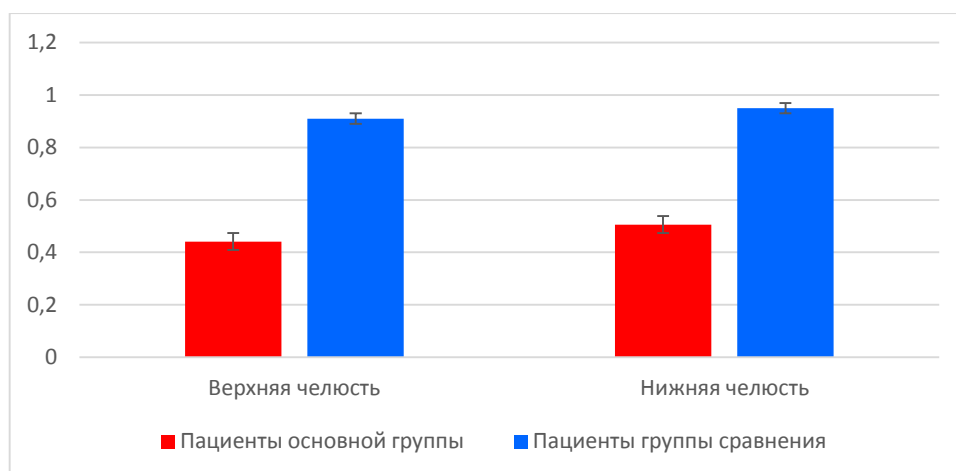


Рисунок 14 — Сравнительная оценка индекса Фукса
в основной группе и группе сравнения

3.3 Лабораторные исследования и анализ результатов их корреляций

При первичном обследовании пациентов определены сопоставимые их клиническому состоянию уровни цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-4, MCP-1 (пг/мл) в сыворотке крови. Значения параметров TNF- α , IFN- γ , IL-4, MCP-1 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Расчетные данные уровней цитокинов в сыворотке крови

Параметр	Пациенты основной группы (n = 76)			Пациенты группы сравнения (n = 33)		
	Средние значения (пг/мл)	Доверительные интервалы		Средние значения (пг/мл)	Доверительные интервалы	
TNF- α	2,85	2,63	3,01	0,33	0,23	0,43
IFN- γ	7,89	7,71	8,07	6,87	6,30	7,44
IL-4	1,84	1,68	2,00	2,34	2,20	2,48
MCP-1	280,91	267,54	294,29	257,69	238,97	276,41

Анализ вышеизложенных значений установил существенные различия в уровнях цитокинов сыворотки крови у женщин основной группы и группы сравнения, при которых значение p варьирует от менее чем 0,000001 до 0,0125.

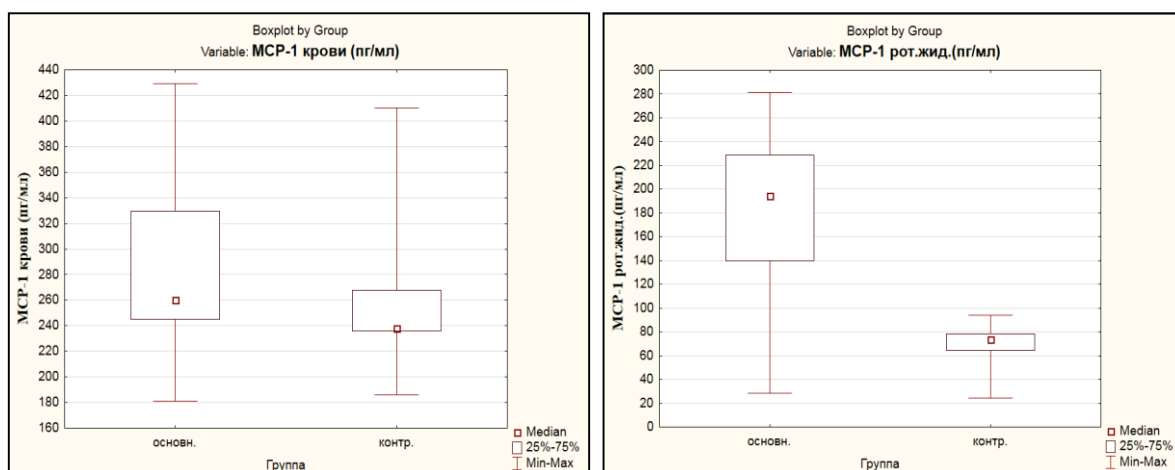
В ротовой жидкости также определены уровни цитокинов (пг/мл), причем, содержание TNF- α ротовой жидкости пациентов группы сравнения составили лишь 1,6 %, IFN- γ — 50 %, MCP-1 — 37 % от аналогичных параметров ротовой жидкости пациентов основной группы. Значения параметров TNF- α , IFN- γ , IL-4, MCP-1 (пг/мл) в ротовой жидкости у пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Расчетные данные цитокинов ротовой жидкости

Параметр	Пациенты основной группы (n = 76)			Пациенты группы сравнения (n = 33)		
	Средние значения (пг/мл)	Доверительные интервалы		Средние значения (пг/мл)	Доверительные интервалы	
TNF- α	18,61	18,47	18,76	0,31	0,23	0,38
IFN- γ	6,50	5,99	7,02	3,50	3,04	3,96
IL-4	3,66	3,34	3,98	3,27	3,11	3,42
MCP-1	194,15	180,97	207,33	73,41	68,92	77,91

По трем параметрам ротовой жидкости из четырех выполненных до начала лечения, за исключением IL-4, у пациентов обеих групп нами установлено статистически значимое различие, при котором значение p варьирует в пределах до 0,0125.

Данные для MCP-1 крови и ротовой жидкости представлены на рисунке 15.



Рисунки 15 — Диаграммы уровней МСР-1 в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов основной группы и группы сравнения

Корреляционный анализ связей, выполненный для пациентов основной группы и группы сравнения между МПКТ и уровнями цитокинов, показал слабую, отрицательную, статистически значимую (на уровне 0,05) корреляцию по параметрам IL-4 ротовой жидкости и МПКТ позвоночника (г/см²). Также установлена слабая, отрицательная, статистически значимая (на уровне 0,05) корреляция между параметрами IFN-γ крови и МПКТ по шейке правого бедра (г/см²).

3.4 Сравнительная характеристика системного состояния пациентов

На следующем этапе исследования нами произведен анализ полученных значений системных параметров у пациентов двух групп до начала лечения. Значения системных параметров у пациентов основной группы и пациентов группы сравнения представлены в Таблице 7.

Сравнение системных параметров у женщин в двух группах выполнено с поправкой на возраст, при этом индекс коморбидности Чарльсона (CCI, %) и уровень витамина 25(OH)D-витамин D (нг/мл) среди всех женщин (N = 109) не имели достоверных различий (Рисунок 16).

Таблица 7 – Расчетные данные системных параметров

Параметры	Пациенты основной группы (n = 76)			Пациентов группы сравнения (n = 33)		
	Среднее значение	Доверительные интервалы		Среднее значение	Доверительные интервалы	
Возраст пациентов (г.)	60,00	58,89	61,11	54,06	52,66	55,46
Начало менопаузы (г.)	50,24	49,43	51,05	48,42	47,48	49,37
Возраст менопаузы (г.)	9,80	8,44	11,17	5,45	4,55	6,36
Масса тела (кг)	67,92	65,39	70,46	72,39	67,60	77,18

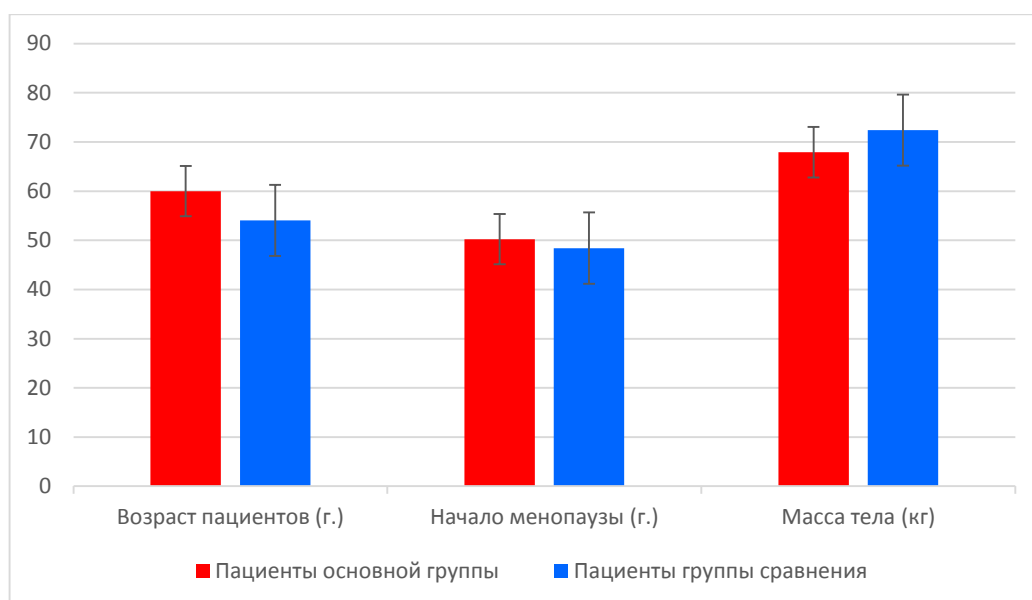


Рисунок 16 — Значения системных параметров
у пациентов основной группы и пациентов группы сравнения

Значения параметра 25(ОН)D-витамин D (нг/мл) в основной группе составили 17,0 [95 %-ый ДИ 15,76 : 18,24], в группе сравнения — 18,09 [95 %-ый ДИ 16,10 : 20,07]. ССИ (%) в основной группе имел значение 41,07 [95 %-ый ДИ 36,45 : 45 : 69] и 41,95 [95 %-ый ДИ 36,98 : 46,02] в группе сравнения (Рисунок 17).

В структуре заболеваний у пациентов выявлены: сердечно-сосудистая патология (56 %), заболевания щитовидной железы (32 %), сахарный диабет (16 %).

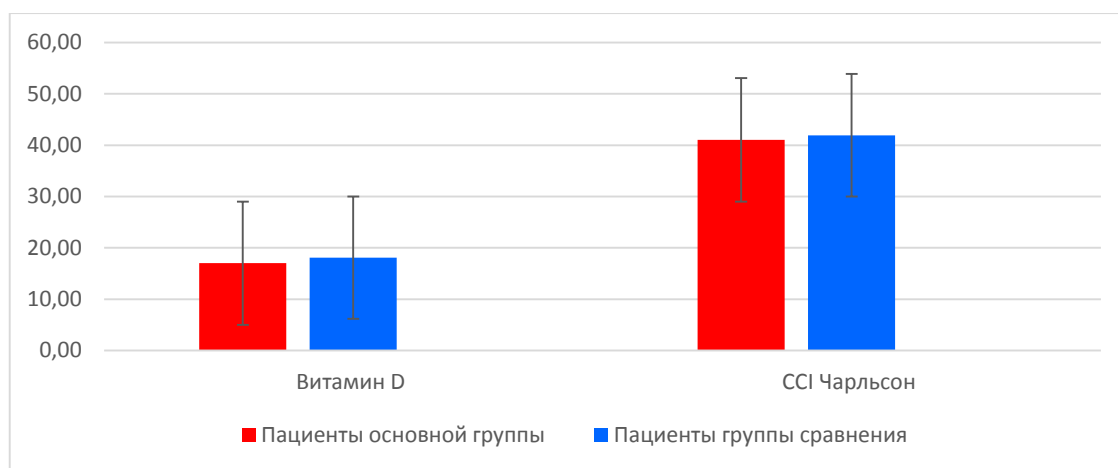


Рисунок 17 — Уровни 25(OH)D-витамин D (нг/мл) индекса коморбидности CCI в основной группе и группе сравнения

Общеизвестно, что МПКТ признается высокочувствительным параметром, который в исследовании отличал пациентов двух групп, невзирая на отсутствие клинических факторов риска при обследовании всех женщин. Значения МПКТ ткани имели существенные различия. Так, МПКТ позвоночника L₁–L₄ (Total) у пациентов основной группы характеризовалась низкими значениями и соответствовала остеопении (г/см²) в 84 % случаев, у остальных женщин в этой группе устанавливался остеопороз (16 %). Значения МПКТ у пациентов основной группы до лечения и пациентов группы сравнения представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Расчетные данные МПКТ и T-score

Параметры	Пациенты основной группы (n = 76)			Пациенты группы сравнения (n = 33)		
	Среднее значение	Доверительные интервалы		Среднее значение	Доверительные интервалы	
МПКТ п. L ₁ – L ₄ (Total), г/см ²	0,85	-0,46	1,79	1,06	1,03	1,09
T-score для позв.	-1,70	-1,91	-1,50	0,13	-0,05	0,32
МПКТ ш.б., г/см ²	0,83	0,81	0,85	0,88	0,84	0,91
T-score для ш.п.б.к.	-0,88	-1,05	-0,70	-0,20	-0,44	0,03

Сравнительная оценка параметра T-score у женщин двух групп изображена на рисунке 18.

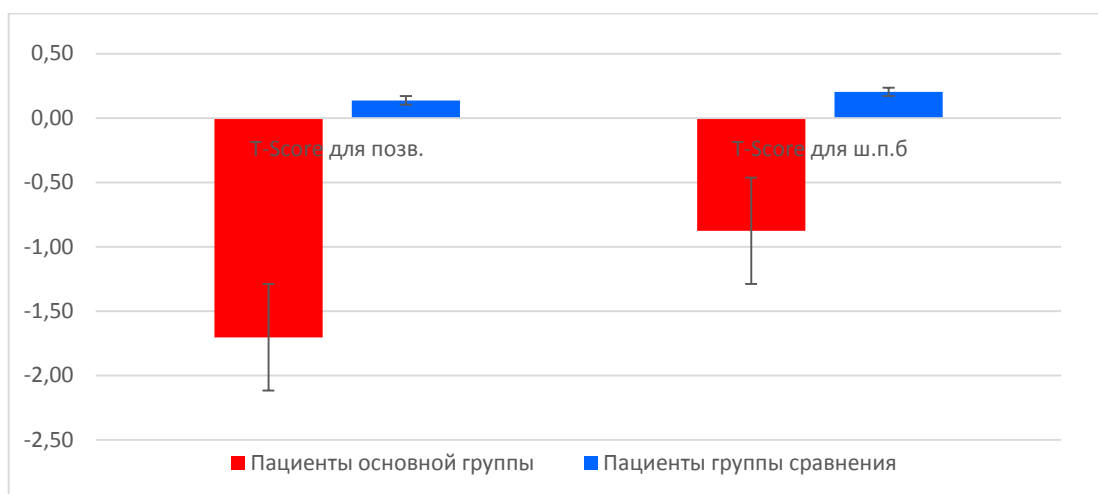


Рисунок 18 — Сравнительная оценка параметра T-score у женщин двух групп

Значение FRAX у пациентов основной группы ($n = 76$) и пациентов группы сравнения ($n = 33$) представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Расчетные данные параметра FRAX

Параметры	Пациенты основной группы ($n = 76$)			Пациенты группы сравнения ($n = 33$)		
	Среднее значение	Доверительные интервалы		Среднее значение	Доверительные интервалы	
FRAX по ш.п.б.к. (%)	2,30	1,37	3,23	0,14	0,11	0,17

Интерпретация результатов расчета инструмента FRAX подчинялась нормальным значениям МПКТ. Выполненная нами оценка возрастной динамики с использованием пятилетнего интервала у пациентов исследования выявила существенные различия среди женщин по отношению к МПКТ позвоночника (Рисунок 19).

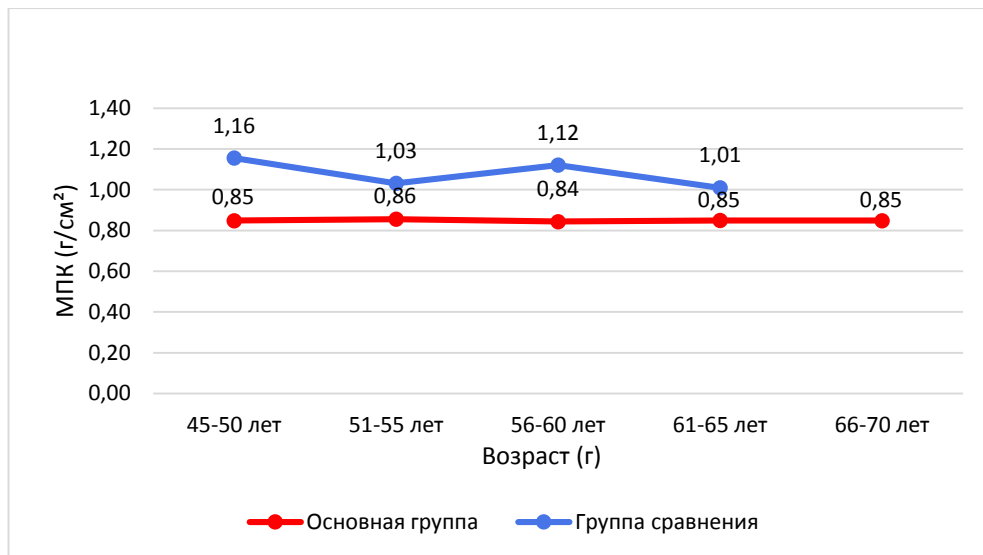


Рисунок 19 — Возрастная динамика в группах МПК позвоночника L₁-L₄ (г/см²)

Пятилетний возрастной интервал в динамике среди всех пациентов по отношению к параметру МПКТ по шейке правого бедра также представлен на графике и свидетельствует о различиях в двух группах (Рисунок 20).

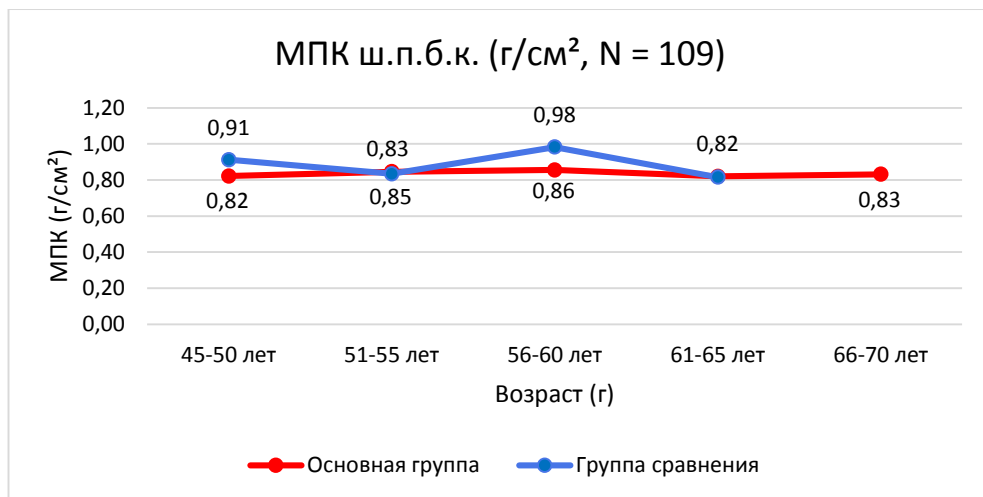


Рисунок 20 — Возрастная динамика в группах МПК шейке правого бедра (г/см²)

Таким образом, в результате анализа полученных параметров обнаружены статистически значимые различия по пяти следующим значениям между основной группой и группой сравнения: МПКТ позвоночника L₁-L₄, T-score для позвоночника, T-score для шейки правого бедра, PPD, CAL (Рисунок 21).

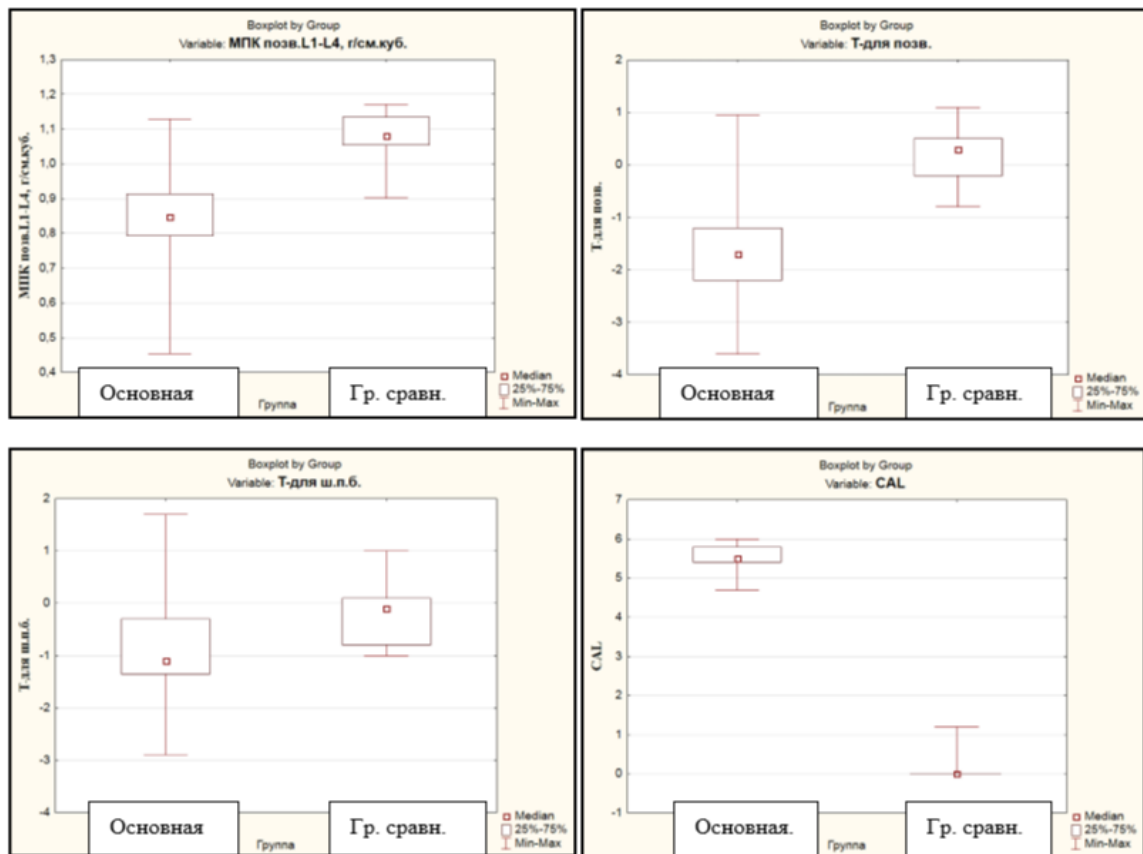


Рисунок 21 — Диаграммы различий пациентов двух групп по параметрам состояния МПКТ позвоночника L₁–L₄ (г/см²), T-score позвоночника, T-score шейки правого бедра и потери клинического прикрепления (CAL)

Установлены корреляции по шести параметрам в основной группе: между МПКТ позвоночника L₁–L₄ (г/см²), T-score для позвоночника, МПКТ по шейке правого бедра, T-score для шейки правого бедра, стоматологическими параметрами RPD и CAL. Поскольку корреляции между МПКТ и T-score являлись ожидаемыми, в нашей исследовательской работе не приводятся их значения. В группе сравнения выполненный корреляционный анализ параметров выявил также тесную положительную значимую (на уровне 0,05) связь между МПКТ по шейке правого бедра и T-score для данного параметра ($R = 0,71$). Однако установленные корреляции в основной группе между МПКТ по шейке правого бедра и CAL ($R = 0,36$), между параметрами T-score для шейки правого бедра и CAL ($R = 0,31$) представляют особый интерес.

Вместе с этим корреляционный анализ по переменным (индекс Фукса для верхней и нижней челюстей, кортикальный индекс, индекс FRAX и T-score по позвоночнику и шейке правого бедра) установил статистически значимую корреляцию для FRAX по шейке правого бедра (%) и T-score для позвоночника, T-score для позвоночника и T-score для шейки правого бедра ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ параметров (индекс Фукса для верхней и нижней челюстей, кортикальный индекс MCI) с системными параметрами МПКТ существенных статистически значимых корреляций не установил ($p > 0,05$). В то же время индекса Фукса для верхней и нижней челюстей и кортикальный индекс в группе сравнения статистически значимых корреляций не выявили. Данные корреляционного анализа системных и стоматологических параметров по инструментам FRAX и индекс Фукса у пациентов представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Расчетные данные корреляции параметров

Параметр	Ин. Фукса (в. ч.)	Ин. Фукса (н. ч.)	MCI	FRAX ш. б. (%)	T- score позв.	T- score ш. б.
Ин. Фукса (в. ч.)	1,000	-0,046	0,008	0,036	0,067	0,045
Ин. Фукса (н. ч.)	-0,046	1,000	0,009	0,127	-0,174	0,009
MCI	0,008	0,009	1,000	0,002	-0,088	0,101
FRAX ш. б. (%)	0,036	0,127	0,002	1,000	-0,469	-0,307
T-score позв.	0,067	-0,174	-0,088	-0,469	1,000	0,315
T-score ш. б.	0,045	0,009	0,101	-0,307	0,315	1,000

Выполненный нами корреляционный анализ между МПКТ и стоматологическими параметрами PPD и CAL для всех женщин исследования (N = 109) показал следующие связи: установлена значимая средняя по величине отрицательная корреляция между параметром T-score для шейки правого бедра и

PPD, коэффициент корреляции R равен $-0,39$. Установлена значимая тесная отрицательная корреляция между параметром T-score для позвоночника L_1-L_4 и PPD, коэффициент корреляции R соответствует $-0,72$.

Установлена значимая средняя по величине отрицательная корреляция между параметром T-score для шейки правого бедра и CAL, коэффициент корреляции R равен $-0,37$. Установлена значимая тесная отрицательная корреляция между параметром T-score для позвоночника L_1-L_4 и CAL, коэффициент корреляции R соответствует $-0,72$.

Построенная нами диаграмма с полем корреляции для параметра PPD показывает точки, соответствующие пациентам ($N = 109$), многие из которых накладываются друг на друга. Линия тренда и уравнение этой линии: $y = -0,409x + 0,117$. На диаграмме приведены также значения коэффициента корреляции (R) и достоверность аппроксимации (R^2). В ходе исследования установлены достоверные ассоциации между системной МПКТ и стоматологическими параметрами PPD, CAL. Полученные результаты являются сопоставимыми с научными данными зарубежных авторов и предполагают последующее дифференцированное изучение, а также поиск новых аспектов в контексте изучения взаимосвязи и взаимовлияния ХГП и сниженной МПКТ у женщин (Рисунок 22).

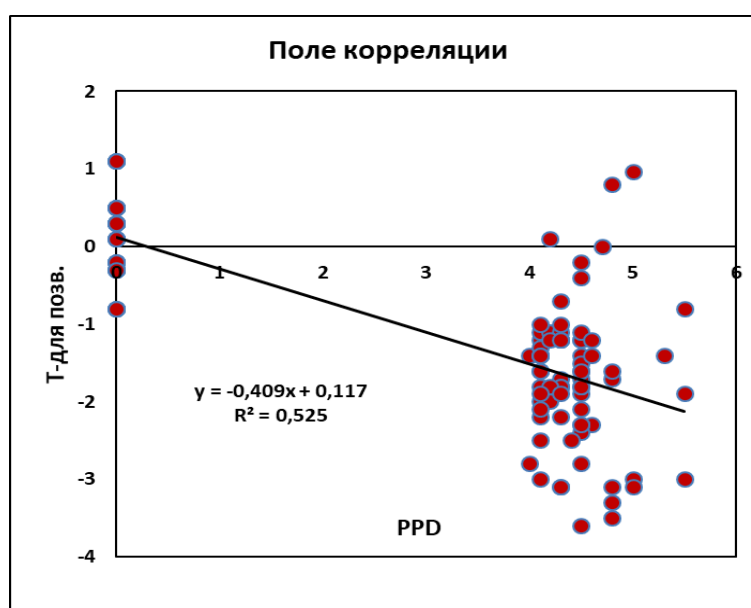


Рисунок 22 — Корреляционный анализ между T-score и PPD для 109 пациентов

3.5 Сравнительная характеристика качества жизни пациентов в группах до начала лечения

Наши наблюдения за оценкой качества жизни женщин в начале исследовательской работы показали существенные различия в двух группах ($p < 0,05$). По результатам онлайн-анкетирования OHIP-49-RU зафиксированы следующие значения параметров КЖ у пациентов в основной группе и группе сравнения до начала лечения. Данные значений параметров представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Расчетные данные OHIP-49-RU по семи блокам в двух группах

Параметр	Пациенты основной группы	Пациенты группы сравнения
ОФ	42,6 %	12 %
ФД	38,3 %	13 %
ПД	48,45 %	13 %
ФН	39,85 %	9 %
ПН	22,3 %	7,1 %
СД	10,9 %	5 %
У	19,6 %	5 %
Σ OHIP-49-RU	35,5 %	9,1 %

В результате обследования пациентов основной группы установлены высокие значения параметров ОФ, ФД, ПД, ФН, ПН, СД, У. Превалирующее недовольство женщин обуславливается прежде всего ограничением функций, запахом изо рта, застреванием пищи между зубами, эстетическими недостатками реставраций и формой зубов, а также проблемами, возникающими из-за фиксации протезов. «Физический дискомфорт» связан с болью в десне и ее кровоточивостью,

болезненными явлениями в зубах. «Психологический дискомфорт» приносит недовольство своим внешним видом. Возникающее чувство неудовлетворения усиливается от проблем в полости рта. «Физические расстройства» пациенты ассоциируют с ограничениями в приеме пищи и изменением вкусовых ощущений, эмоциональными и эстетическими ограничениями при улыбке и во время общения. Интегральные значения индекса OHIP-49-RU (%) представлены на рисунке 23.

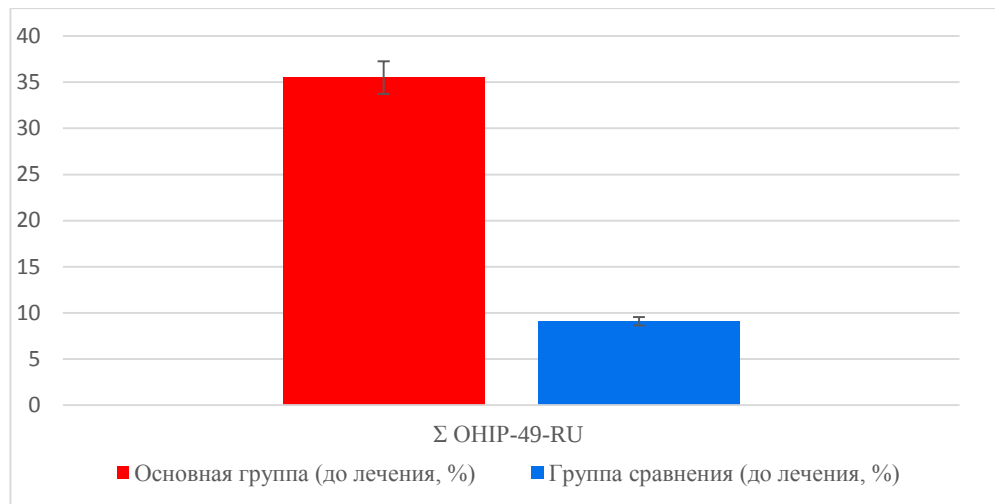


Рисунок 23 — Значения OHIP-49-RU у женщин основной группы и группы сравнения, (%)

У пациентов группы сравнения, напротив, установлены относительно благополучные значения параметров, хотя некоторые женщины имеют высокие значения ОФ, ФД, ПД, но рост их значений в основном обусловливается превалированием ограничений из-за неприятного запаха изо рта, эстетического недовольства и застревания пищи между зубами. Так, выявленные значения ПН меньше в 3,1 раза, СД — в 2 раза, У — в 3,9 раза в сравнении с аналогичными показателями пациентов основной группы (Рисунок 24).

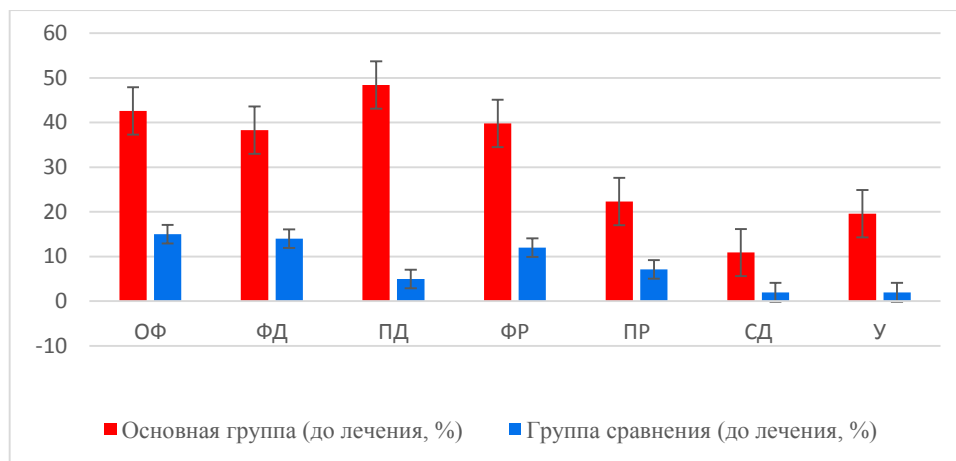


Рисунок 24 — Сравнительная оценка параметров качества жизни по OHIP-49-RU (%) у женщин основной группы (N = 76) и группы сравнения (N = 33) до начала лечения

Таким образом, в отношении КЖ женщин с ХГПСС и СМПКТС следует отметить: пациенты с указанной патологией испытывают в 3,5 раза больше «ограничение функций», а «физический дискомфорт» и боль встречается среди них в 2,9 раза чаще, что создает серьезную проблему для удовлетворительной оценки качества жизни. «Психологический дискомфорт» выше в 3,7 раза у пациентов с ХГП и СМПКТ, «физическая нетрудоспособность» встречается также в 4,4 раза чаще. Вместе с этим «Психологическая нетрудоспособность» в 3,1 раза выше, «социальная дезадаптация» выражена в 2,1 раза существеннее, «ущерб» здоровью превышает значения аналогичного параметра у женщин группы сравнения, данный показатель возрос в 3,9 раза.

Резюмируя изложенные данные в представленной главе исследования, мы определили, что пациенты основной группы с ХГПСС и СМПКТ имеют существенные различия в структуре стоматологических, рентгенологических, лабораторных и системных параметров, отличающие их от условно здоровых женщин ($p < 0,001$). Нами установлены значимые корреляции на уровне 0,05 между параметром T-score для шейки правого бедра и PPD; установлена значимая тесная отрицательная корреляция между параметром T-score для позвоночника L₁–L₄ и PPD; определена значимая средняя по величине отрицательная корреляция между параметром T-score для шейки правого бедра и CAL и значимая средняя

отрицательная корреляция между параметром T-score для позвоночника L₁–L₄ и CAL.

По нашему мнению, наличие корреляций предполагает проведение дальнейших, более подробных многоцентровых исследований в крупных когортах, а остеоденситометрия как метод диагностики МПКТ может рассматриваться в качестве дополнительного инструмента для оценки качества скелетной костной ткани у женщин с ХГПСС на раннем этапе стоматологического обследования при комплексном их сопровождении. Вместе с этим нами установлена принципиальная разница в восприятии качества жизни пациентов с ХГПСС и СМПКТ с превалированием интегрального показателя качества жизни OHIP-49-RU (%) над аналогичным значением у условно здоровых пациентов в 3,9 раза.

Глава 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Результаты динамики стоматологических и рентгенологических параметров в процессе пародонтологического лечения

Состояние твердых тканей зубов у женщин в ходе исследования улучшилось. Пациенткам восстановлена анатомическая форма зубов с использованием современных композиционных материалов; ранее выполненные реставрации, потерявшие свою состоятельность, также заменены. Восстановлены контактные пункты в области всех зубов, некариозные поражения, расположенные в придесневой зоне, реставрированы до эмалево-цементной границы, выполнено шинирование зубов по показаниям с применением флекс-дуги или армированной адгезивной шины по оральным и окклюзионным поверхностям зубов. Структура индекса КПУ после лечения продемонстрировала значение параметра «К», равное 0, параметр «У» увеличился в связи с удалением зубов по ортопедическим показаниям, а также из-за осложнений эндо-пародонтального происхождения в процессе санации пациентов, параметр «П» пропорционально возрос ввиду санации кариозных очагов, общее значение индекса увеличилось в основной группе на 0,9 и составило 21,29 [95 %-ый ДИ 19,02 : 22,29].

Динамическое наблюдение за пациентами исследования установило уже к седьмым суткам от начала терапии улучшение уровня гигиены у всех женщин исследования, значения параметра ОНI-S оставались высокими на всем протяжении наблюдения и пародонтологического лечения, подтверждая отсутствие дополнительных условий для адгезии зубного налета применяемыми лекарственными средствами. У женщин первой подгруппы индекс ОНI-S показал высокую приверженность к уходу за полостью рта. Так, к третьему дню индекс составил 1,6 [95 % -ный ДИ 1,54 : 1,66]. На 14-й день значение параметра соответствовало 0,36 [95 %-ый ДИ 0,35 : 0,36], в конце первого месяца от начала

терапии индекс равнялся 0,77 [95 %-ый ДИ 0,76 : 0,79]. Динамическое наблюдение в завершении третьего месяца показало значение 0,89 [95 %-ый ДИ 0,93 : 1,13], шестого — 1,2 [95 %-ый ДИ 1,1 : 1,2], через год — 0,8 [95 %-ый ДИ 0,75 : 0,85]. В то же время у пациентов второй подгруппы значение ОНІ-S составило на третий день 1,62 [95 %-ый ДИ 1,57 : 1,91], к 7-му дню — 0,70 [95 %-ый ДИ 0,67 : 0,81], на 14-й день значения параметра не имели достоверных различий со значениями первой подгруппы — 0,36 [95 %-ый ДИ 0,35 : 0,37]. Статистически значимое повышение ОНІ-S у женщин этой подгруппы возникло к третьему — 1,2 [95 %-ый ДИ 1,17 : 1,22] и шестому месяцу — 1,3 [95 %-ый ДИ 1,24 : 1,35], через год — 1,1 [95 %-ый ДИ 0,98 : 1,2]. Существенные различия в значениях параметра выявлены между подгруппами на третьем месяце наблюдения ($p < 0,05$), (Рисунок 25).

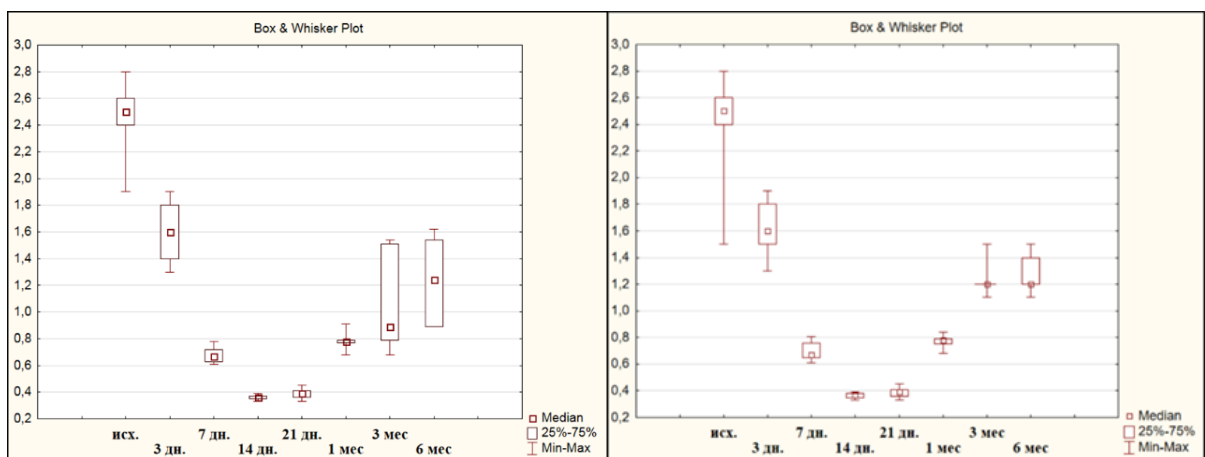


Рисунок 25 — Диаграммы параметра ОНІ-S в динамическом наблюдении у пациентов первой и второй подгрупп

Коэффициент конкордации для индекса ОНІ-S в первой подгруппе — 0,958. Высокое значение коэффициента свидетельствовало о превосходном отклике пациентов к уходу за полостью рта на всем протяжении пародонтологического лечения и динамического их наблюдения. Во второй подгруппе коэффициент конкордации для индекса ОНІ-S (0,965) также оставался высоким.

Значение индекса РВІ у женщин первой подгруппы на 3-й день лечения составило 1,02 [95 %-ый ДИ 1,02 : 1,03], на 14-й день зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) снижение значения параметра, при котором кровоточивости

практически не выявлялось 0,18 [95 %-ый ДИ 0,17 : 0,19], в конце первого месяца от начала терапии индекс составил 0,07 [95 %-ый ДИ 0,66 : 0,74]. Динамическое наблюдение в завершении 6 и 12-го месяцев показало 0,45 [95 %-ый ДИ 0,38 : 0,52].

Значение параметра РВІ во второй подгруппе не имело статистически значимых различий в сравнении с первой группой пациентов до третьего месяца наблюдений и равнялось на 3-й день 1,49 [95 %-ый ДИ 1,49 : 1,50], на 7-й день — 0,97 [95 %-ый ДИ 0,96 : 0,98], 14-й день — 0,67 [95 %-ый ДИ 0,66 : 0,68], 21-й день — 0,59 [95 %-ый ДИ 0,58 : 0,59], в завершении первого месяца — 0,57 [95 %-ый ДИ 0,56 : 0,57], в конце третьего месяца — 0,95 [95 %-ый ДИ 0,80 : 1,3] и 6 месяцев — 1,2 [95 %-ый ДИ 1,17 : 1,4], через 12 месяцев — 0,91 [95 %-ый ДИ 0,9 : 1,0], ($p < 0,01$), (Рисунок 26).

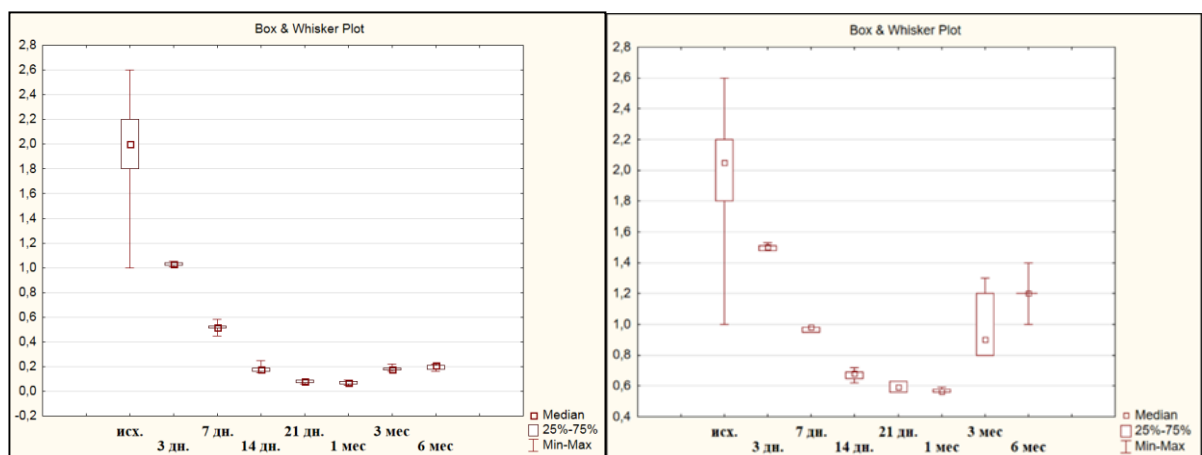


Рисунок 26 — Диаграммы параметра РВІ в динамическом наблюдении у пациентов первой и второй подгрупп

Коэффициент конкордации для индекса РВІ равнялся 0,961, что свидетельствовало о высоком отклике параметра кровотоковости за период лечения и динамического наблюдения.

В качестве критерия оценки степени воспалительного процесса тканей пародонтального комплекса рассматривался индекс РМА, значения которого оказались достоверно выше при исходном статусе пациентов первой подгруппы в сравнении с группой сравнения. Достоверное снижение ($p < 0,001$) представленного индекса регистрировалось уже на третий день после

проведенного лечения — 22,92 [95 %-ый ДИ 22,37 : 22,46] %, к 7-му дню значения параметра достигали 16,57 [95 %-ый ДИ 16,31 : 16,83] %, а через три недели составили 6,42 [95 %-ый ДИ 6,19 : 6,64] %. В завершение 6 месяца параметр «РМА» показал достоверно более высокое значение по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$) и составил 13,00 [95 % ДИ 12,67 : 13,32] %. Во второй подгруппе значения параметра РМА имели существенные различия в отличие от значений первой подгруппы и группы сравнения ($p < 0,001$). Так, на 3-й день значение показало 47,52 [95 %-ый ДИ 46,96 : 48,09] %, на 7 день — 43,15 [95 %-ый ДИ 41,67 : 44,64] %, на 14 день — 21,94 [95 %-ый ДИ 20,82 : 23,07] %, 21 день — 18,47 [95 %-ый ДИ 18,10 : 18,83] %, в завершение первого месяца — 17,07 [95 % -ый ДИ 16,47 : 17,68] %, третьего — 21,18 [95 %-ый ДИ 20,73 : 21,62] %, шестого — 23,94 [95 %-ый ДИ 23,62 : 24,27] % (Рисунок 27).

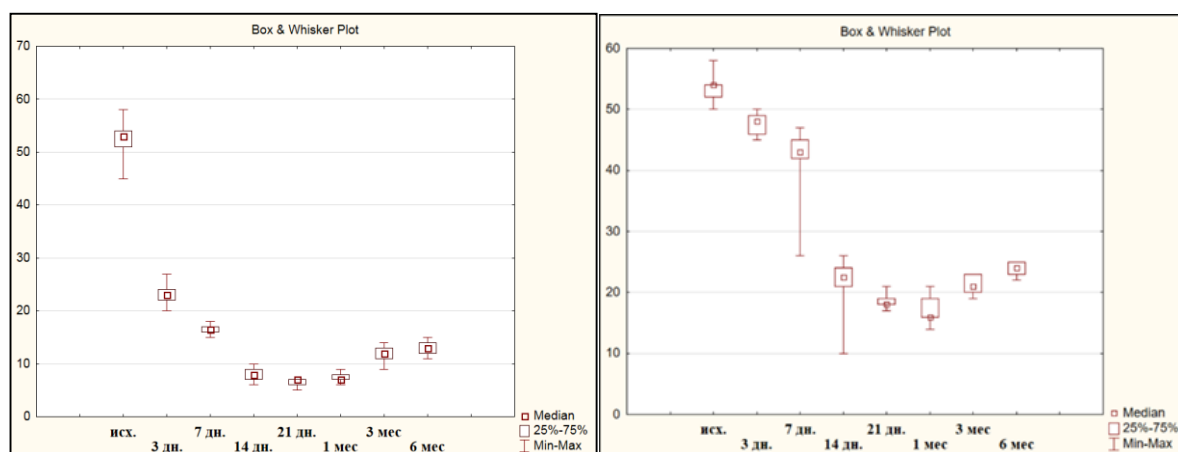


Рисунок 27 — Диаграммы параметра РМА в динамическом наблюдении у пациентов первой и второй подгрупп

Коэффициент конкордации для индекса РМА в первой подгруппе составил 0,975. Это свидетельствовало о высокой чувствительности параметра. Коэффициент конкордации для индекса РМА во второй подгруппе составил 0,945, что также свидетельствовало о высокой чувствительности параметра за период лечения и динамического наблюдения. Статистически значимое снижение параметра ПИ наблюдалось на третий день после лазерного кюретажа, при этом его значения показали 3,05 [95 %-ый ДИ 3,04 : 3,057], к 7-м суткам — 3,02 [95 %-ый

ДИ 3,01 : 3,04], к 14-м суткам — 3,01 [95 %-ый ДИ 3,012 : 3,016], в завершение 21-го дня индекс ПИ имел значения 2,96 [95 %-ый ДИ 2,95 : 2,97], к 3,6 и 12 месяцу выявлялась незначительная динамика роста параметра — 2,98 [95 %-ый ДИ 2,97 : 2,98] (Рисунок 28).

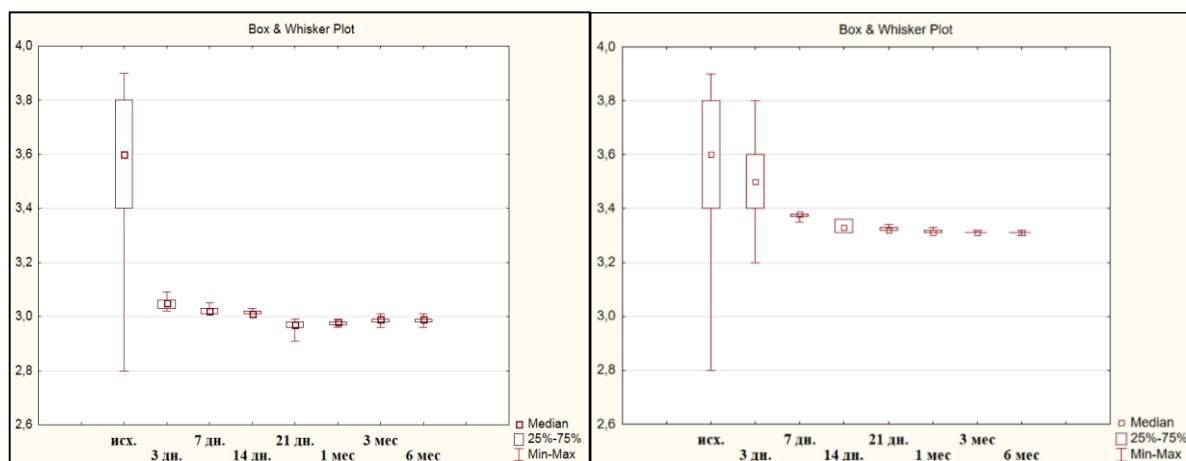


Рисунок 28 — Параметр ПИ для пациентов двух групп
в динамическом наблюдении

Во второй подгруппе коэффициент конкордации для параметра ПИ в динамическом наблюдении составил 0,536. Выявлены существенные различия с показателем первой подгруппы ($p < 0,05$). Коэффициент конкордации для индекса ПИ в первой подгруппе составил 0,975, что свидетельствовало о высокой чувствительности параметра за период лечения и динамического наблюдения пародонтологической патологии у пациентов исследования.

По данным КЛКТ, через год у женщин выявлена стабилизация воспалительно-деструктивных изменений, подтверждаемая параметрами индексов ПИ, Фукса и кортикального индекса МСИ, шириной значения кортикального слоя нижней челюсти. Индекс Фукса в первой подгруппе N_1 в области верхней челюсти составил 0,551 [95 %-ый ДИ 0,549 : 0,553], в области нижней — 0,616 [95 %-ый ДИ 0,614 : 0,616], во второй подгруппе N_2 — 0,511 [95 %-ый ДИ 0,510 : 0,512] для верхней челюсти, в области нижней N_2 — 0,576 [95 %-ый ДИ 0,574 : 0,578]. При анализе КЛКТ у пациентов в подгруппах сохранялись очаги пониженной плотности, имеющие различную форму и размер. Редукция костной ткани в

области отсутствующих зубов сочеталась с разрушением кортикального слоя. Тип-С2 резорбции индекса МСІ сохранялся у женщин с ХГПСС и СМПКТС в обеих подгруппах, различия значений ширины кортикальной зоны нижней челюсти не установлены ($p > 0,05$). Особенности МСІ у женщин с ХГПСС и СМПКТС представлены на рисунке 29.



Рисунок 29 — Кортикальный индекс МСІ у пациентов в подгруппах (С2 тип)

PPD у женщин в N₁ через год – 3,12 [95 %-ый ДИ 3,10 : 3,14], CAL – 4,21 [95 %-ый ДИ 4,18 : 4,24]. Глубина пародонтальных карманов у женщин второй подгруппы составила 3,9 [95 %-ый ДИ 3,7 : 4,2], CAL 5,19 [95 %-ый ДИ 4,98 : 5,33].

4.2 Результаты динамики уровней цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости в процессе пародонтологического лечения

На момент начала обследования у всех пациентов определялись адекватные особенностям клинической ситуации уровни цитокинов; корреляции уровней крови и ротовой жидкости нами не установлено. TNF- α , усиливая активность остеокластов при дефиците эстрогена, показал ожидаемые высокие значения у всех пациентов с ХГПСС и СМПКТ на момент начала исследования. В первой подгруппе параметр TNF- α в сыворотке крови составил 2,87 [95 %-ый ДИ 2,63 :

3,10] пг/мл, TNF- α во второй подгруппе — 2,85 [95 %-ый ДИ 2,60 : 3,06] пг/мл. Оба параметра не имели существенных различий ($p > 0,05$). Через месяц после выполненной терапии в первой подгруппе TNF- α снизился на 0,75 (пг/мл) и составил 2,12 [95 %-ый ДИ 2,09 : 2,14] пг/мл, во второй подгруппе через месяц значения составили 2,67 [95 %-ый ДИ 2,65 : 2,69] пг/мл. Уровни TNF- α до начала лечения и через месяц после пародонтологической терапии представлены на рисунке 30.

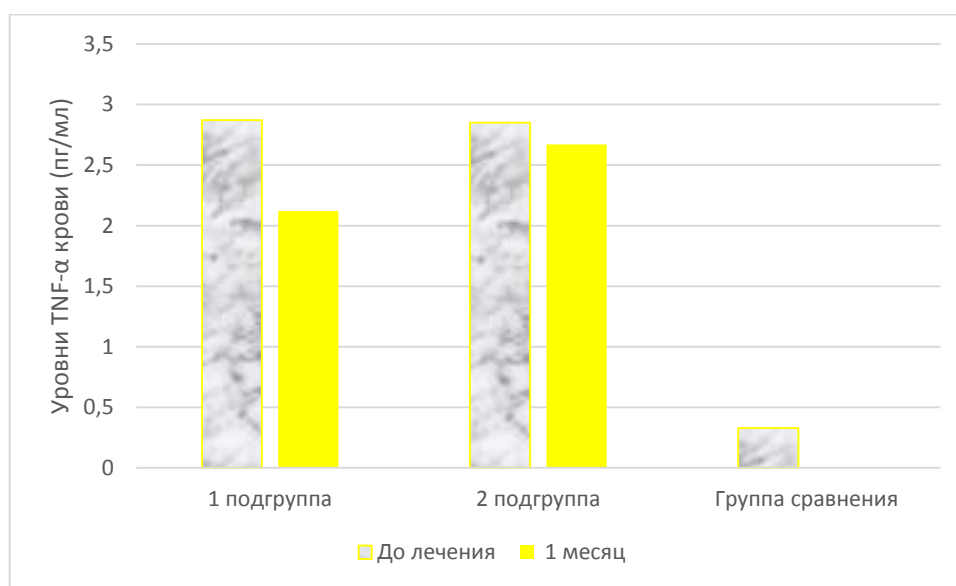


Рисунок 30 — Динамика уровней TNF- α крови (пг/мл) на этапах лечения

Динамика показателей местного иммунитета также отмечалась к концу первого месяца после выполненного лечения и проявлялась в снижении значений прорезорбтивного цитокина TNF- α в ротовой жидкости. Достоверно более низкие уровни установлены у пациентов первой подгруппы уже через месяц. Уровни TNF- α в ротовой жидкости у пациентов : 18,65 [95 %-ый ДИ 18,67 : 18,42] пг/мл и 8,71 [95 %-ый ДИ 8,58 : 8,83] пг/мл через месяц от начала терапии. Отмечены существенные различия с параметрами второй подгруппы ($p < 0,05$). Динамика значений TNF- α во второй подгруппе составила 18,65 [95 %-ый ДИ 18,38 : 18,80] пг/мл, через месяц — 13,29 [95 %-ый ДИ 13,26 : 13,31] пг/мл. Значения в обеих подгруппах имели существенные различия со значениями TNF- α в ротовой жидкости группы сравнения ($p < 0,05$) (Рисунок 31).

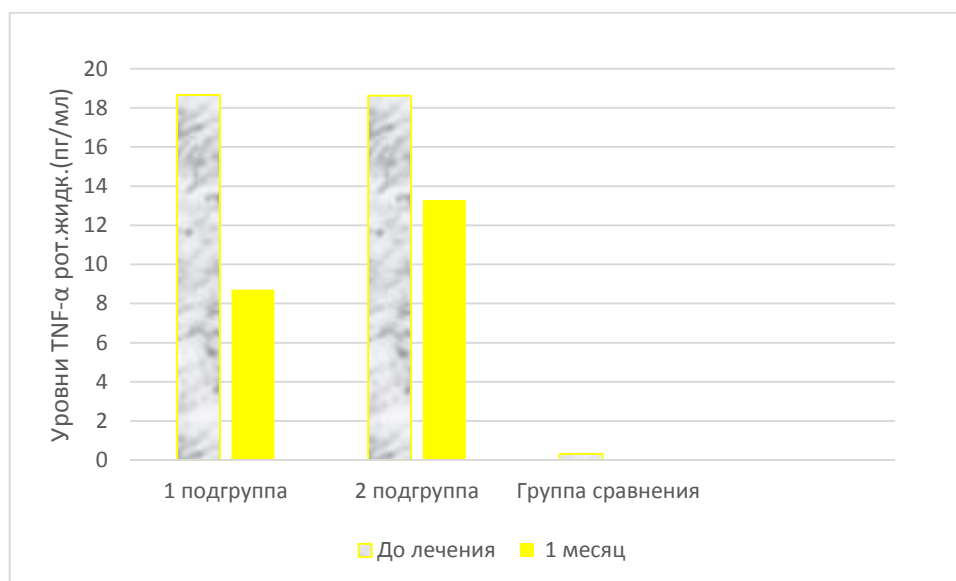


Рисунок 31 — Динамика уровней TNF-α ротовой жидкости (пг/мл)
на этапах лечения

Повышенная активность Т-клеток и сниженная активность В-клеток прослеживаются у женщин в постменопаузе. Поскольку иммунные клетки продуцируют такие факторы, как IFN- γ , и оказывают влияние на скелетную и иммунную системы, контроль за уровнями параметра IFN- γ свидетельствует о степени активности CD4⁺ Т-клеток у женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани в постменопаузе. Значения IFN- γ крови у женщин первой подгруппы имели выраженную тенденцию к снижению при первоначальных значениях параметра 7,78 [95 %-ый ДИ 7,59 : 7,86] пг/мл, через месяц — 7,72 [95 %-ый ДИ 7,69 : 7,73] пг/мл, плавно приближаясь к значению параметра группы сравнения. Во второй подгруппе на момент начала лечения IFN- γ составил 7,86 [95 %-ый ДИ 7,66 : 7,98] пг/мл, через месяц — 7,78 [95 %-ый ДИ 7,74 : 7,81] пг/мл (Рисунок 32).

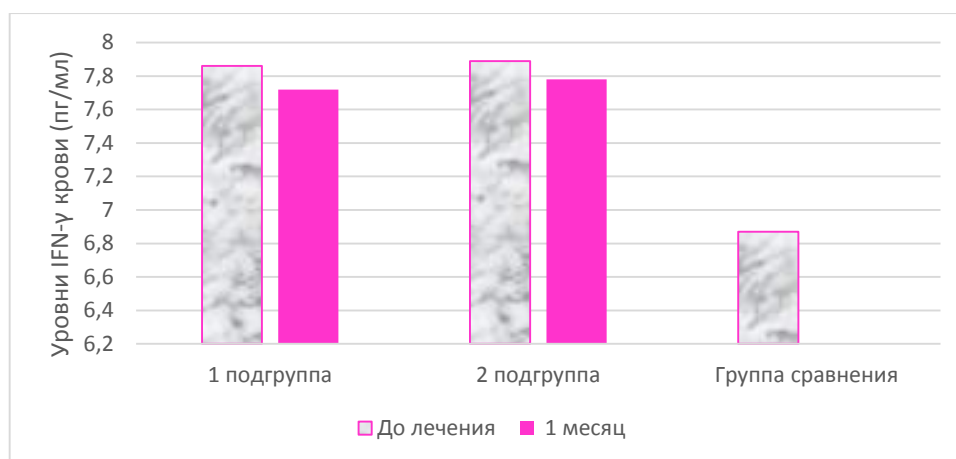


Рисунок 32 — Динамика уровней IFN-γ крови (пг/мл) на этапах лечения

Значения IFN-γ ротовой жидкости у женщин первой подгруппы имели выраженную тенденцию к увеличению. Первоначальные значения параметра составили 6,51 [95 % ДИ 5,62 : 7,31] пг/мл, через месяц — 10,43 [95 %-ый ДИ 10,21 : 10,64] пг/мл. Во второй подгруппе на момент начала лечения уровни IFN-γ — 6,49 [95 %-ый ДИ 5,93 : 7,11] пг/мл, через месяц — 8,27 [95 %-ый ДИ 8,23 : 8,29] пг/мл. В итоге межгрупповые исследования значений параметра IFN-γ ротовой жидкости, установленные нами, показали повышение уровней IFN-γ в ротовой жидкости у пациентов в первой подгруппе по сравнению с традиционным методом лечения и по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$). Сравнительная оценка динамического изменения уровней IFN-γ представлена на рисунке 33.

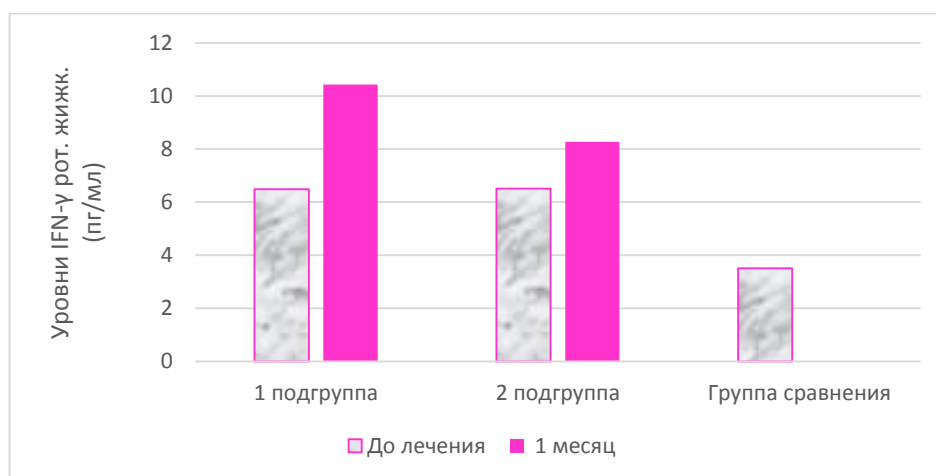


Рисунок 33 — Динамика уровней INF-γ ротовой жидкости (пг/мл) на этапах лечения

Значения IL-4 крови (пг/мл) у женщин первой и второй подгрупп не имели существенных различий ($p > 0,05$). Первоначальные значения параметра IL-4 крови у женщин первой подгруппы составили 1,83 [95 %-ый ДИ 1,59 : 2,05] пг/мл, второй подгруппы — 1,84 [95 %-ый ДИ 1,62 : 2,09] пг/мл. В завершении первого месяца значения IL-4 крови совпали в обеих подгруппах и составили 1,98 [95 %-ый ДИ 1,97 : 2,01] пг/мл.

Таким образом, у женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани наблюдались более низкие уровни IL-4 в обеих подгруппах, статистически достоверные различия не устанавливались ($p > 0,05$). В отличие от пациентов группы сравнения выявлены достоверные различия в значениях параметров по уровню IL-4 ($P = 0,025$ и $0,038$). Таким образом, соотношение прорезорбтивных и антирезорбтивных цитокинов крови указывает на более сильное прорезорбтивное смещение их значений у женщин со сниженной минеральной плотностью костной ткани. Данные значения проиллюстрированы на рисунке 34.

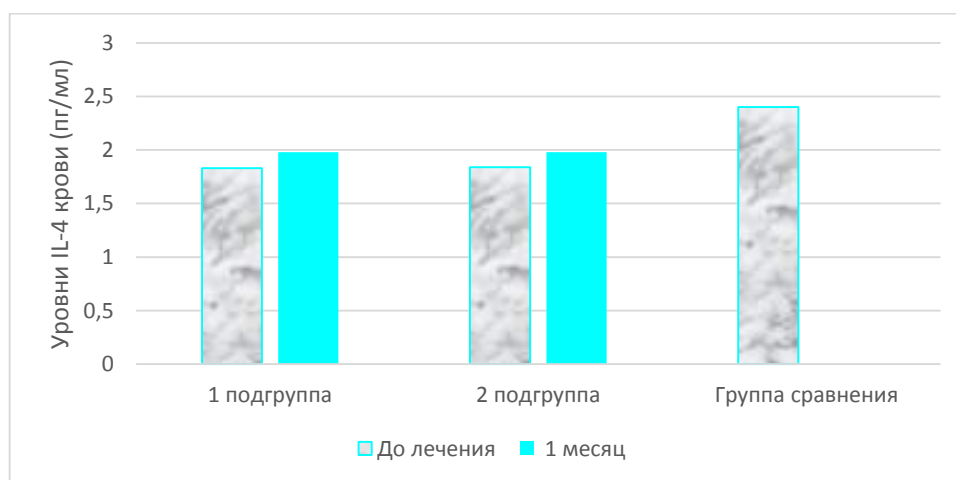


Рисунок 34 — Динамика уровней IL-4 крови (пг/мл) на этапах лечения

Значения параметров IL-4 ротовой жидкости у женщин первой подгруппы имели выраженную тенденцию к увеличению: при первоначальных значениях — 3,67 [95 %-ый ДИ 3,65 : 3,71] пг/мл, через месяц — 4,12 [95 %-ый ДИ 4,07 : 4,17] пг/мл. Во второй подгруппе на момент начала лечения IL-4 составил 3,63 [95 %-ый ДИ 3,20 : 4,20] пг/мл, через месяц — 3,89 [95 %-ый ДИ 3,86 : 3,92] пг/мл.

Динамика уровней противовоспалительных цитокинов IL-4 ротовой жидкости установила достоверные различия на этапах поддерживающего пародонтологического лечения по сравнению с параметрами группы сравнения. Причем у пациентов, имеющих в протоколе сопровождения лазерное лечение, наблюдались повышенные уровни IL-4 уже через 1 месяц наблюдений, таким образом, происходило достоверное их повышение ($p \leq 0,001$). Иллюстрация динамики уровней IL-4 представлена на рисунке 35.

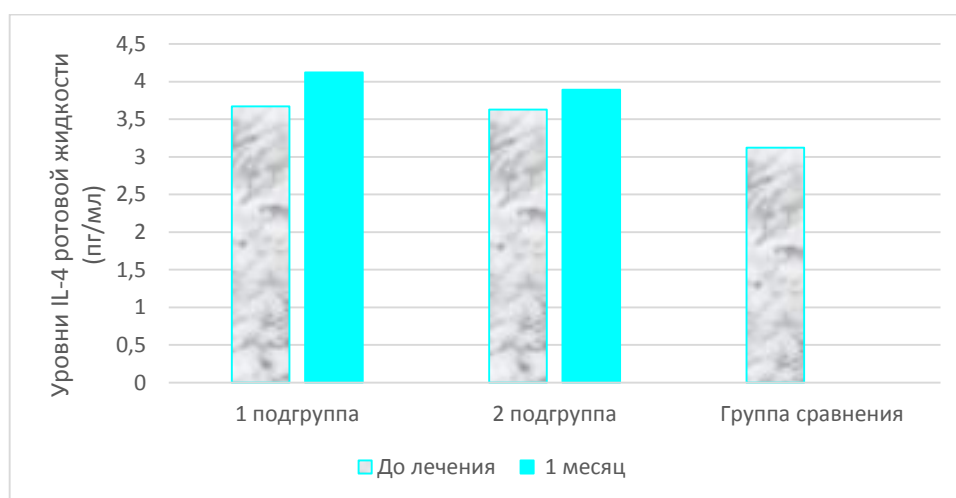


Рисунок 35 — Динамика уровней IL-4 ротовой жидкости (пг/мл)
на этапах лечения

Значения параметра МСР-1 в крови у женщин первой и второй подгрупп имели выраженные различия в сравнении с группой сравнения ($p < 0,05$). При первоначальных значениях параметра в первой подгруппе — 281,79 [95 %-ый ДИ 263,30 : 300,27] пг/мл, через месяц статистически значимых изменений между подгруппами не устанавливалось ($p > 0,05$), динамика параметра не демонстрировала широкого диапазона значений и составила 281,50 [95 %-ый ДИ 263,18 : 299,82] пг/мл и 280,88 [95 %-ый ДИ 262,96 : 298,80] пг/мл во второй подгруппе. Сравнительная оценка значений МСР-1 представлена на рисунке 36.

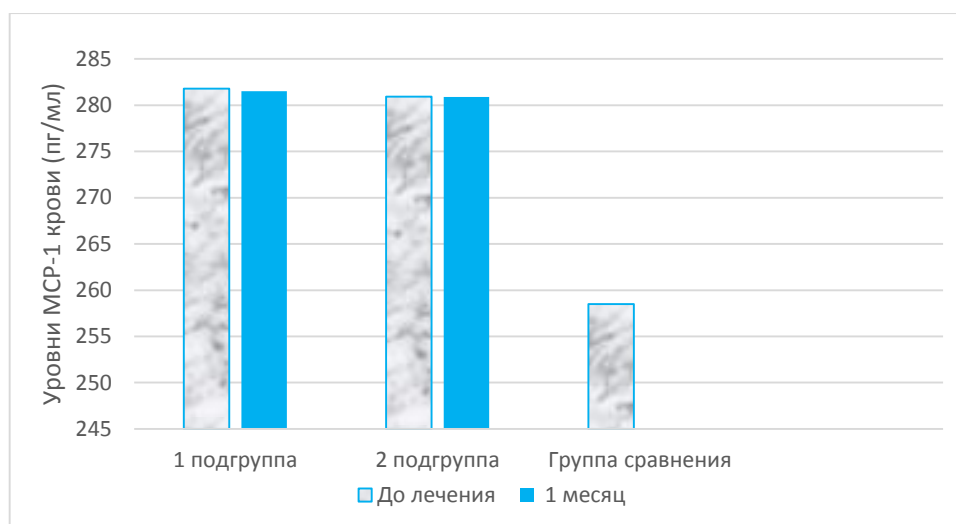


Рисунок 36 — Динамика уровня МСР-1 крови (пг/мл) на этапах лечения

Значения параметра МСР-1 в ротовой жидкости у женщин первой и второй подгрупп также отличались от значений МСР-1 пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Через месяц статистически значимых изменений между подгруппами не устанавливалось ($p > 0,05$); динамика параметра не демонстрировала широкого диапазона значений в ротовой жидкости и составила 190,12 [95 %-ый ДИ 176,71 : 203,51] пг/мл в первой подгруппе, на 0,9 (пг/мл) выше во второй (Рисунок 37).

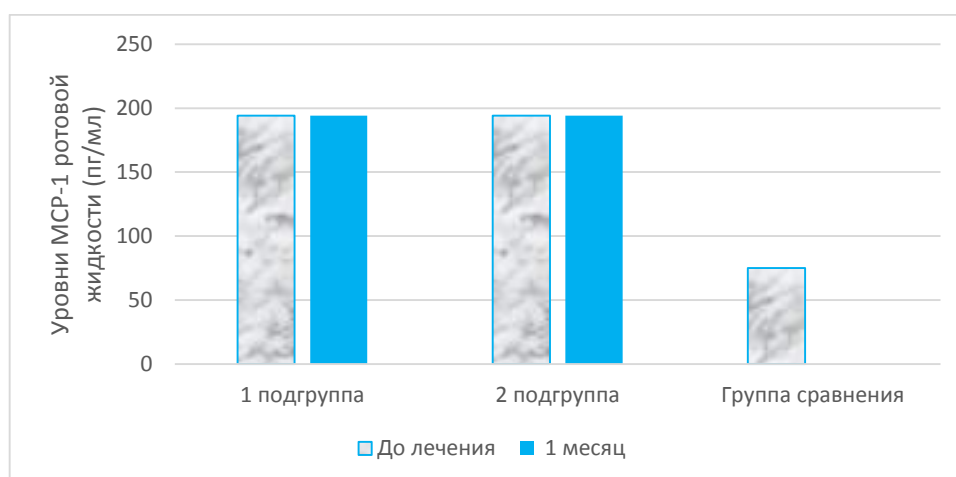


Рисунок 37 — Динамика уровня МСР-1 ротовой жидкости (пг/мл) на этапах лечения

Таким образом, наши результаты впервые продемонстрировали преимущества пародонтологического лечения с применением лазерного

аппаратного воздействия на ткани пародонта за счет стимуляции раннего отклика иммунного ответа на местном уровне, которое сопровождается повышением уровней IFN- γ и снижением уровней TNF- α в ротовой жидкости пациентов уже через один месяц с момента наблюдения.

4.3 Клиническая эффективность выполненной терапии

Для сравнительной оценки клинической эффективности в подгруппах помимо регистрации значений пародонтологических параметров и изучения уровней цитокинов согласно срокам наблюдения нами осуществлялось изучение противовоспалительной эффективности двух методов терапии ХГПСС с помощью индекса РМА (индекс Улитовского С.Б).

При лечении ХГПСС клиническая эффективность устанавливалась в обеих подгруппах исследования, однако превосходный противовоспалительный эффект был отмечен в первой подгруппе пациентов ($p < 0,001$). Динамика эффективности терапии в двух группах исследования через 12 месяцев от начала терапии представлена в таблице 12.

Таблица 12 — Расчетные данные динамики эффективности лечения

П/гр.	РМА до лечения (%)	РМА через 12 месяцев от начала лечения (%)	Эффек- тивность (%)
Н 1	52,73 [95 % ДИ 51,60 : 53,86]	9,01 [95 % ДИ 8,94 : 9,05]	82,91
Н 2	53,63 [95 % ДИ 52,85 : 54,40]	23,20 [95 % ДИ 22,98 : 23,42]	56,74

Примечание: * $p < 0,001$.

Таким образом, последовательное применение жидких лекарственных форм кетопрофена лизиновой соли и АКГТ в форме спрея на клиническом приеме после лазерного кюретажа, а также в домашних условиях курсовым назначением согласно авторской методике в отличие от традиционного лечения приводит к

выраженному противовоспалительному эффекту, который проявляется редукцией пародонтальных параметров и нормализацией уровня цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости.

4.4 Определение качества жизни пациентов после комплексного пародонтологического лечения

В завершении лечения у всех пациентов установлено уменьшение напряженности из-за проблем с полостью рта, улучшение социальной дезадаптации, снижение конфликтности с окружающими людьми, нивелированы явления дискомфорта, связанного с внешним видом.

Выполненная нами сравнительная оценка КЖ в подгруппах N₁ и N₂ до лечения показала значение Σ ОНIP-49-RU в первой подгруппе N₁ 35,1 %, что в 3,85 раза выше значения аналогичного параметра у женщин из группы сравнения; во второй подгруппе N₂ — 35,9 %, что в 3,94 раза выше, чем в группе сравнения (9,1 %). Значения блоков ОФ, ФД, ПД, ФН, ПН, СД и У среди пациентов исследования проиллюстрированы на рисунке 38.

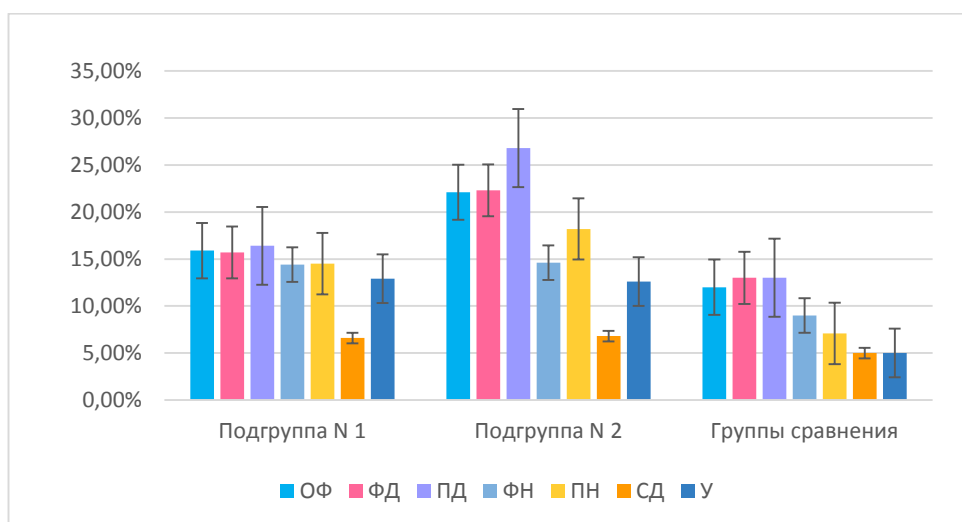


Рисунок 38 — Показатели блоковых значений Σ ОНIP-49-RU в группах до пародонтологического лечения (%)

Таким образом, различий в значениях параметров между подгруппами N_1 и N_2 до лечения нами не установлено ($p > 0,05$), вместе с этим различия с группой сравнения являются существенными ($p < 0,05$).

Выполненное пародонтологическое лечение продемонстрировало положительный отклик на RSD-терапию ХГПСС и кюретаж пародонтальных карманов у всех пациентов. Определено клиническое улучшение: десна приобрела бледно-розовую окраску, плотную консистенцию, ровный контур, восстановила блеск и прикрепление. Установлена стабильность десневого края, отсутствие ее миграции из-за воспаления и нарушения микроциркуляции. В подгруппе N_1 на фоне лазерного кюретажа, а также курсового воздействия раствором кетопрофена лизиновой соли и спрея с аквакомплексом глицеросольвата титана эффективность терапии достигла 82,91 %, глубина пародонтальных карманов уменьшилась после лечения в 1,4 раза.

Среди пациентов данной подгруппы установлено более раннее купирование боли, отсутствие обострений, выявлена эмоциональная удовлетворенность, что может рассматриваться как успех авторского метода лечения для комплексной терапии ХГПСС при СМПКТС. Повторное аппаратное лечение понадобилось в данной подгруппе лишь локально в области единичных пародонтальных карманов через один месяц после лечения.

У пациентов второй подгруппы N_2 эффективность терапии составила 56,74 %, глубина пародонтальных карманов стала меньше в 1,2 раза, обострение зафиксировано у 8 пациентов в периоде наблюдения. Повторный инструментальный кюретаж выполнялся каждый раз при выявлении воспалительной реакции в области пародонтальных карманов с одномоментной ирригацией 0,12 % раствором ХГБ.

Установленные существенные различия между значениями ОФ, ФД, ПД, ПН, ($p > 0,05$) в подгруппах после лечения проиллюстрированы на рисунке 39.

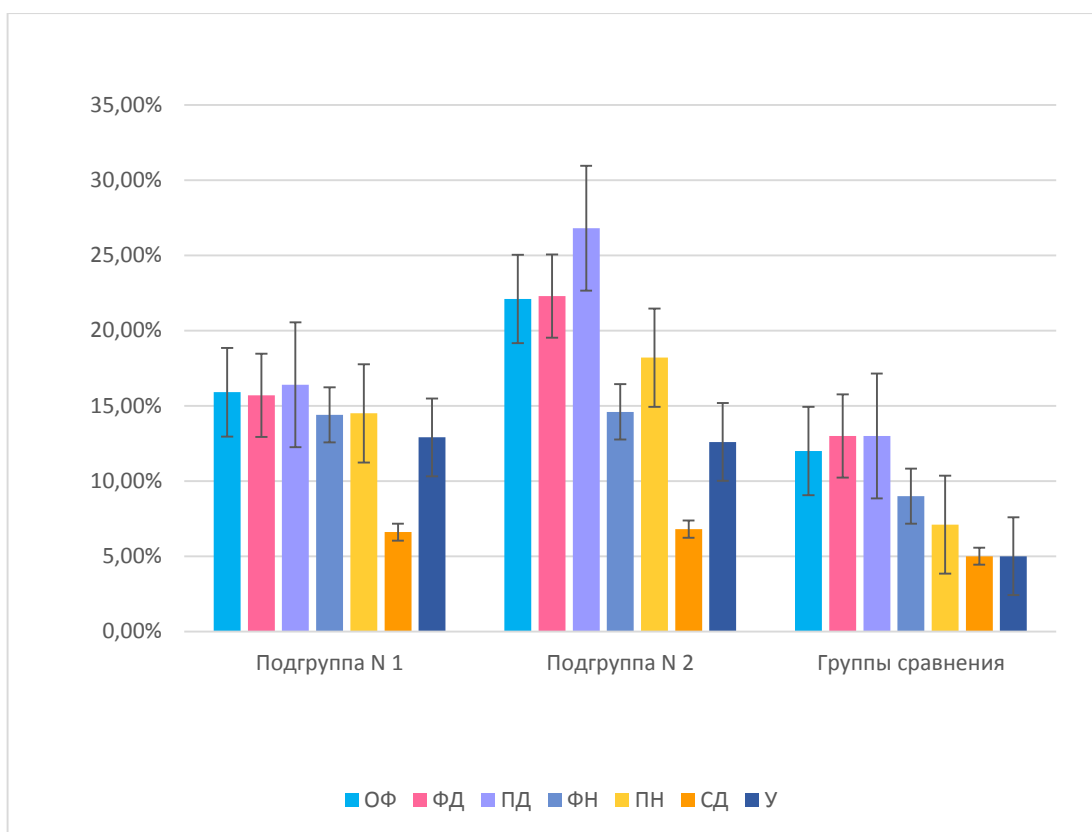


Рисунок 39 — Сравнительная блоковая оценка по опроснику Σ OHIP-49-RU в группах после пародонтологического лечения (%)

В тоже время проведенный анализ структуры ответов продемонстрировал преобладание ответа «Никогда» у всех женщин с ХГПСС и СМПКТ через год после лечения, что свидетельствует о повышении КЖ пациентов.

Резюмируя изложенное, следует отметить: полученные данные интегрального показателя OHIP-49-RU (%) после лечения в первой подгруппе N₁ составили 13,7 %, во второй подгруппе N₂ — 17,6 %. И хотя преобладание параметров остается очевидным из-за полученных ранее осложнений и степени тяжести воспалительной деструкции тканей пародонта у пациентов при ХГПСС в противовес условно здоровым женщинам, тем не менее наблюдается снижение его значений в 2,5 раза для первой подгруппы N₁ и в два раза — для второй подгруппы N₂, что демонстрирует преимущество авторской методики над традиционной терапией ХГПСС у женщин со СМПКТС.

4.5 Клинический пример

В качестве клинического примера приводим результаты выписки из истории болезни пациентки Ч. (основная группы исследования). Пациентка Ч., 62 года, обратилась на кафедру терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний УГМУ для проведения пародонтологического лечения 16.05.22 г.

Жалобы при обращении: кровоточивость десен, запах изо рта, изменение уровня десны, образование зубного налета.

Анамнез заболевания: десна беспокоит много лет. Ранее неоднократно обращалась за стоматологической помощью, но пародонтологическое лечение не выполняла, профессиональная гигиена — 1 раз в год. В анамнезе: ГЭРБ, ревматоидный артрит.

Общее состояние удовлетворительное. Лицо округлой формы, трети лица пропорциональны, носогубные и подбородочные складки выражены умеренно. Линия смыкания губ параллельна зрачковой линии. Кожный покров физиологической окраски без патологических изменений. Региональные лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Суставные головки височно-нижнечелюстных суставов справа и слева округлой формы, безболезненные при пальпации, их движения синхронные, плавные. Открывание рта свободное в полном объеме, без девиации. Красная кайма губ розового цвета, умеренно увлажнена. Преддверье полости рта глубокое — 7 мм. Из выводных протоков больших слюнных желез определяется прозрачный секрет в умеренном количестве. Имеется наддесневой и поддесневой зубной камень в небольшом количестве серо-желтого цвета в области обнаженных корней зубов на вестибулярной, язычной и контактных поверхностях резцов нижней и верхней челюсти, а также со щечной поверхности моляров верхней челюсти. Индекс гигиены ОНІ-S = 2,1, РВІ = 1,8, КПУ зубов — 16 (6 — удаленных, 10 — пломбы); КПУ поверхностей равно 14. При оценке качества реставрации визуализируются границы композиционного материала, состояние контактных пунктов

удовлетворительное. Несъемные ортопедические конструкции в полости рта в неудовлетворительном состоянии, на нижней в области фронтальной группы зубов установлена шина из флекс-дуги, состоятельная, функциональная, определяются тремы и диастемы. Глубина клинических карманов — 4,5–5,5 мм. Индекс воспаления десны (РМА) = 42 %, CAL = 5, рецессии десны в области всех зубов верхней и нижней челюсти — 1–3 мм. Зубы устойчивы. Пародонтальный индекс Рассела (ПИ) = 3,2 единицы. Необратимый костный показатель Фукса (НКПФ) в/ч = 0,49 единицы, н/ч = 0,53 единицы: на КЛКТ компактная пластинка на вершинах и прилежащих боковых отделах межальвеолярных перегородок отсутствует. Имеются очаги пятнистого остеопороза, расширение периодонтальной щели в пришеечной области зубов, «уплотнение костного рисунка», наряду с очагами остеопороза — очаги остеосклероза в глубоких отделах альвеолярного отростка. Сохранность слюноотделения подтверждается дынными сиалометрии — смешанной нестимулированной слюны (объем за 10 мин) — 8 мл.

Диагноз: K05.31 хронический генерализованный пародонтит средней степени, K02.1 кариес дентина, K06.0 рецессия десны, K07.0 основные аномалии размеров челюстей.

Консультативное заключение. Рекомендовано:

1. Консультация и динамическое наблюдение у врача-терапевта, эндокринолога (контроль динамики уровней 25(ОН)D-витамина D, персонификация назначения препарата)
2. Проведение профессиональной гигиены полости рта как первичного этапа комплексной терапии; обучение и подбор индивидуальных средств гигиены полости рта.
3. Лечение зубов и восстановление их анатомической формы; динамическое наблюдение за состоянием композиционных реставраций.
4. Индексная оценка состояния тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта на этапах наблюдения.
5. Инициальное, базовое и поддерживающее пародонтологическое лечение.

Лечение. Обучение гигиене полости рта, подбор средств индивидуальной гигиены, нормализация питания и питьевого режима, подготовительная консервативная медикаментозная терапия противовоспалительными препаратами в твердой фармакологической форме 5 дней. Выполнена профессиональная гигиена полости рта (антисептическая обработка полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,12 % до процедуры, проведена RSD терапия с использованием порошковой смеси глицина, шлифование всех зубов, полирование пастой (Cleanic paste), флоссинг, штрипсинг, фторирование всех зубов.

Рекомендации: щадящий домашний уход за полостью рта в сегменте выполненной терапии, использование композиции раствором кетопрофена лизиновой соли с последующим нанесением аквакомплекса глицеросольвата титана на десну 2 раза в сутки 5 дней, контрольный осмотр на следующий день после хирургического лечения.

17.05.2022 г. жалобы сохраняются, домашнее лечение и рекомендации выполняются пациенткой в полном объеме, продолжение лечения.

Диагноз: K05.31 хронический генерализованный пародонтит средней степени, K02.1 кариес дентина, K06.0 рецессия десны, K07.0 основные аномалии размеров челюстей. ONI-S = 0,39, PBI = 1,6, PMA = 38 %.

Лечение: под инфильтрационной анестезией раствором ультракаина 1,7–4 % проведена антисептическая обработка полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,12 % до процедуры. Выполнен кюретаж пародонтальных карманов в сочетании с лазерным удалением грануляционной ткани из пародонтальных карманов с помощью диодного лазера в режиме гингивэктомии в области каждого сегмента, длина волны — 980 нм, активный световод — 320 мкм, мощность — 1,8 Вт, циркулярно относительно продольной оси зуба по 10–20 секунд с погружением световода вдоль края маргинальной десны.

Медикаментозная обработка маргинальной и папиллярной десны раствором кетопрофена лизиновой соли с последующим нанесением аквакомплекса глицеросольвата титана. Рекомендации сохраняются, явка для продолжения лечения на следующий день.

Из выписки участкового врача-терапевта от 17.05.2022 г. Рост — 156 см, вес — 63 кг, менопауза с 50 лет нехирургическая; по данным DXA Neck $\text{g/cm}^2 = 0,666$, T-score = -1,6, L_1-L_4 (Total) = 1,04; T-score = 0; 25(OH)D-витамина D — 24,5 нг/мл. FRAX (major osteoporotic) = 7,7 (hip fracture) = 1,0. Показатели минеральной плотности костной ткани в проксимальном отделе левого бедра соответствуют остеопении (T = -1,6), риск ОПЗ-переломов — 7,7 %, дефицит 25(OH)D-витамина D.

Рекомендовано: повторная остеоденситометрия через год — оценка потери костной массы, ревматоидный фактор — анализ крови, СРБ, ОАК с СОЭ, программа физической активности (пилатес, плавание, кардиотренировки), прием кальция с питанием — кальцемин адванс, суточная доза кальция — 1000 мг, омега-3 20 мг, ежедневные субэритематозные дозы УФ на солнце по 20 мин. (лицо, руки) с апреля по сентябрь. 25(OH)D-витамина D масляный раствор 7000 МЕ — 8 недель, далее по 5000 МЕ — 5 месяцев, повторный контроль крови и явка с результатами.

18.05.2022 г. жалобы отсутствуют, при осмотре полости рта гиперемия и отек маргинальной и папиллярной десны значительно уменьшились, индексная оценка ОНI-S = 0,33, РВI = 1,4, РМА = 34 %. Диагноз: K05.31 хронический генерализованный пародонтит средней степени, K02.1 кариес дентина, K06.0 рецессия десны, K07.0 основные аномалии размеров челюстей. Домашнее лечение выполняется в полном объеме.

19.05.2022 г. на третьи сутки жалобы полностью отсутствуют, маргинальная десна плотно прилегает к тканям зуба, межзубные сосочки правильной треугольной формы при зондировании не кровоточат. ОНI-S = 0,25 РВI = 1,03, РМА = 24 %. Диагноз: K05.31 хронический генерализованный пародонтит средней степени, K02.1 кариес дентина, K06.0 рецессия десны, K07.0 основные аномалии размеров челюстей. Домашнее лечение выполняется в полном объеме.

22.05.2023 г. жалобы полностью отсутствуют, при визуальной оценке пародонтального статуса десна бледно-розового цвета, влажная, блестящая, без патологических изменений, плотно прилегает к тканям зуба. ОНI-S = 0,20; РВI = 0,47; РМА = 18 %. Диагноз: K05.31 хронический генерализованный пародонтит

средней степени, K02.1 кариес дентина, K06.0 рецессия десны, K07.0 основные аномалии размеров челюстей.

29.05.2023 г. На 14 сутки жалобы отсутствуют, домашнее лечение выполнено в полном объеме. Повторная мотивация пациента в отношении домашней гигиены. Диагноз: K05.31 хронический генерализованный пародонтит средней степени, K02.1 кариес дентина, K06.0 рецессия десны, K07.0 основные аномалии размеров челюстей. Контроль индексной оценки: ОНI-S = 0,3; РВI = 0,17; РМА = 10 %. Рекомендована явка 5.06.2022 г.

5.06.2022 г. жалоб нет, продолжение лечения. Объективно слизистая оболочка альвеолярных отростков бледно-розовая, влажная, блестящая, без патологических изменений. Диагноз: K05.31 хронический генерализованный пародонтит средней степени, K02.1 кариес дентина, K06.0 рецессия десны, K07.0 основные аномалии размеров челюстей. Контроль индексной оценки: ОНI-S = 0,5, РВI = 0,09, РМА = 7 %. Рекомендована явка 16.06.2022 г.

16.06.2022 г. жалоб нет, продолжение лечения. Объективно слизистая оболочка альвеолярных отростков бледно-розовая, влажная, блестящая, без патологических изменений. Диагноз: K05.31 хронический генерализованный пародонтит средней степени, K02.1 кариес дентина, K06.0 рецессия десны, K07.0 основные аномалии размеров челюстей. Контроль индексной оценки: ОНI-S = 0,7, РВI = 0,05, РМА = 6 %. Рекомендована явка 15.08.2022 г.

15.08.2022 г. жалоб нет. Объективно слизистая оболочка альвеолярных отростков бледно-розовая, влажная, блестящая, без патологических изменений. Диагноз: K05.31 хронический генерализованный пародонтит средней степени, K02.1 кариес дентина, K06.0 рецессия десны, K07.0 основные аномалии размеров челюстей. Контроль индексной оценки: ОНI-S = 0,98, РВI = 0,19, РМА = 10 %. Выполнена антисептическая обработка полости рта раствором хлоргексидина биглюконата 0,12 % до процедуры, профессиональная гигиена полости рта в области двух челюстей под инфльтрационной анестезией раствором ультракаина 1,7–4 %, выполнен одномоментный кюретаж пародонтальных карманов локально в области 3.4,3.5, 4.5,4.6 в сочетании с лазерным удалением грануляционной ткани

из пародонтальных карманов с помощью диодного лазера в режиме гингивэктомии, медикаментозная обработка маргинальной и папиллярной десны раствором кетопрофена лизиновой соли с последующим нанесением аквакомплекса глицеросольвата титана. Рекомендована явка в декабре 2022 г. (Рисунок 40).



Рисунок 40 — Пациентка Ч. на этапе динамического наблюдения в августе 2022 года

10.12.2022 г. жалоб нет. Объективно слизистая оболочка альвеолярных отростков бледно-розовая, влажная, блестящая, без патологических изменений. Поддерживающее лечение у врача-пародонтолога, контроль индексной оценки: ОНI-S = 0,5, РВI = 0,45, РМА = 7 %. Выполнена профессиональная гигиена полости рта в области двух челюстей, RSD, медикаментозная обработка маргинальной и папиллярной десны раствором кетопрофена лизиновой соли с последующим нанесением аквакомплекса глицеросольвата титана. Направлена на консультацию к врачу-ортодонту для нормализации положения зубов, восстановления межзубных контактов несъемной техникой. Рекомендована явка в феврале 2023 г.

20.02.2023 г. жалоб нет. Объективно слизистая оболочка альвеолярных отростков бледно-розовая, влажная, блестящая, без патологических изменений. Пациентка находится на лечении у врача-ортодонта для нормализации положения зубов и зубных рядов, достижения функционального и эстетического оптимума, выполнен контроль индексной оценки: ОНI-S = 0,6, РВI = 0,09, РМА = 8 %. Явка в мае 2023 г.

20.05.2023 г. жалоб нет. Объективно слизистая оболочка альвеолярных отростков бледно-розовая, влажная, блестящая, без патологических изменений.

Диагноз: K05.31 хронический генерализованный пародонтит средней степени, K02.1 кариес дентина, K06.0 рецессия десны, K07.0 основные аномалии размеров челюстей. Пациентка находится на диспансерном наблюдении у врача-пародонтолога. Контроль индексной оценки: OHI-S = 0,8, PBI = 0,15, PMA = 9 %, CAL = 4,2 мм. Выполнены профессиональная гигиена полости рта в области двух челюстей, пародонтологическое лечение десен (RSD), медикаментозная обработка маргинальной и папиллярной десны раствором кетопрофена лизиновой соли с последующим нанесением аквакомплекса глицеросольвата титана (Рисунок 41).



Рисунок 41 — Пациентка Ч. на этапах динамического наблюдения в 2023 году

Рентгенологическая оценка по данным КЛКТ в 2023 году (Рисунок 42).



Рисунок 42 — Пациентка Ч. На этапах динамического наблюдения в 2023 году

Даны рекомендации по домашнему уходу, применению интрадентальных средств. Предусмотрено повторное посещение через три месяца, продолжение терапии у врача-ортодонта, консультации врача-ортопеда и хирурга-имплантолога для восстановительного стоматологического лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронический генерализованный пародонтит и сниженная системная минеральная плотность костной ткани, известная как остеопения на ранних этапах проявления патологии и как остеопороз (в позднем периоде), — две «молчаливые» проблемы современности, которые длительно прогрессируют с нарушением костного метаболизма, представляя сегодня серьезную социально-экономическую угрозу из-за широкой распространенности в популяции, высокой стоимости лечения, частой инвалидизации населения. По этой причине оба заболевания прочно заняли ключевые места среди первых шести наиболее часто встречающихся патологий в мире [23, 33, 110, 170, 205].

Современная тенденция к урбанизации общественного жизнеустройства, предполагая высококомфортабельные условия труда и отдыха, неожиданно обернулась гиподинамией у населения, отсутствием сбалансированного питания, высокими стрессовыми нагрузками, полиморбидностью, приемом многочисленных лекарственных препаратов и создала затруднения для скорой реализации нового национального проекта «Продолжительная и активная жизнь» [57].

Преждевременная потеря зубов, возникновение спонтанных низкоэнергетических переломов проксимального отдела бедра и позвоночника, ухудшение личностного восприятия, ранняя инвалидизация и многие другие осложнения, радикально изменяя качество жизни населения и формируя дополнительный акцент на страхе предстоящей боли, связанной с врачебными манипуляциями, стали препятствием к своевременному обращению граждан за медицинской помощью [110].

По мнению ученых, снижение минеральной плотности скелетной костной ткани, диагностированное как остеопения или остеопороз по результатам остеоденситометрического анализа, влияет на качество альвеолярной костной ткани челюстно-лицевой зоны. Однако гипотеза об ассоциации сниженной минеральной плотности костной ткани и хронического пародонтита не дает

поставить все точки над «i» мировому научному сообществу из-за отсутствия достаточной доказательной базы и противоречивых данных в различных когортах. Полностью исключить сегодня взаимовлияние двух патологий также не представляется возможным, особенно в условиях новых открытий стремительно развивающейся остеоиммунологии [180, 75, 221, 201, 216].

Вместе с этим и в связи с важностью повышения результатов лечения обоих заболеваний у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне сниженной минеральной плотности костной ткани и предстоящей сложной многоступенчатой специфической остеотропной терапии возникает высокая потребность в поиске как эффективных диагностических инструментов для раннего выявления ассоциации двух перечисленных заболеваний, так и новых способов их терапии, что указывает на необходимость и целесообразность выполнения настоящей исследовательской работы [51, 41, 216].

Наше научное исследование состоит из двух частей. Первая часть проводилась в дизайне контролируемого рандомизированного исследования с вмешательством и объединила результаты обследования 109 пациентов. Женщины с хроническим генерализованным пародонтитом, сниженной минеральной плотностью костной ткани (остеопения и остеопороз), наступившей менопаузой, вторичной аменореей более одного года, которая не являлась следствием хирургических или медицинских процедур, не имеющие хронического системного воспаления, подтвержденного обследованием у врача-ревматолога, без заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии (76 человек) составили основную группу. Пациенты группы сравнения (33 женщины) являлись условно здоровыми и не имели субъективных пародонтологических жалоб и активных клинических проявлений других стоматологических заболеваний. Пародонтологическое состояние этой группы женщин рассматривалось как соответствующее клиническим критериям стадии ремиссии хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести.

Возраст обследованных женщин находился в пределах классификации возрастов ВОЗ. Средний возраст женщин в основной группе составил 60 лет [95 %

-ый ДИ 58,89 : 61,10], возраст начала менопаузы — 50 лет [95 %-ый ДИ 49,42 : 51,04], продолжительность менопаузы к началу исследования соответствовала 9,8 года [95 %-ый ДИ 8,43 : 11,16], масса тела женщин — 67,92 кг [95 %-ый ДИ 65,38 : 70,45], индекс массы тела — 25,02 [95 %-ый ДИ 24,10 : 25,95] кг/м².

Средний возраст женщин в группе сравнения — 54 года [95 %-ый ДИ 52,65 : 55,46], начало менопаузы — 48 лет [95 %-ый ДИ 47,48 : 49,36], возраст менопаузы — 5 лет [95 %-ый ДИ 4,54 : 6,36], индекс массы тела — 20,32 [95 %-ый ДИ 19,95 : 20,68] кг/м².

Пациенты основной группы имели существенные различия с пациентами группы сравнения по минеральной плотности костной ткани скелета, выполненной методом двухабсорбционной рентгенографии. МПКТ позвоночника L₁–L₄ (Total) у пациентов основной группы характеризовалась низкими значениями и соответствовала остеопении (г/см²) в 84 % случаев, у остальных женщин в этой группе устанавливался остеопороз (16 %). Так, минеральная плотность костной ткани позвоночника L₁–L₄ (г/см²) — 0,85 [95 %-ый ДИ -0,46 : 1,79], T-score для позвоночника — -1,7 [95 %-ый ДИ -1,91 : -1,5], МПКТ по шейке правого бедра у женщин имела нормальные значения — 0,83 [95 %-ый ДИ 0,81 : 0,85] (г/см²), T-score для шейки правого бедра — -0,88 [95 %-ый ДИ -1,05 : -0,70]. Таким образом, расчет инструмента FRAX® по шейке правого бедра FRAX® составил 2,30 [95 %-ый ДИ 1,37 : 3,23].

У пациентов группы сравнения устанавливалась МПКТ позвоночника (г/см²) L₁–L₄ — 1,06 [95 %-ый ДИ 1,03 : 1,09], T-score для позвоночника — 0,13 [95 %-ый ДИ -0,05 : 0,32], МПКТ по шейке правого бедра (г/см²) — 0,88 [95 %-ый ДИ 0,84 : 0,91], T-score для шейки правого бедра — -0,20 [95 %-ый ДИ -0,44 : 0,03]. Вместе с этим у пациентов группы сравнения инструмент FRAX по шейке правого бедра — 0,14 [95 %-ый ДИ 0,11 : 0,17]. Таким образом, интерпретация всех указанных параметров в данной группе соответствовала нормальным значениям минеральной плотности скелетной костной ткани.

МПКТС соответствовали предыдущим исследованиям отечественных и зарубежных авторов, так как некоторые из них также сообщали ранее о снижении

минеральной плотности костной ткани в различных возрастных группах у женщин при наличии вторичной аменореи, которая не являлась следствием хирургической или медицинской процедуры [5, 110, 74, 71, 221, 201].

Оценка и сравнение системных параметров у пациентов в обеих группах выполнено с поправкой на возраст, при этом индекс коморбидности CCI (%) и уровень 25(OH)D-витамина D (нг/мл) среди всех женщин не имели достоверных различий ($p < 0,001$). Возрастная динамика с использованием пятилетнего интервала выявила различия в группах по отношению к МПКТ позвоночника среди женщин основной группы и группы сравнения. Пятилетний интервал в динамике среди всех пациентов по отношению к МПКТ по шейке правого бедра свидетельствует о различиях в группах ($p < 0,05$). Клинический анализ и индексная оценка стоматологического и рентгенологического состояния пациентов позволили определить существенные различия между параметрами КПУ, ОНІ-S, РМА, РВІ, ПІ, индекс Фукса для челюстей, МСІ, РРD, САL в группах ($p < 0,05$).

Поиск корреляционных связей хронического генерализованного пародонтита и состояний, связанных со сниженной минеральной плотностью костной ткани (остеопения и остеопороз), остаются во внимании ученых разных стран. Так, в исследованиях Островской Л.Ю., Seok-Jin. Hong, Chin-Wei (Jeff) Wang, Lata Goyal, Yu B., Wactawski-Wende J., Wang C.W.J., Watts N.B., Tezal M., Shuai Xu выполнялась оценка силы взаимовлияния сниженной минеральной плотности костной ткани и хронического пародонтита между различными параметрами: минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и потерей клинического прикрепления, глубиной пародонтальных карманов, инструментом FRAX, факторами риска двух заболеваний, между уровнями цитокинов ротовой жидкости и сыворотки крови, уровнями резорбции альвеолярной кости и параметрами окислительного стресса, степенью воспаления и др. [110, 64, 182, 71, 78, 84, 79, 180, 221].

В нашем исследовании установлены и представляют интерес корреляции в основной группе между МПКТ по шейке правого бедра и САL ($R = 0,36$); между параметрами T-score для шейки правого бедра и САL ($R = 0,31$). Выполненный

корреляционный анализ между системной минеральной плотностью костной ткани и стоматологическими параметрами PPD и CAL у всех пациентов показал следующие связи: установлена значимая средняя по величине отрицательная корреляция между параметром T-score для шейки правого бедра и PPD, коэффициент корреляции R равен -0,39. Установлена значимая тесная отрицательная корреляция между параметром T-score для позвоночника L₁–L₄ и PPD, коэффициент корреляции R соответствует -0,72. Установлена значимая средняя по величине отрицательная корреляция между параметром T-score для шейки правого бедра и CAL, коэффициент корреляции R равен -0,37. Установлена значимая средняя отрицательная корреляция между параметром T-score для позвоночника L₁–L₄ и CAL, коэффициент корреляции R соответствует -0,72 (Рисунок 27).

Нами проведен анализ уровней цитокинов сыворотки крови и ротовой жидкости до начала лечения (TNF- α , IFN- γ , IL-4, MCP-1, пг/мл). Значения параметров на момент исследования являлись сопоставимыми уровню клинического состояния пациентов. По семи параметрам (кроме IL-4) из восьми выполненных, включая TNF- α , у пациентов обеих групп, определено статистически значимое различие, при котором значение p варьировало от менее чем 0,000001 до 0,0125.

Некоторые ученые обнаружили, что уровни экспрессии TNF- α и других цитокинов увеличиваются с возрастом. Этот цитокин, также известный как секреторный фенотип, ассоциированный со старением S(SASP), является важным патогенным фактором воспаления. Изучение его уровней у пациентов основной группы с ХГПСС на фоне СМПКТС показало высокие значения в нашей работе. Динамика экспрессии TNF- α у женщин в различных периодах терапии и поддерживающего пародонтологического лечения представляется нам немаловажным элементом диагностики хронического воспаления и предполагает более глубокие исследования в будущем [147, 90, 180].

Корреляционный анализ связей, выполненный у пациентов основной группы и группы сравнения между МПКТС и уровнями цитокинов, показал слабую,

отрицательную, статистически значимую (на уровне 0,05) корреляцию по параметрам IL-4 ротовой жидкости и МПКТ позвоночника (г/см. куб). Также установлена слабая, отрицательная, статистически значимая (на уровне 0,05) корреляция между параметрами IFN- γ крови и МПКТ по шейке правого бедра (г/см²). Оценка качества жизни пациентов основной группы и группы сравнения выполнялась с помощью русскоязычной версии опросника OHIP-49-RU (%). Нами установлена принципиальная разница в восприятии качества жизни пациентов с ХГПСС и СМПКТ с превалированием интегрального показателя качества жизни OHIP-49-RU (%) над аналогичным значением у условно здоровых пациентов в 3,9 раза.

Вторая часть работы выполнялась в дизайне открытого рандомизированного исследования. При этом женщины основной группы (76 пациентов) методом простой рандомизации разделялись на две абсолютно равные подгруппы N₁ и N₂ по 38 человек. Группа сравнения осталась неизменной (33 пациента). Пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени и сниженной минеральной плотностью костной ткани обследовались в динамике лечения. Всем участницам проводились регулярные гигиенические мероприятия и в зависимости от выбранного метода — пародонтологическое лечение.

Первоначальная стоматологическая индексная оценка пациентов продемонстрировала следующие значения: в подгруппе N₁ индекс КПУ — 20,39 [95 %-ый ДИ 18,99 : 21,79], в подгруппе N₂ — 19,76 [95 %-ый ДИ 18,12 : 21,39], в группе сравнения — 17,06 [95 %-ый ДИ 15,59 : 18,53], индекс гигиены ОНІ-S составил в подгруппе N₁ 2,53 [95 %-ый ДИ 2,42 : 2,57], в подгруппе N₂ — 2,49 [95 %-ый ДИ 2,36 : 2,55], в группе сравнения — 0,53 [95 %-ый ДИ 0,50 : 0,55], РМА (%) — 52,73 [95 %-ый ДИ 51,6 : 53,86] в первой подгруппе, 53,53 [95 %-ый ДИ 52,86 : 54,4] — во второй подгруппе, в группе сравнения — 6,15 [95 %-ый ДИ 6,02 : 6,28], ПИ в подгруппе N₁ — 3,6 [95 %ДИ 3,51 : 3,68], в подгруппе N₂ — 3,56 [95 %-ый ДИ 3,48 : 3,64], в группе сравнения — 0,46 [95 %ДИ 0,43 : 0,49].

В данной части исследования лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени выполнялось традиционным и авторским способом в

подгруппах N₁ и N₂ (патент на способ и метод лечения № 2763874 от 11.01.2022 г., авторы Саблина С.Н., Еловикова Т.М., Григорьев С.С. и др.).

Для эффективной медикаментозной коррекции минерального обмена на этапе подготовки к многоступенчатому лечению сниженной минеральной плотности костной ткани в программу сопровождения всем женщинам исследования назначался 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) в персонифицированной дозировке ежедневно и комбинированный препарат с содержанием кальция в дозировке 500 мг по одной таблетке два раза в сутки ежедневно в течение трех месяцев, двукратно за год, согласно рекомендациям врача-терапевта первичного звена.

Контроль эффективности лечения проводили по данным опроса и данным клинико-лабораторных исследований. Эффективность терапии оценивалась согласно критериям: динамическое изменение индексной оценки состояния тканей пародонта, данные КЛКТ, остеоденситометрии, уровней цитокинов сыворотки крови и ротовой жидкости. Анализ регрессии субъективных и объективных признаков заболевания устанавливал ремиссию ХГПСС у женщин в двух подгруппах N₁ и N₂ через один месяц.

По данным уровней цитокинов у всех пациентов при достижении клинической ремиссии выявлена стабилизация процесса, подтверждаемая значениями клинических параметров, которые имели статистически значимые различия в группах ($p < 0,05$).

В нашем исследовании тенденция к снижению параметра TNF- α в сыворотке крови пациентов через месяц от начала терапии свидетельствует о благоприятном отклике на курсовое назначение лизиновой соли кетопрофена и АКГТ в форме спрея с применением лазерных технологий по авторскому методу лечения, улучшении системных параметров на фоне приема 25(ОН)D-витамина D (нг/мл) в персонифицированной дозировке.

Уровни цитокинов у женщин, получивших пародонтологическое лечение, характеризовались также высокими значениями IFN- γ . Этот цитокин также играет важную роль в физиологических и патологических состояниях и выявляется как

при воспалительной остеорезорбции, так и в процессах остеокластогенеза. И хотя трудно определить роль IFN- γ как сугубо провоспалительного или противовоспалительного цитокина, в нашем случае корреляционный анализ указывает скорее на его прорезорбтивный эффект в отношении альвеолярной кости, который к тому же коррелирует с показателями МПКТ по шейке бедра. Данные обстоятельства о двойном действии IFN- γ на остеокласты опубликованы ранее в научной литературе группой авторов, сообщающих, что в зависимости от его уровня, а также уровней активатора рецептора ядерного фактора-лиганда (RANKL) и стадии дифференцировки остеокластов эффект, оказываемый IFN- γ на костную матрицу, может существенно отличаться [171].

Вместе с этим в исследованиях Zekeridou et al. (2017) после пародонтологического лечения уровень IFN- γ в группе ХГП был выше, чем в группе здоровых лиц, что является сопоставимым с данными нашей работы. Повышенное общее количество IFN- γ предполагает раннее локальное временное усиление иммунного ответа, являющееся важным для уничтожения субгингивальных пародонтопатогенов [167, 110, 155].

Экспрессия MCP-1 в нашем исследовании устанавливалась до и после лечения через 1 месяц и, указывая на высокую хемотаксическую активность моноцитов в воспаленной десне, данный параметр плохо подвергался изменениям. Нами также отмечена широкая амплитуда значений MCP-1 у пациентов в двух подгруппах. Поскольку MCP-1 участвует в миграции макрофагов в ткани пародонта, то продукты, полученные из макрофагов — TNF- α и др. (провоспалительные цитокины), — вызывают стремительную резорбцию кости. Таким образом, на наш взгляд, MCP-1 играет значительную роль в поддержании хронической воспалительной реакции и способствует потере костной массы, характерной для воспалительной деструкции при ХГП [153].

Вместе с этим MCP-1 выполняет различные биологические функции, такие как рекрутирование воспалительных клеток, заживление ран, ингибирование стволовых клеток и поддержание эффекторного иммунного ответа. Значения параметров данного хемокина не имели тенденции к изменению как в венозной

крови, так и ротовой жидкости на этапах нашего наблюдения, что соотносится с исследованиями в других научных работах [153].

И хотя у da Cruz Andrade et al. (2017) фигурируют данные лишь о краткосрочном терапевтическом эффекте, полученном при лечении ХГП с использованием лазерной терапии, авторы исследования не обнаружили увеличение IFN- γ у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом [171].

Настоящее исследование является пионером в сообщении о том, что поддерживающее пародонтологическое лечение с использованием лазерного активного световода 320 мкм при мощности 2,0 Вт в импульсном режиме с длиной волны 980 нм с последующим нанесением лизиновой соли кетопрофена и АКГТ в форме спрея изменяет экспрессию IFN- γ в ротовой жидкости в течение всего периода наблюдения.

Эффективность терапии достигла максимального значения противовоспалительного эффекта в завершении первого месяца после начала пародонтологического лечения и составляла в первой подгруппе 99,28 [95 %-ый ДИ 99,04 : 99,52] %, в то время как в подгруппе с традиционным лечением — 92,11 [95 %-ый ДИ 92,10 : 92,12] %.

При дальнейшем наблюдении на протяжении 6 месяцев ремиссия пародонтита сохранялась у 99,6 % пациентов в первой группе, во второй группе — у 76,8 % пациентов. Клинико-инструментальное обследование через год от начала терапии установило ремиссию в первой подгруппе 82,91 %, во второй подгруппе — 56,74 %. По данным КЛКТ через год у женщин выявлена стабилизация воспалительно-деструктивных изменений, подтверждаемая параметрами индексов ПИ, Фукса и кортикального индекса МСІ. Коэффициент конкордации для параметра ПИ в первой подгруппе N_1 составил 0,975, в то время как во второй подгруппе N_2 — 0,536, выявленные различия являлись существенными ($p < 0,05$).

Индекс Фукса в первой подгруппе N_1 в области верхней челюсти — 0,551 [95 %-ый ДИ 0,549 : 0,553], в области нижней — 0,616 [95 %-ый ДИ 0,614 : 0,616], во второй подгруппе N_2 — 0,511 [95 %-ый ДИ 0,510 : 0,512] для верхней челюсти, в области нижней N_2 — 0,576 [95 %-ый ДИ 0,574 : 0,578]. При анализе КЛКТ у

пациентов в подгруппах сохранялись очаги пониженной плотности, имеющие различную форму и размер. Редукция костной ткани в области отсутствующих зубов сочеталась с разрушением кортикального слоя. Тип-С2 резорбции индекса МСИ сохранялся у женщин с ХГПСС и СМПКТС в обеих подгруппах, различия значений ширины кортикальной зоны нижней челюсти не установлено ($p > 0,05$).

В завершение комплексного лечения у всех пациентов установлено уменьшение напряженности из-за проблем с полостью рта, улучшение социальной дезадаптации, снижение конфликтности с окружающими людьми, нивелированы явления дискомфорта, связанного с внешним видом. Полученные данные интегрального показателя ОНП-49-RU (%) после лечения в первой подгруппе N_1 составили 13,7 %, во второй подгруппе N_2 — 17,6 %, что свидетельствует о преимуществе авторского метода лечения при ХГПСС, сокращении времени терапии, укорочении сроков использования лекарственных средств, высокой эффективности предложенного способа и длительной ремиссии.

Таким образом, ранняя диагностика негативных изменений костной ткани скелета является одной из основ современной профилактики и терапии ХГПСС при СМПКТС. И хотя уровни цитокинов ротовой жидкости опережают изменения в костной ткани, регулярный скрининг состояния полости рта, мониторинг течения ХГПСС и контроль за снижением МПКТ как на системном, так и локальном уровнях необходимы для предупреждения серьезных осложнений в будущем.

Признанные в качестве гипотез корреляции ХГПСС и СМПКТ аспекты раннего патологического старения, влияния гормональных нарушений, специфических особенностей менопаузы, субклинического системного воспаления, прогрессивного снижения минеральной костной массы как общих звеньев патогенеза, однонаправленно воздействующих и на ухудшение здоровья тканей пародонта, и на системное СМПКТ, остаются предметом дальнейших, более глубоких исследований и предполагают обязательное междисциплинарное изучение в данной сфере [36, 55, 56, 58, 6, 94, 86, 197, 64, 107, 153, 132, 200, 93, 108].

ВЫВОДЫ

1. Установлены существенные различия в стоматологическом состоянии женщин с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и сниженной минеральной плотностью костной ткани скелета в сравнении с условно здоровыми пациентами, при которых папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс выше в 8,6 раза, пародонтальный индекс — в 7,7 раза, потеря клинического прикрепления преобладает в 22,85 раза.

2. Уровни цитокинов TNF- α , INF- γ , IL-4, MCP крови и ротовой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и сниженной минеральной плотностью костной ткани скелета имеют принципиальные отличия от параметров женщин группы сравнения. Полученное значение p варьирует от менее чем 0,000001 до 0,0125 для всех цитокинов за исключением IL-4 ротовой жидкости. Содержание TNF- α ротовой жидкости у пациентов группы сравнения составило 1,6 %, INF- γ — 50 %, MCP-1 — 37 % от аналогичных параметров у пациентов основной группы до начала лечения.

3. Доказан высокий уровень эффективности авторского метода лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани скелета. Превышение параметра в 1,46 раза в сравнении с традиционной терапией хронического генерализованного пародонтита свидетельствует о сокращении лечебного периода, увеличении сроков ремиссии и высоком пролонгированном действии лизиновой соли кетопрофена и аквакомплекса глицеросольвата титана в форме спрея после лазерного кюретажа пародонтальных карманов.

4. Определено купирование воспалительных явлений хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у женщин в обеих подгруппах N₁ и N₂ через один месяц от начала терапии, однако в долгосрочной перспективе (через 12 месяцев) сохранить полученные результаты традиционным методом лечения не представляется возможным.

5. Установлено повышение качества жизни у пациентов первой подгруппы N₁ через год от начала терапии в 2,5 раза, у пациентов с традиционной терапией хронического генерализованного пародонтита средней степени — в два раза после проведения комплексного пародонтологического лечения согласно данным валидизированного русскоязычного опросника OHIP-49-RU.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сопровождение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени и сниженной минеральной плотностью костной ткани выполнять совместно с врачом-ревматологом.

2. Алгоритм пародонтологического лечения должен выполняться при адекватном обезболивании в течение 24 часов с момента сеанса профессиональной гигиены и включать одномоментный кюретаж всех пародонтальных карманов активным лазерным световодом 320 мкм при длине волны 980 нм и мощности 2,0 Вт в импульсном режиме однократным сеансом.

3. Сразу после кюретажа необходимо выполнять медикаментозную обработку десны раствором кетопрофена лизиновой соли, затем орошать десну вестибулярно однократным впрыскиванием спрея аквакомплекса глицеросольвата титана справа и слева, сначала на верхней челюсти, затем на нижней челюсти. Через 12 часов после процедуры повторять прием в домашних условиях. Для сеанса курсового воздействия 10 мл исходного водного раствора кетопрофена лизиновой соли растворять в 100 мл теплой кипяченой воды. Приготовленным раствором выполнять интенсивное ополаскивание полости рта в течение 1 минуты. Затем на поверхность слизистой оболочки десны, окружающей зубы, наносить спрей с аквакомплексом глицеросольвата титана. Препараты оставлять в полости рта на 30 минут. Повторять процедуру утром и вечером, непосредственно после завершения регулярной чистки зубов в течение 5 дней.

4. Осуществлять динамическое пародонтологическое наблюдение женщин с межинтервальным сроком визитов в три месяца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК	– активная форма кислорода
ВЗП	– воспалительно-деструктивные заболевания пародонта
ГПК	– глубина пародонтальных карманов
ДК	– дендритные клетки
ИГ	– индекс гигиены
ИК	– индекс кровоточивости
ИЛ	– интерлейкины
КТ	– костная ткань
КЛКТ	– конусно-лучевая компьютерная томограмма
ЛС	– лекарственные средства
МПКТ	– минеральная плотность костной ткани
ОП	– остеопения
ОПЗ	– остеопороз
ПИ	– пародонтальный индекс
ПМЯЛ	– полиморфно-ядерный лейкоциты
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПТГ	– паратгормон
РЖ	– ротовая жидкость
СЛДЛС	– система локальной доставки лекарственных средств
ФНО- α	– фактор некроза опухоли
ХГПЛС	– хронический генерализованный пародонтит легкой степени
ХГПСС	– хронический генерализованный пародонтит средней степени
ЩФ	– щелочная фосфатаза
Ааа	– <i>Actinobacillus actinomycetomcomitans</i>
ВоР	– индекс кровоточивости
CL	– С-терминальный телопептид коллагена I типа
CAL	– уровень потери клинического прикрепления
DXA	– остеоденситометрия

IL-1 β , 6, 8 и т.д.	– интерлейкины крови и ротовой жидкости
FRAX	– инструмент для оценки риска переломов
LPS	– липополисахарид
MDP	– моноцитарно-макрофагальный предшественник
OBs	– остеобласты
OCs	– остеокласты
OPG	– остеопротегерин
PDL	– пародонтальная связка
PPD	– глубина пародонтальных карманов
Pi	– <i>Prevotella intermedia</i>
PMA	– папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
Pg	– <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Tf	– <i>Tannerella forsythensis</i>
Td	– <i>Trponema denticola</i>
VEGF	– сосудисто-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаменко, А. В. Региональные особенности возрастных потерь минеральной плотности костной ткани по данным двойной рентгеновской денситометрии // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 345-356.
2. Альфацидол в лечении остеопороза: влияние на прочность костной ткани, риск падений и переломов / М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, Д. В. Шупин // Лечащий врач. – 2016. – № 4. – С. 31 – 34. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/04/15436439>.
3. Амхадова, М. А. Эффективность применения фотодинамической терапии в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / М. А. Амхадова, И. С. Копецкий, В. В. Прокопьев // Российский журнал. – 2016. – Т. 20, №1. – С. 12–15.
4. Антибактериальная эффективность ФДТ при лечении пародонтита / Е. К. Кречина, Н. В. Ефимова, И. Е. Гусева [и др.] // Стоматология. – 2018. – Т. 97. – № 6–2. – С. 44–46.
5. Беляева, И. Б. Современные принципы диагностики и терапии постменопаузального остеопороза: фокус на бисфосфонаты / И. Б. Беляева, В. И. Мазуров, А. Л. Чудинов // Медицинский совет. – 2020. – № 11. – С. 146 –153. – Doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-146-153.
6. Биопленкообразующие бактерии в атеросклеротических бляшках у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническим пародонтитом / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, М. В. Витович [и др.] // Клиническая стоматология. – 2020. – № 2 (94). – С. 40 – 45. – Doi: 10.37988/1811-153X_2020_2_40.
7. Биохимические показатели сыворотки крови при хроническом генерализованном пародонтите у женщин в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений / А. А. Соболева, Э. А. Майлян, И. В. Чайковская [и др.] // Университетская клиника. – 2021. – № 3 (40). – С. 54-60. – Doi: [https://doi.org/10.26435/uc.v0i3\(40\).672](https://doi.org/10.26435/uc.v0i3(40).672).

8. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 3. Методы профилактики и лекарственной коррекции недостаточности витамина D / А. Н. Касьянова, С. В. Долбня, В. А. Курьянинова [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2016. – №1. – С. 6 – 13.
9. Влияние дефицита витамина D на характер течения воспалительных и репаративных процессов челюстно-лицевой области / И. Н. Антонова, А. П. Григорьянц, В. С. Никитин, А. А. Григорьянц // Медицинский совет. – 2019. – № 12. – С. 166 – 171. – <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-166-170>.
10. Влияние низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов на показатели минеральной плотности костной ткани у женщин постменопаузального периода с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом / В. А. Громова, Н. В. Ворохобина, О. Ф. Малыгина, А. В. Кузнецова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 38–43. – <https://doi.org/10.17816/mechnikov20157338-43>.
11. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) / А. В. Древаль, И. В. Крюкова, И. А. Барсуков, Л. Х. Тевосян // РМЖ. – 2017. – № 1. – С. 53 – 59.
12. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике (методические рекомендации) / И. А. Скрипникова, Л. А. Щеплягина, В. Е. Новикова [и др.]. – М.: Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 2015. – 36 с.
13. Грудянов, А. И. Антибактериальный эффект иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов при хроническом генерализованном пародонтите / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, О. В. Калюжин // Стоматология. – 2021. – Т. 100, № 4. – С. 16 – 19. – Doi: 10.17116/stomat202110004116.
14. Грудянов, А. И. Классификация заболеваний пародонта и периимплантных тканей (Евро-перио, 2018). Достоинства и недостатки / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко // Стоматология. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 76 – 85. – Doi: 10.17116/stomat202110002176.

15. Денситометрия (денситометрия) на конусно-лучевом компьютерном томографе в динамическом наблюдении пациентов с заболеваниями пародонта как инструмент выявления минеральной плотности костной ткани / Г. И. Ронь, Т. М. Еловикова, Л. В. Уварова, М. А. Чибисова // Институт стоматологии. – 2015. – № 1 (66). – С. 40 – 43.
16. Диагностика и терапия постменопаузального остеопороза в клинической практике / В. И. Струков, Д. Г. Елистратов, Д. В. Вихрев [и др.] // Врач. – 2022. – Т. 33, № 7. – С. 54-58. – Doi: 10.29296/25877305-2022-07-10.
17. Доскина, Е. В. Лечение пациенток с сахарным диабетом и постменопаузальным остеопорозом — трудности выбора // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 107–112. – Doi: 10.17116/rosakush202020061107.
18. Еловикова, Т. М. Характеристика параметров анизотропного структурообразования в смешанной слюне у пациентов со сложной челюстной патологией и хроническим пародонтитом / Т. М. Еловикова, В. В. Карасева, А. С. Кощеев // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – № 4 (20). – С. 16 – 19.
19. Захаров И. С. Оценка менопаузальных нарушений у женщин с различным уровнем минеральной плотности кости // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 14–16.
20. Значение локального действия витамина D на иммунную систему пародонта (обзор) / Л. Ю. Островская, Н. Б. Захарова, А. П. Будылева [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 41 – 47.
21. Инновационные технологии в диагностике и лечении воспалительных заболеваний пародонта / Г. И. Ронь, Т. М. Еловикова, И. С. Герасимович [и др.] – Екатеринбург: УГМА. – 2011. – 278 с.
22. Канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин: от истории открытия до клинического применения / Т. А. Гребенникова, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 10. – С. 74–81. – Doi: 10.17116/terarkh201688674-81.

23. Кузьмина, Э. М. Оценка распространенности и интенсивности кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта у взрослого населения 35–44 лет Махачкалы / Э. М. Кузьмина, П. А. Абдуллахова // Российская стоматология. – 2016 – Т. 9, № 1. – С. 98 – 99.
24. Лесняк, О. М. Современные подходы к организации медицинской помощи пациентам с остеопорозом // Opinion Leader. – 2019. – № 9. – С. 74–78.
25. Лесняк, О. М. Остеонекроз челюсти на антирезорбтивной терапии остеопороза: профилактика, диагностика, ведение пациента // Остеопороз и остеопатии. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 4–12. – <https://doi.org/10.14341/osteo13135>.
26. Мальцев, С. В. Витамин D и иммунитет / С. В. Мальцев, Н. В. Рылова // Практическая медицина. – 2015. – № 1. – С. 114 – 121.
27. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью / Е. В. Тимофеев, Т. И. Белоусова, Е. В. Вютрих [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 6. – С. 42 – 49. – <https://doi.org/10.17816/PED8642-49>.
28. Мокрова Е. А. D-витаминная недостаточность и ее влияние на состояние пародонта // Символ науки. – 2016. – № 4. – С. 107 – 115.
29. Морфология пародонтального кармана при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести / И. И. Бородулина, Л. В. Васильева, В. П. Румакин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 1-2. – С. 164 – 168. – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14006>.
30. Мюллер, Х. П. Пародонтология / Х. П. Мюллер ; пер. с нем. под ред. А. М. Политун. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с. – ISBN 966-7337-15-4.
31. Наумов, А. В. Гормон D3 как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? // Трудный пациент. – 2018. – № 3. – С. 20 – 27.
32. Орехова, Л. Ю. Системы локальной доставки лекарственных средств в пародонтологии / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, Ю. С. Бурлакова // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, №1. – С. 34– 39.
33. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) / О. М. Лесняк,

И. А. Баранова, К. Ю. Белова [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 155–168.

34. Патогенетические особенности формирования хронической воспалительной патологии пародонта (обзор) / Л. М. Цепов, А. И. Николаева, М. М. Нестерова, Е. Л. Цепова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 206 – 214.

35. Патогенетическое обоснование нового подхода в профилактике хронического генерализованного пародонтита / Е. В. Кондюрова, Т. И. Власова, В. А. Трофимов [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. – № 6. – С. 54–65.

36. Пестрикова, Т. Ю. Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику, профилактику и лечение дефицита витамина D у женщин в постменопаузе (обзор литературы) / Т. Ю. Пестрикова, Т. В. Ячинская // Гинекология. – 2016. – № 1. – С. 19 – 23.

37. Пигарова, Е. А. Влияние витамина D на иммунную систему / Е. А. Пигарова, А. В. Плещева, Л. К. Дзеранова // Иммунология. – 2015. – № 1. – С. 62 – 68.

38. Принципы профилактики и лечения постменопаузального остеопороза / Э. А. Майлян, А. Э. Эседова, Н. А. Резниченко [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 93-101. – Doi: 10.37279/2224-6444-2022-12-1-93-101.

39. Резниченко, Н. А. Полиморфизм BSMI гена рецептора витамина D и эффективность лечения постменопаузального остеопороза ибандроновой кислотой / Н. А. Резниченко, А. Г. Адунц // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 82-87. – Doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-82-87.

40. Результаты двухлетнего открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности, безопасности, переносимости и влияния на качество жизни / О. М. Лесняк, О. Н. Аношенкова, И. Н. Барбарин [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 9–10.

41. Результаты использования препарата деносумаб у женщин с постменопаузальным остеопорозом / Я. Л. Навменова, И. Г. Савастеева, Н. Ф. Чернова [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2022. – № 1(27). – С. 111–116.
42. Рисованная, О. Н. Возможности применения лазерных технологий для лечения заболеваний пародонта // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 155.
43. Рисованная, О. Н. Изучение микробного пейзажа десневой борозды в зависимости от клинического состояния тканей пародонта и уровня эмоционального напряжения / О. Н. Рисованная, З. В. Лалиева // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 135 – 140. – [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-11\(386\)-46-49](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-11(386)-46-49).
44. Рисованный, С. И. Влияние бактериотоксической светотерапии на течение хронического генерализованного пародонтита / С. И. Рисованный, О. Н. Рисованная // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 27-31.
45. Родионова, С. С. Обоснование использования альфакальцидола в комбинации с бисфосфонатами при постменопаузальной и сенильной формах системного остеопороза / С. С. Родионова, У. Р. Хакимов // Фарматека. – 2016. – № S3. – С. 35-40.
46. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза. Профилактическая деятельность и ее законодательное и нормативное правовое обеспечение / А. С. Луценко, Л. Я. Рожинская, Н. В. Торопцова, Ж. Е. Белая // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – №2. – С. 69 – 75. – <https://doi.org/10.14341/osteo2017269-75>.
47. Роль эстрогенов в регуляции иммунных факторов, участвующих в патогенезе постменопаузального остеопороза (обзор литературы) / Э. А. Майлян, И. Г. Немсадзе, Е. И. Беседина [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 124–130.
48. Семенова, Н. В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦСО РАМН. – 2014. – № 2. – С. 120 – 125.

49. Снопов, С. А. Механизм действия витамина D на иммунную систему // Медицинская иммунология. – 2014. – № 6. – С. 499 – 530.
50. Солянова, Н. А. Последствия дефицита витамина D у людей старших возрастов / Н. А. Солянова, О. В. Сенчукова, И. Н. Курило // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 12 – 17.
51. Сравнительное исследование комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести на фоне вторичного остеопороза / Н. А. Мордасов, И. В. Иванюта, С. В. Новиков, М. М. Лысова // Научный медицинский вестник. – 2016. – № 2 (4). – С. 88-95.
52. Трофимова, Т. Н. Лучевая диагностика 2019 в цифрах и фактах / Т. Н. Трофимова, О. В. Козлова // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – № 4 (11). – С. 96 – 99. – <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-4-96-99>.
53. Удовика, М. И. Сравнительная эффективность бисфосфонатов в терапии постменопаузального остеопороза / М. И. Удовика, В. И. Корженевич // Медицинский вестник МВД. – 2013. – № 5 (66). – С. 26-34.
54. Улитовский, С. Б. Комплексное применение современных противовоспалительных профилактических средств оральной гигиены при воспалительных заболеваниях пародонта / С. Б. Улитовский, Е. С. Алексеева, А. А. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2020. – № 3 (88). – С. 45 – 47.
55. Ушаков, Р. В. Алгоритм антимикробной химиотерапии при пародонтите / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев, Н. Н. Нуруев // Стоматология для всех. – 2021. – № 1 (94). – С. 40 – 44. – [Doi: 10.35556/idr-2021-1\(94\)40-44](https://doi.org/10.35556/idr-2021-1(94)40-44).
56. Ушаков, Р. В. Механизмы тканевой деструкции при пародонтите / Р. В. Ушаков, Т. П. Герасимова // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 63 – 66.
57. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж. Е. Белая, К. Ю. Белова, Е. В. Бирюкова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 4-47. – <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.

58. Ханина, А. И. Лечение хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузе / Л. Ю. Островская, А. И. Ханина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 069–073.
59. Цепов, Л. М. Сочетанная патология: воспалительные заболевания пародонта, остеопороз, дефицит витамина D (обзор литературы) / Л. М. Цепов, Е. Л. Цепов, А. Л. Цепов // Пародонтология. – 2016. – №4. – С. 5 – 9.
60. Цифровые технологии в планировании результата ортопедического лечения у пациентов со снижением межальвеолярной высоты / М. А. Чибисова, М. Г. Ступин, О. Г. Прохватилов, Н. М. Батюков Николай Михайлович // Институт стоматологии. – 2019. – № 4 (85). – С. 44 – 47.
61. Шугайлов, И. А. Оценка эффективности фотодинамической терапии с новым фотосенсибилизатором «Рададент плюс» при лечении воспалительных стоматологических заболеваний / И. А. Шугайлов, А. Р. Джанчатова, А. А. Максименко // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 38 – 42.
62. Янушевич О.О. Пародонтология. Национальное руководство. / О.О. Янушевич, Л.А. Дмитриева, Р.А. Айвазова [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 752 с.
63. 25-Hydroxyvitamin D3 positively regulates periodontal inflammaging via SOCS3/STAT signaling in diabetic mice / Q. Wang, X. Zhou, P. Zhang [et al.] // Steroids. – 2019. – Vol. 156. – P. 108570. – Doi: 10.1016/j.steroids.2019.108570.
64. A study to assess and correlate osteoporosis and periodontitis in selected population of Maharashtra / M. Lohana, G. Suragimath, K. Abbayya [et al.] // J Clin Diagn Res. – 2015. – Vol. 9(6) – P. ZC46–50. – Doi: 10.7860/JCDR/2015/13725.6116.
65. Albandar, J. M. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations / J. M. Albandar, C. Susin, F. J. Hughes // J Clin Periodontol. – 2018. – Vol. 45 (Suppl 20). – P. S171 – S189. – Doi: 10.1111/jcpe.12947.
66. Alternative Antibiotics in Dentistry: Antimicrobial Peptides / A. Griffith, A. Mateen, K. Markowitz [et al.] // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14 (8) – P. 1679. – Doi: 10.3390/pharmaceutics14081679.

67. Analysis of the relation between periodontitis and chronic gastritis/peptic ulcer: a cross-sectional study using KoGES HEXA data / S. H. Byun, C. Min, S. J. Hong, [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17 (12). – P. 4387. – Doi: 10.3390/ijerph17124387.
68. Analyzing the association between hyperuricemia and periodontitis: a cross-sectional study using KoGES HEXA data / S. H. Byun, D. M. Yoo, J. W. Lee, H.-G. Choi // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17 (13). – P. 4777. – Doi: 10.3390/ijerph17134777.
69. Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: A dose response randomized controlled trial / V.P. Hiremath, C.B. Rao, V. Naiak, K. V. Prasad // *Indian J. Public Health*. – 2013. – Vol. 57. – P. 29 – 32. – Doi: 10.4103/0019-557X.111365.
70. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life / S.L. Buset, C. Walter, A. Friedmann [et al.] // *J. Clin. Periodontol*. – 2016. – Vol. 43. – P. 333 – 344. – Doi: 10.1111/jcpe.12517.
71. Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody Prevents Systemic Bone Mass Loss via Reducing the Number of Osteoclast Precursors in Bone Marrow in a Collagen-Induced Arthritis Model / K. Tanaka, M. Hashizume, M. Mihara [et al.] // *Clin Exp Immunol*. – 2014. – Vol. 175(2). – P. 172 – 80. – Doi: 10.1111/cei.12201.
72. Association between Osteoporosis and periodontal disease among postmenopausal Indian women / R. Y. Richa, R. Yashoda, M. P. Puranik, A. Shrivastava // *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. – 2017. – Vol. 8 (3). – Doi: 10.1111/jicd.12223.
73. Association between osteoporosis treatment and severe periodontitis in postmenopausal women / J.S. Passos-Soares, M.I.P. Vianna, I.S. Gomes-Filho [et al.] // *Menopause*. – 2017. – Vol. 24 (7). – P. 789–795. – Doi: 10.1097/GME.0000000000000830.
74. Association between periodontal disease and osteoporosis by gender: a nationwide population-based cohort study / T. H. Lin, C. C. Lung, H. P. Su [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94(7). – P. e553. – Doi: 10.1097/MD.0000000000000553.

75. Association between periodontitis and mortality in stages 3–5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study / P. Sharma, T. Dietrich, C. J. Ferro [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2016. – Vol. 43 (2). – P. 104 – 113. – Doi: 10.1111/jcpe.12502.
76. Association between periodontal pathogens and systemic disease / F.Q. Bui, C. L. C. Almeida-da-Silva, B. Huynh [et al.] // *Biomed J.* – 2019. – Vol. 42 (1). – P. 27 – 35. – Doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
77. Association of oral candidal carriage, candidiasis and periodontal disease with the degree of glycemic control in Type I and Type II diabetes mellitus / U. Lingaiah, S. Latha, A.M. Shankaregowda [et al.] // *Int J Prev Clin Dent Res.* – 2018. – Vol. 5(1). – P. 55 – 58. – Doi:10.5005/JP-JOURNALS-10052-0151.
78. Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women / D. C. Penoni, S. R. Torres, M. L. Farias [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2016. – Vol. 27(5). – P. 1887 – 1896. – Doi: 10.1007/s00198-015-3437-y.
79. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III / M. Ronderos, D. R. Jacobs, J. H. Himes, B. L. Pihlstrom // *J Clin Periodontol.* – 2000. – Vol. 27(10). – P. 778 – 786. – Doi: 10.1034/j.1600-051x.2000.027010778.x.
80. Autophagy has a beneficial role in relieving cigarette smoke-induced apoptotic death in human gingival fibroblasts / M. S. Kim, J. W. Yun, J. H. Park [et al.] // *Int J Med Sci.* – 2016. – Vol. 13. – P. 357 – 364. – Doi: 10.7150/ijms.14592.
81. Bartold, P. M. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection / P. M. Bartold, T. E. Van Dyke // *Periodontol.* 2000. – 2017. – Vol. 75. – P. 317 – 329. – Doi: 10.1111/prd.12169.
82. Bioadhesion in the oral cavity and approaches for biofilm management by surface modifications / T. Sterzenbach, R. Helbig, C. Hannig, M. Hannig // *Clin Oral Investig.* – 2020. – Vol. 24(12). – P. 4237-4260. – Doi: 10.1007/s00784-020-03646-1.
83. Blignaut, E. Prevalence and genotypes of *Candida Albicans* from necrotising periodontal disease and the tongue / E. Blignaut, R. Phiri // *Int J Oral Dent Health.* – 2017. – Vol. 3. – P. 38. – Doi: 10.23937/2469-5734/1510038.

84. Bone density and clinical periodontal attachment in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis / D. C. Penoni, T. K. S. Fidalgo, S. R. Torres [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2017. – Vol. 96. – P. 261 – 269. – Doi: 10.1177/0022034516682017.
85. Bone remodeling under pathological conditions / W. Xiao, S. Li, S. Pacios [et al.] // *Front Oral Biol*. – 2016. – Vol. 18. – P. 17–27. – Doi: 10.1159/000351896.
86. Calcitriol exerts a mineralization-inductive effect comparable to that of vitamin C in cultured human periodontium cells / H. Hong, A. Hong, C. Wang [et al.] // *Am. J. Transl. Res*. – 2019. – Vol. 11. – P. 2304 – 2316.
87. Calcitriol suppresses lipopolysaccharide-induced alveolar bone damage in rats by regulating T helper cell subset polarization / C. S. Bi, J. Wang, H. L. Qu [et al.] // *J. Periodontal Res*. – 2019. – Vol. 54. – P. 612–623. – Doi: 10.1111/jre.12661.
88. Campisi, G. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association / G. Campisi, M. E. Bizzoca, L. Lo Muzio // *Head & face medicine*. – 2021. – Vol. 17 (1). – P. 16. – Doi: 10.1186/s13005-021-00267-1.
89. *Candida albicans*: can it be a periodontal pathogen? / G. A. Babitha, V. Aditya, S. Prakash [et al.] // *Int J Adv Res*. – 2018. – Vol. 6. – P. 1216 – 25. – Doi:10.21474/IJAR01/6340.
90. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health / P. James, H.V. Worthington, C. Parnell [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017 Mar 31. – Vol. 3(3). – P. CD008676. – Doi: 10.1002/14651858.CD008676.pub2.
91. Clinical and Microbiological Effects of Weekly Supragingival Irrigation with Aerosolized 0.5 % Hydrogen Peroxide and Formation of Cavitation Bubbles in Gingival Tissues after This Irrigation: A Six-Month Randomized Clinical Trial / G. Žekonis, R. Šadzevičienė, I. Balnytė [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 3852431. – Doi: 10.1155/2020/3852431.
92. Clinical Effectiveness of Herbal Oral Care Products in Periodontitis Patients: A Systematic Review / G. S. Chatzopoulos, P. Karakostas, S. Kavakloglou [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19 (16). – P. 10061. – Doi: 10.3390/ijerph191610061.

93. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults / J. Wu, B. A. Peters, C. Dominianni [et al.] // *ISME J.* – 2016. – Vol. 10. – P. 2435 – 2446. – Doi: 10.1038/ismej.2016.37.
94. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician / P. Holmstrup, C. Damgaard, I. Olsen [et al.] // *J Oral Microbiol.* – 2017. – Vol. 9 (1). – P. 1332710. – Doi: 10.1080/20002297.2017.1332710.
95. Comparative evaluation of the cytotoxic effects of different oral antiseptics: A primary culture study / N. Z. Yayli Alpaslan, S. K. Tunc, B. U. Degirmenci [et al.] // *Niger J Clin Pract.* – 2021. – Vol. 24(3). – P. 313 – 320. – Doi: 10.4103/njcp.njcp_253_20.
96. Comparing the effect of 0.06 % -, 0.12 % and 0.2 % Chlorhexidine on plaque, bleeding and side effects in an experimental gingivitis model: a parallel group, double masked randomized clinical trial / M. Haydari, A. G. Bardakci, O. C. Koldslund [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 118. – Doi: 10.1186/s12903-017-0400-7.
97. Contribution of lumbar spine BMD to fracture risk in individuals with T-score discordance / D. Alarkawi, D. Bliuc, T. V. Nguyen [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2016. – Vol. 31 (2). – P. 274 – 280. – Doi: 10.1002/jbmr.2611.
98. Cutting Edge: TLR2 is required for the innate response to *Porphyromonas gingivalis*: activation leads to bacterial persistence and TLR2 deficiency attenuates induced alveolar bone resorption / E. Burns, G. Bachrach, L. Shapira, G. Nussbaum // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177 (12). – P. 8296 – 8300. – Doi: 10.4049/jimmunol.177.12.8296.
99. CXCL8 and CCL20 Enhance Osteoclastogenesis via Modulation of Cytokine Production by Human Primary Osteoblasts / J.L. Pathak, A.D. Bakker, P. Verschueren [et al.] // *PloS One.* – 2015. – Vol. 10(6). – P. e0131041. – Doi: 10.1371/journal.pone.0131041.
100. Cytokine ratios in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus / A. B. Acharya, S. Thakur, M. V. Muddapur, R. D. Kulkarni // *Diabetes & Metabolic Syndrome.* – 2017. – Vol. 11 (4). – P. 277 – 278. – Doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.007.

101. Design and antimicrobial activities of LL-37 derivatives inhibiting the formation of *Streptococcus mutans* biofilm / Z. Chen, G. Yang, S. Lu [et al.] // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2019. – Vol. 93. – P. 1175 – 1185. – Doi: 10.1111/cbdd.13419.
102. Diaz, P.I. Subgingival microbiome shifts and community dynamics in periodontal diseases / P. I. Diaz, A. Hoare, B. Y. Hong // *J. Calif. Dent. Assoc.* – 2016. – Vol. 44. – P. 421 – 435.
103. Distinct Oral Neutrophil Subsets Define Health and Periodontal Disease States / N. Fine, S. Hassanpour, A. Borenstein [et al.] // *J. Dental Res.* – 2016. – Vol. 95(8). – P. 931 – 938. – Doi: 10.1177/0022034516645564.
104. Dysbiosis and alterations in predicted functions of the subgingival microbiome in chronic periodontitis / M. E. Kirst, E. C. Li, B. Alfant [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2015. – Vol. 81. – P. 783 – 793. – Doi: 10.1128/AEM.02712-14.
105. Dysbiotic biofilms deregulate the periodontal inflammatory response / E. R. Herrero, S. Fernandes, T. Verspecht [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2018. – Vol. 97. – P. 547 – 555. – Doi: 10.1177/0022034517752675.
106. Ecology of the oral microbiome: beyond bacteria / J. L. Baker, B. Bor, M. Agnello [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2017. – Vol. 25. – P. 362 – 374. – Doi: 10.1016/j.tim.2016.12.012.
107. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin on experimental periodontitis and *ahr/nf- κ b/nlrp3* inflammasome pathway in a mouse model / H. Li, X. Zhong, W. Li, Q. Wang // *J. Appl. Oral Sci.* – 2019. – Vol. 27. – P. e20180713. – Doi: 10.1590/1678-7757-2018-0713.
108. Effects of 9 oral care solutions on the prevention of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials / Y. T. Yu, J. L. Deng, X. R. Jin [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (16). – P. e19661. – Doi: 10.1097/MD.00000000000019661.
109. Effect of periodontitis on bone mineral density in postmenopausal women: A non-randomized interventional study / A. Baldodia, R.K. Sharma, S. Tewari, S.C. Narula // *Quintessence Int.* – 2017. – Vol. 48 (2). – P. 113-122. – Doi: 10.3290/j.qi.a37132.

110. Effect of Periodontitis on the development of Osteoporosis: Results from a nationwide population-based cohort study (2003–2013) / J. K. Choi, Y. T. Kim, H. I. Kweon [et al.] // BMC Women's Health. – Vol. 17 (1). – P. 77. – Doi: 10.1186/s12905-017-0440-9.

111. Effect of short-term vitamin D supplementation after nonsurgical periodontal treatment: A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial / W. Gao, H. Tang, D. Wang [et al.] // J. Periodontal Res. – 2020. – Vol. 55 (3). – P. 354-362. – Doi: 10.1111/jre.12719.

112. Efficacy and safety of ketoprofen lysine salt mouthwash versus benzydamine hydrochloride mouthwash in acute pharyngeal inflammation: a randomized, single-blind study // D. Passàli, M. Volonté, G.C. Passàli [et al.] ; MISTRAL Italian Study Group // Clin Ther. – 2001 Sep. – Vol. 23(9). – P. 1508-18. – Doi: 10.1016/s0149-2918(01)80123-5.

113. Efficacy of Chitosan and Chlorhexidine Mouthwash on Dental Plaque and Gingival Inflammation: A Systematic Review / I. Pandiyan, P. K. Rathinavelu, M. I. Arumugham [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14 (3). – P. e23318. – Doi: 10.7759/cureus.23318.

114. Efficacy of irrigation with different antimicrobial agents on periodontal health in patients treated for chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial / S. S. Abullais, N. Dani, Hamiduddin [et al.] // Ayu. – 2015. – Vol. 36 (4). – P. 380 – 386. – Doi: 10.4103/0974-8520.190702.

115. Enhanced activity of macrophage M1/M2 phenotypes in periodontitis / J. Yang, Y. Zhu, D. Duan [et al.] // Arch. Oral Biol. – 2018. – Vol. 96. – P. 234 – 242. – Doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.03.006.

116. Ending the neglect of global oral health: Time for radical action / R. G. Watt, B. Daly, P. Allison [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 394. – P. 261 – 272. – Doi: 10.1016/S0140-6736(19)31133-X.

117. Evaluation of the Effects of Mouthwash on the Morphology and Cell Viability of Osteoblast-Like Cells / J. Lim, J. E. Lee, C. J. Park, J.-B. Park // Biomed Res Int. – 2022. – Vol. 2022. – P. 5884974. – Doi: 10.1155/2022/5884974.

118. Evaluation of the efficacy of subgingival irrigation in patients with moderate-to-severe chronic periodontitis otherwise indicated for periodontal flap surgeries / R. Rain, R. Chaturvedi, N. Pandit [et al.] // J Indian Soc Periodontol. – 2020 Jul-Aug. – Vol. 24 (4). – P. 348 – 353. – Doi: 10.4103/jisp.jisp_54_20.

119. Evaluating the possible association between systemic osteoporosis and periodontal disease progression in postmenopausal women / M. S. Ayed, A. F. Alsharif, D. D. Divakar [et al.] // Dis Mon. – 2019. – Vol. 65 (6). – P. 193 – 215. – Doi: 10.1016/j.disamonth.2018.11.001.

120. Expression of Vitamin D receptor and Vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of Vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment / A. Anand, S. Singh, A. A. Sonkar [et al.] // Wspolczesna Onkol. – 2017. – Vol. 21. – P. 145 – 151. – Doi: 10.5114/wo.2017.68623.

121. Fageeh, H. I. Monocyte Differentiation into Destructive Macrophages on In Vitro Administration of Gingival Crevicular Fluid from Periodontitis Patients / H. I. Fageeh, H. N. Fageeh, S. Patil // J Pers Med. – 2021. – Vol. 11 (6). – P. 555. – Doi: 10.3390/jpm11060555.

122. Genco, R. J. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview / R. J. Genco, M. Sanz // Periodontol. 2000. – 2020. – Vol. 83 (1). – P. 7–13. – Doi: 10.1111/prd.12344.

123. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis / S. P. Barros, R. Williams, S. Offenbacher, T. Morelli // Periodontol. 2000. – 2016. – Vol. 70. – P. 53 – 64. – Doi: 10.1111/prd.12107.

124. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: A systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors / N. J. Kassebaum, A. G. C. Smith, E. Bernabe [et al.] ; GBD 2015 Oral Health Collaborators // Journal of Dental Research, – 2017. – Vol. 96(4). – P. 380 – 387. – Doi: 10.1177/0022034517693566.

125. Goyal, L. Osteoporosis and Periodontitis in Postmenopausal Women: A Systematic Review / L. Goyal, T. Goyal, N. D. Gupta // J. Midlife Health. – 2017. – Vol. 8(4). – P. 151–158. – Doi: 10.4103/jmh.JMH_55_17.

126. Groen, J. J. Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis / J. J. Groen, J. Menczel, S. Shapiro // *Journal of Periodontology*. – 1968. – Vol. 39. – P. 19 – 23.
127. Gupta, M. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease / M. Gupta, R. Chaturvedi, A. Jain // *Cytokine*. – 2013. Vol. 61. – P. 892–897. – Doi: 10.1016/j.cyto.2012.12.012.
128. Hajishengallis, G. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology / G. Hajishengallis, R. J. Lamont // *Mol. Oral Microbiol*. – 2012. – Vol. 27. – P. 409 – 419. – Doi: 10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x.
129. Hajishengallis, G. *Porphyromonas gingivalis*: Immune subversion activities and role in periodontal dysbiosis / G. Hajishengallis, P.I. Diaz // *Curr Oral Health Rep*. – 2020. – Vol. 7 (1). – P. 12 – 21. – Doi: 10.1007/s40496-020-00249-3.
130. Holt, S. C. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the “red complex”, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis / S. C. Holt, J. L. Ebersole // *Periodontol*. 2000. – 2005. – Vol. 38. – P. 72 – 122. – Doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00113.x.
131. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action / M. S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin, J. Otomo-Corgel // *J. Clin. Periodontol*. – 2017. – Vol. 44. – P. 456 – 462. – Doi: 10.1111/jcpe.12732.
132. Increased Eotaxin and MCP-1 Levels in Serum from Individuals with Periodontitis and in Human Gingival Fibroblasts Exposed to Pro-Inflammatory Cytokines / E. A. Boström, E. Kindstedt, R. Sulniute [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10 (8). P. e0134608. – Doi: 10.1371/journal.pone.0134608.
133. Increased risk of chronic periodontitis in chronic rhinosinusitis patients: a longitudinal follow-up study using a national health-screening cohort / S. H. Byun, C. Min, I. S. Park [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9(4). – P. 1170. – Doi: 10.3390/jcm9041170.

134. Inflammatory bowel disease and oral health: Systematic review and a meta-analysis / S. N. Papageorgiou, M. Hagner, A. V. B. Nogueira [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 382 – 393. – Doi: 10.1111/jcpe.12698.

135. Interferon Crevicular Fluid Profile and Correlation with Periodontal Disease and Wound Healing: A Systemic Review of Recent Data / L. Fiorillo, G. Cervino, A.S. Herford [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. – P. 1908. – Doi: 10.3390/ijms19071908.

136. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: Consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / I. L. C. Chapple, P. Bouchard, M. G. Cagetti [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 39 – 51. – Doi: 10.1111/jcpe.12685.

137. Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? A systematic review and meta-analysis / S. B. Hussain, J. Botelho, V. Machado [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2020. – Vol. 50 (3). – P. 414-422. – Doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.009.

138. Japanese subgingival microbiota in health vs disease and their roles in predicted functions associated with periodontitis / E. Ikeda, T. Shiba, Y. Ikeda [et al.] // *Odontology.* – 2019. – Vol. 108. – P. 280 – 291. – Doi: 10.1007/s10266-019-00452-4.

139. Jonasson, G. The rise and fall of the alveolar process: Dependency of teeth and metabolic aspects / G. Jonasson, I. Skoglund, M. Rythén // *Arch Oral Biol.* – 2018 Dec. – Vol. 96. – P. 195 – 200. – Doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.09.016.

140. Kawakami, M. Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats / M. Kawakami, T. Takano-Yamamoto // *J. Bone Miner. Metab.* – 2014. – Vol. 22. – P. 541 – 546. – Doi: 10.1007/s00774-004-0521-3.

141. Khosla, S. Osteoporosis: gender differences and similarities / S. Khosla, L. J. Melton 3rd, B. L. Riggs // *Lupus.* – 1999. – Vol. 8(5). – P. 393 – 396. – Doi: 10.1177/096120339900800513.

142. Kim, Y. Cohort profile: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) consortium / Y. Kim, B.G. Han ; KoGES group // *Int J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 46 (4). – P. 1350. – Doi: 10.1093/ije/dyx105.
143. Kim, Y. Gender difference in osteoporosis prevalence, awareness and treatment: based on the Korea national health and nutrition examination survey 2008–2011 / Y. Kim, J. H. Kim, D. S. Cho // *J Korean Acad Nurs.* – 2015. – Vol. 45 (2). – P. 293 – 305. – Doi: 10.4040/jkan.2015.45.2.293.
144. Lamont, R. J. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R. J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis // *Nature reviews. Microbiology.* – 2018. – Vol. 16 (12). – P. 745 – 759. – Doi: 10.1038/s41579-018-0089-x.
145. Lanham-New, S. A. Vitamin D - has the new dawn for dietary recommendations arrived? / S. A. Lanham-New, L. R. Wilson // *Nutr. Bull.* – 2016. – Vol. 29 (1). – P. 3-6. – Doi: 10.1111/jhn.12360.
146. Li, H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-6 production through aryl hydrocarbon receptor/nuclear factor- κ B signaling in oral epithelial cells / H. Li., W. Li, Q. Wang // *BMC oral health.* – 2019. – Vol. 19. – P. 236. – Doi: 10.1186/s12903-019-0935-x.
147. Ling, M. R. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis / M. R. Ling, I. L. Chapple, J. B. Matthews // *Innate Immun.* – 2015. – Vol. 21(7). – P. 714 – 725. – Doi: 10.1177/1753425915589387.
148. Liu K. Activity of 25-hydroxylase in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells / K. Liu, H. Meng, J. Hou // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7 (12). – P. e52053. – Doi: 10.1371/journal.pone.0052053.
149. Low serum level of 1,25(OH) $_2$ D is associated with chronic periodontitis / G. N. Antonoglou, M. Knuuttila, O. Niemelä [et al.] // *J. Periodontal Res.* – 2015. – Vol. 50. – P. 274 – 280. – Doi: 10.1111/jre.12207.
150. Manolagas, S. C. The quest for osteoporosis mechanisms and rational therapies: how far we've come, how much further we need to go // *J Bone Miner Res.* – 2018. – Vol. 33 (3). – P. 371 – 385. – Doi: 10.1002/jbmr.3400.

151. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease / H. A. Schenkein, P. N. Papapanou, R. Genco, M. Sanz // *Periodontol.* 2000. – 2020. – Vol. 83 (1). – P. 90 – 106. – Doi: 10.1111/prd.12304.
152. Microbiome profiles in periodontitis in relation to host and disease characteristics / B. Y. Hong, M. V. Furtado Araujo, L. D. Strausbaugh [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – P. e0127077. – Doi: 10.1371/journal.pone.0127077.
153. MIP-1 α and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease. / K. J. Nisha, A. Suresh, A. Anilkumar, S. Padmanabhan // *Saudi Dent J.* – 2018. – Vol. 30(4) – P. 292-298. – Doi: 10.1016/j.sdentj.2018.07.002.
154. Modulation of Neutrophil Extracellular Trap and Reactive Oxygen Species Release by Periodontal Bacteria / J. Hirschfeld, P. C. White, M. R. Milward [et al.] // *Infect. Immun.* – 2017. – Vol. 85 (12). – P. e00297–17. – Doi: 10.1128/IAI.00297-17.
155. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute viral respiratory tract infections: An updated systematic review / N. Azh, F. Barzkar, N. Motamed-Gorji [et al.] // *Pharmacol Res Perspect.* – 2022. – Vol. 10 (2). – P. e00925. – Doi: 10.1002/prp2.925.
156. Olsen, I. Major neutrophil functions subverted by *Porphyromonas gingivalis* / I. Olsen, G. Hajishengallis // *J. Oral Microbiol.* – 2016. – Vol. 8. – P. 30936. – Doi: 10.3402/jom.v8.30936.
157. Olsen, I. Subversion of inflammasome activity by *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis and associated systemic diseases / I. Olsen, Ö. Yilmaz // *J Oral Microbiol.* – 2016. – Vol. 8. – P. 30385. – Doi: 10.3402/jom.v8.30385.
158. One-year effects of Vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis / M. N. Garcia, C. F. Hildebolt, D. D. Miley [et al.] // *J. Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. – P. 25–32. – Doi: 10.1902/jop.2010.100207.
159. Oral *Candida* spp carriage and periodontal diseases in HIV-infected patients in Ribeirão Preto, Brazil / A. G. Lourenço, A. E. Ribeiro, C. Nakao [et al.] // *Rev Inst Med Trop São Paulo.* – 2017. – Vol. 59. – P. 29. – Doi: 10.1590/S1678-9946201759029.
160. Oral biofilms: pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments / W. H. Bowen, R. A. Burne, H. Wu, H. Koo // *Trends Microbiol.* – 2018. – Vol. 26. – P. 229 – 242. – Doi: 10.1016/j.tim.2017.09.008.

161. Oral Dysbiotic Communities and Their Implications in Systemic Diseases / P. Sudhakara, A. Gupta, A. Bhardwaj, A. Wilson // *Dentistry journal*. – 2018. – Vol. 6 (2). – P. 10. – Doi: 10.3390/dj6020010.
162. Osteoporotic changes in the periodontium impair alveolar bone healing / M. Arioka, X. Zhang, Z. Li [et al.] // *J Dental Res*. – 2019. – Vol. 98 (4). – P. 450 – 458. – Doi: 10.1177/0022034518818456.
163. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL) -17, IL-10 and transforming growth factor-beta during the progression of chronic periodontitis / N. Dutzan, J. Gamonal, A. Silva [et al.] // *J. Clin. Periodontol*. – 2009. – Vol. 44 – P. 396-403. – Doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01390.x.
164. Pedrosa, M. D. S. COVID-19 and Diabetes: What Should We Expect? / M. D. S. Pedrosa, F. Neves Nogueira // *J Diabetes Sci Technol*. – 2020. – Vol. 14 (6). – P. 1133 – 34. – Doi: 10.1177/1932296820948041.
165. Periodontal disease exacerbates systemic ovariectomy-induced bone loss in mice / A. L. Anbinder, R. M. Moraes, G. M. G. Lima [et al.] // *Bone*. – 2016. – Vol. 83. – P. 241 – 247. – Doi: 10.1016/j.bone.2015.11.014.
166. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and PeriImplant Diseases and Conditions / S. Jepsen, J. Caton, G. Albandar [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2018. – Vol. 89 (Suppl 1). – P. S237 – S248. – Doi: 10.1002/JPER.17-0733.
167. Periodontitis-associated pathogens *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* activate human CD14(+) monocytes leading to enhanced Th17/IL-17 responses / W. C. Cheng, S. D. van Asten, L. A. Burns [et al.] // *Eur J Immunol*. – 2016. – Vol. 46 (9). – P. 2211 – 2221. – Doi: 10.1002/eji.201545871.
168. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis / I.S. Gomes Filho, S.S.D. Cruz, S. Trindade [et al.] // *Oral Diseases*. – 2020. – Vol. 26(2). – P. 439 – 446. – Doi: 10.1111/odi.13228.

169. Periodontitis and risk of prevalent and incident coronary heart disease events / L. Winning, C. C. Patterson, K. Linden [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2020. – Vol. 47(12). – P. 1446 – 1456. – Doi: 10.1111/jcpe.13377.
170. Periodontitis: Consensus Report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / P. N. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2018. – Vol. 89 (Suppl.20). – P. S162170. – Doi: 10.1111/jcpe.12946.
171. Photodynamic therapy decrease immune-inflammatory mediators levels during periodontal maintenance / P.V. da Cruz Andrade, V. T. Euzebio Alves, V. F. de Carvalho [et al.] // Lasers Med Sci. – 2017. – Vol. 32. – P. 9–17. – Doi: 10.1007/s10103-016-2076-7.
172. Polymicrobial synergy and dysbiosis: An overview / H. F. M. Shaikh, S. H. Patil, T. S. Pangam, K. V. Rathod // J. Indian Soc.Periodontol. – 2018. – Vol. 22 (2). – P. 101 – 106. – Doi: 10.4103/jisp.jisp_385_17.
173. Potempa, J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / J. Potempa, P. Mydel, J. Koziel // Nat. Rev. Rheumatol. – 2017. – Vol. 13. – P. 606 – 620. – Doi: 10.1038/nrrheum.2017.132.
174. Prevalence and extent of chronic periodontitis and its risk factors in a Portuguese subpopulation: A retrospective cross-sectional study and analysis of clinical attachment loss / V. Machado, J. Botelho, A. Amaral [et al.] // Peer J. – 2018. – Vol. 6. – P. 52 – 58. – Doi: 10.7717/peerj.5258.
175. Ramanauskaite, E. Antiseptics as adjuncts to scaling and root planning in the treatment of periodontitis: a systematic literature review / E. Ramanauskaite, V. Machiulskiene // BMC Oral Health. – 2020. – Vol. 1820(1). – P. 143. – Doi: 10.1186/s12903-020-01127-1.
176. Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor- α , adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis / F. R. Teles, R. P. Teles, L. Martin [et al.] // J. Periodontol. – 2012. – Vol. 83. – P. 1183–1191. – Doi: 10.1902/jop.2011.110346.
177. Risk-equivalent T-score adjustment for using lumbar spine trabecular bone score (TBS): the Manitoba BMD registry / W. D. Leslie, E. Shevroja, H. Johansson [et

al.] // *Osteoporos Int.* – 2018. – Vol. 29 (3). – P. 751 – 758. – Doi: 10.1007/s00198-018-4405-0.

178. Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer / N. Fathi, E. Ahmadian, S. Shahi [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 109. – P. 391 – 401. – Doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.102.

179. Sampson, V. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? / V. Sampson, N. Kamona, A. Sampson // *Br Dent J.* 2020. – Vol. 228 (12). – P. 971– 975. – Doi: 10.1038/s41415-020-1747-8.

180. Saxena, Y. Immunoporosis: Role of Innate Immune Cells in Osteoporosis / Y. Saxena, S. Routh, A. Mukhopadhaya // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 687037. – Doi: 10.3389/fimmu.2021.687037.

181. Sensitivity of caries pathogens to antimicrobial peptides related to caries risk / J. E. Goeke, S. Kist, S. Schubert [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2018. – Vol. 22. – P. 2519 – 2525. – Doi: 10.1007/s00784-018-2348-7.

182. Significant association between skeletal bone mineral density and moderate to severe Periodontitis in fair oral hygiene individuals / S. Mongkornkarn, R. Suthasinekul, C. Sritara [et al.] // *Journal of Investigative and Clinical Dentistry.* – 2019. – Vol. 10 (4). – P. e12441. – Doi: 10.1111/jicd.12441.

183. Socransky, S. S. Periodontal microbial ecology / S. S. Socransky, A. D. Haffajee // *Periodontol.* 2000. – 2005. – Vol. 38. – P. 135 – 187. – Doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x.

184. Song, I. S. The Effects of Various Mouthwashes on Osteoblast Precursor Cells / I. S. Song, J. E. Lee, J. B. Park // *Open Life Sci.* – 2019. – Vol. 14. – P. 376-383. – Doi: 10.1515/biol-2019-0042.

185. Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies / J. Botelho, V. Machado, P. Mascarenhas [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2018. – Vol. 96. – P. 58 – 65. – Doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.016.

186. Study of Periodontal Health in Almada-Seixal (SoPHiAS): A cross-sectional study in the Lisbon Metropolitan Area / J. Botelho, V. Machado, L. Proença [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 65 – 71. – Doi: 10.1038/s41598-019-52116-6.

187. Subgingival areas as potential reservoirs of different *Candida* spp in type 2 diabetes patients and healthy subjects / M. Matic Petrovic, M. Radunovic, M. Barac [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14 (1). – P. e0210527. – Doi: 10.1371/journal.pone.0210527.

188. Suresh Unniachan, A. Association between *Candida* species and periodontal disease: A systematic review / A. Suresh Unniachan, N. Krishnavilasom Jayakumari, S. Sethuraman // Current medical mycology. – 2020. – Vol. 6 (2). – P. 63 – 68. – Doi: 10.18502/CMM.6.2.3420.

189. Tang, X. Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis* / X. Tang, Y. Pan, Y. Zhao // Arch. Oral Biol. – 2013. – Vol. 58. – P. 397 – 407. – Doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.09.010.

190. The Associations of TNF-Alpha Gene Polymorphisms With Bone Mineral Density and Risk of Osteoporosis: A Meta-Analysis / S. C. Fu, P. Wang, M. X. Qi [et al.] // Int J Rheum Dis. – 2019. – Vol. 22 (9). – P. 1619 – 29. – Doi: 10.1111/1756-185X.13647.

191. The consortium of *Candida* spp. in the subgingival microbiota of type 2 diabetics with chronic periodontitis - a case control study / D. N. Bhalla, H. R. Veena, S. R. Patil [et al.] // Int J Sci Res. – 2018. – Vol. 7 (2). – P. 63 – 66.

192. The economic case for prevention of population vitamin D deficiency: A modelling study using data from England and Wales / M. Aguiar, L. Andronis, M. Pallan [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2019. – Vol. 74. – P. 825 – 833. – Doi: 10.1038/s41430-019-0486-x.

193. The effect of antiseptic oral sprays on dental plaque and gingival inflammation: A systematic review and meta-analysis / J. Zhang, N. Ab Malik, C. McGrath, O. Lam // Int J Dent Hyg. – 2019 Feb. – Vol. 17(1). – P. 16 – 26. – Doi: 10.1111/idh.12331.

194. The effect of chlorhexidine dentifrice or gel versus chlorhexidine mouthwash on plaque, gingivitis, bleeding and tooth discoloration: a systematic review /

S. C. Supranoto, D. E. Slot, M. Addy, G. A. Van der Weijden // *Int J Dent Hyg.* – 2015. – Vol. 13 (2). – P. 83-92. – Doi: 10.1111/idh.12078.

195. The Effects of Three Chlorhexidine-Based Mouthwashes on Human Osteoblast-Like SaOS-2 Cells. An In Vitro Study / G. Brunello, K. Becker, L. Scotti [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (18). – P. 9986. – Doi: 10.3390/ijms22189986.

196. The impact of nonsurgical periodontal treatment on oral health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis / J. Botelho, V. Machado, L. Proença [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2020. – Vol. 24. – P. 585 – 596. – Doi: 10.1007/s00784-019-03188-1.

197. The impact of oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis: a nationwide population-based cross sectional study / Y. F. Huang, C. T. Chang, S. P. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95 (6). – P. e2348. – Doi: 10.1097/MD.0000000000002348.

198. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes / J. D. Bashutski, R. M. Eber, J. S. Kinney [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2011. – Vol. 90. – P. 1007 – 1012. – Doi: 10.1177/0022034511407771.

199. The periodontal war: microbes and immunity / J.L. Ebersole, D. Dawson III, P. Emesen-Huja [et al.] // *Periodontol.* 2000. – 2017. – Vol. 75. – P. 52 – 115. – Doi: 10.1111/prd.12222.

200. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine / N. C. Wright, A.C. Looker, K. G. Saag [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2014. – Vol. 29 (11). – P. 2520 – 2526. – Doi: 10.1002/jbmr.2269.

201. The relationship between bone mineral density and Periodontitis in postmenopausal women / M. Tezal, J. Wactawski-Wende, S. Grossi [et al.] // *Journal of Periodontology.* – 2000. – Vol. 71. – P. 1492 – 1498. – Doi: 10.1902/jop.2000.71.9.1492.

202. The relationship between vitamin D and periodontal pathology / E. Jagelavičienė, I. Vaitkevičienė, D. Šilingaitė [et al.] // *Medicina.* 2018. – Vol. 54. – P. 45 – 54. – Doi: 10.3390/medicina54030045.

203. The Role of *Candida albicans* Virulence Factors in the Formation of Multispecies Biofilms With Bacterial Periodontal Pathogens / D. Satala, M. Gonzalez-Gonzalez, M. Smolarz [et al.] // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2022. – Vol. 11. – P. 765942. – Doi: 10.3389/fcimb.2021.765942.

204. Thounaojam, N. Effects of chronic periodontitis in serum ferritin levels before and 1 month after nonsurgical periodontal therapy: An intervention study // *International Journal of Preventive and Clinical Dental Research*. – 2019. – Vol. 6 (2). – P. 10.4103. – Doi: 10.4103/INPC.INPC_29_19.

205. Tonetti M.S. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases / M. S. Tonetti, T.E. Van Dyke ; working group 1 of the joint EFP/AAP workshop // *Journal of Periodontology*. – 2013. – Vol. 84 (4Suppl). – P. S24–S29. – Doi: 10.1902/jop.2013.1340019.

206. Tonetti M. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition / M. S. Tonetti, H. Greenwell, K. S. Kornman // *Journal of Periodontology*. – 2018. – Vol. 89 (Suppl 1). – P. S159 – S172. – Doi: 10.1002/JPER.18-0006.

207. Treatment of periodontitis and endothelial function / M. S. Tonetti, F. D. Aiuto, L. Nibali [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 356 (9). – P. 911 – 920. – Doi: 10.1056/NEJMoa063186.

208. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline / M. Sanz, D. Herrera, M. Kebschull [et al.] // *J Clin Periodontol*. – 2020. – Vol. 47 (Suppl 22). – P. 4-60. – Doi: 10.1111/jcpe.13290.

209. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants / EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel) ; D. Turck, J. L. Bresson, B. Burlingame [et al.] // *EFSA J*. – 2018. – Vol. 16 (8). – P. 110 – 118. – Doi: 10.2903/j.efsa.2018.5365.

210. Van Driel, M. Vitamin D endocrinology of bone mineralization / M. Van Driel, J. P. T. M. van Leeuwen // *Mol. Cell. Endocrinol*. – 2017. – Vol. 453. – P. 46 – 51. – Doi: 10.1016/j.mce.2017.06.008.

211. Van Dyke, T. E. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis / T. E. Van Dyke, P. M. Bartold, E. C. Reynolds // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 511. – Doi: 10.3389/fimmu.2020.00511.
212. Virucidal efficacy of chlorhexidine: a systematic review / M. D. S. Fernandez, M. I. F. Guedes, G. P. J. Langa [et al.] // *Odontology.* – 2022. – Vol. 110 (2). – P. 376 – 392. – Doi: 10.1007/s10266-021-00660-x.
213. Vitamin D and periodontal health in older men / E. N. Alshouibi, E. K. Kaye, H. J. Cabral [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2013. – Vol. 92. – P. 689 – 693. – Doi: 10.1177/0022034513495239.
214. Vitamin D (25-OHD) deficiency may increase the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw / N. Heim, F. B. Warwas, C. T. Wilms [et al.] // *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 45. – P. 2068–2074. – Doi: 10.1016/j.jcms.2017.09.015.
215. Vitamin D reduces the serum levels of inflammatory cytokines in rat models of periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease / J. Han, C. Cheng, Z. Zhu [et al.] // *J. Oral Sci.* – 2019. – Vol. 61. – P. 53 – 60. – Doi: 10.2334/josnusd.17-0357.
216. Wactawski-Wende, J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms // *Ann Periodontol.* – 2001. – Vol. 6(1). – P. 197 – 208. – Doi: 10.1902/annals.2001.6.1.197.
217. Wang, C. W. J. Osteoporosis and Periodontitis / C. W. J. Wang, L. K. McCauley // *Current Osteoporosis Reports.* – 2016. – Vol. 14. – P. 284 – 291. – Doi: 10.1007/s11914-016-0330-3.
218. Wang T. TNF-Alpha and IL-6: The Link Between Immune and Bone System / T. Wang, C. He // *Curr Drug Targets.* – 2020. – Vol. 21 (3). – P. 213 – 227. – Doi: 10.2174/1389450120666190821161259.
219. Watts, N.B. Postmenopausal Osteoporosis: A Clinical Review // *J Womens Health (Larchmt).* – 2018. – Vol. 27 (9). – P. 1093 – 1096. – Doi: 10.1089/jwh.2017.6706.
220. Wu, D. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib / D. Wu, X. O. Yang // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2020. – Vol. 53 (3). – P. 368-370. – Doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.

221. Xu, S. Associations between osteoporosis and risk of periodontitis: A pooled analysis of observational studies / S. Xu, G. Zhang, J.-F. Guo, Y.-H. Tan // Oral Dis. – 2021 Mar. – Vol. 27 (2). – P. 357 – 369. – Doi: 10.1111/odi.13531.

222. Yu, B. Osteoporosis and periodontal diseases – An update on their association and mechanistic links / B. Yu, C. Y. Wang // Periodontol. 2000. – 2022. – Vol. 89(1). – P. 99 – 113. – Doi: 10.1111/prd.12422.

223. Zhang, S. Periodontal inflammation: Integrating genes and dysbiosis / S. Zhang, N. Yu, R. M. Arce // Periodontol. 2000. – 2020. – Vol. 82. – P. 129 – 142. – Doi: 10.1111/prd.12267.

ПРИЛОЖЕНИЕ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2763874

Способ лечения воспалительных заболеваний пародонта
у женщин в мено- и постменопаузальном периодах

Патентообладатель: *Саблина Светлана Николаевна (RU)*

Авторы: *Саблина Светлана Николаевна (RU), Еловикова
Татьяна Михайловна (RU), Григорьев Сергей Сергеевич (RU),
Коцеев Анатолий Сергеевич (RU), Карасева Вера Васильевна
(RU), Вольхина Валентина Николаевна (RU), Мирсаев Тимур
Дамирович (RU), Шимова Маргарита Ефимовна (RU),
Маренкова Марина Львовна (RU), Чагай Андрей Анатольевич
(RU)*

Заявка № 2021113013

Приоритет изобретения 04 мая 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 11 января 2022 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 04 мая 2041 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2802822

СРЕДСТВО ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА И СПОСОБ
ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН) (RU), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Григорьев Сергей Сергеевич (RU), Ларионов Леонид Петрович (RU), Саблина Светлана Николаевна (RU), Шадрина Елена Владимировна (RU), Тишин Денис Сергеевич (RU), Бабичева Татьяна Сергеевна (RU), Шиповская Анна Борисовна (RU), Хонина Татьяна Григорьевна (RU), Чупахин Олег Николаевич (RU)*

Заявка № 2022130865

Приоритет изобретения 28 ноября 2022 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 04 сентября 2023 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 28 ноября 2042 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3853164baf96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов

