

*На правах рукописи*

**Щербаков Иван Владимирович**

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

14.01.14 – Стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении Высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

***Научный руководитель:***

доктор медицинских наук, профессор

**ОРЕШАКА Олег Васильевич**

***Официальные оппоненты:***

**РЕДИНОВА Татьяна Львовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

**ГРИГОРЬЕВ Сергей Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

***Ведущая организация:*** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.03, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул.Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н.Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул.Ключевская, д. 17, с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru) и на сайте университета: [www.usma.ru](http://www.usma.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016г.

Ученый секретарь совета Д 208.102.03  
доктор медицинских наук, профессор

**В.В. Базарный**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Состояние и функционирование различных систем в организме женщины во многом определяются его гормональным статусом (Гринин В.М. и др., 2012; Farahmand M. et al., 2014). При этом метаболические нарушения, возникающие у женщин перименопаузального периода жизни на фоне нейроэндокринной перестройки, служат тому очевидным подтверждением (Ларева Н.В. и др., 2010; Toratan S. et al., 2012).

Ежегодно в мировой популяции число женщин перименопаузального возраста увеличивается на 25 млн., а к 2020 году ожидается возрастание этой цифры до 47 млн. (Сметник В.П., 2006). Именно в перименопаузальном периоде жизни отмечается неуклонный рост частоты различных заболеваний, связанных с дефицитом эстрогенов и количества женщин в состоянии хирургической менопаузы (Аккер Л.В. и др., 2007; Савельева Г.М. и др., 2013).

Известно, что резко возникающий дефицит эстрогенов в отсутствие адаптационной фазы, определяет высокую распространенность стоматологических заболеваний у женщин в период менопаузы, индуцированной хирургическим путем (Леонтьева Е.Ю. и др., 2015).

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

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

**Задачи исследования:**

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

**Научная новизна**

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

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

Установлено, что наиболее выраженные негативные изменения стоматологических показателей у женщин в течение первого года

хирургической менопаузы соответствуют периоду максимального дефицита эстрогенов.

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

### **Практическая ценность работы**

Разработан алгоритм лечебных и профилактических мероприятий, направленных на улучшение состояния органов и тканей полости рта у женщин на ранних этапах менопаузы, индуцированной хирургическим путем.

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

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

### **Апробация работы**

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

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

Результаты диссертационного исследования представлены: на Дне науки АГМУ. 6-7 февраля 2013 г., г. Барнаул; на XIX международном семинаре-выставке "Новые материалы и оборудование, технологии их применения в стоматологической практике". 4-6 марта 2013 г., г. Омск; на III Итоговой

конференции Научного общества молодых ученых и студентов АГМУ. 22-23 мая 2013 г., г. Барнаул; на XV научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь - Барнаулу», 11-20 ноября 2013 г., г. Барнаул; на VIII сибирском конгрессе по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и симпозиуме: «Новые технологии в стоматологии», 19-21 ноября 2013 г., г. Новосибирск; на Дне Российской науки, посвященный 60-летию АГМУ, 11 февраля 2014г., г. Барнаул; на XX международной семинаре-выставке "Новые материалы и оборудование, технологии их применения в стоматологической практике", 6 марта 2014 г., г. Омск; на VI международном стоматологическом симпозиуме секции СТАР «Студенты-стоматологи и молодые врачи», 1 октября 2014г., г. Москва; на XVI городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь - Барнаулу», 17-25 ноября 2014г., г. Барнаул; на IX Всероссийской научно-практической конференции «Сибирский стоматологический форум» 18-20 марта 2015 г., г. Красноярск; на объединенном заседании сотрудников кафедр стоматологического факультета Алтайского государственного медицинского университета (1 декабря 2015 г.) и Уральского государственного медицинского университета (10 марта 2016 г.).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования используются в учебном процессе на стоматологическом факультете, включены в образовательную программу послевузовского обучения интернов, клинических ординаторов и аспирантов на кафедре ортопедической стоматологии АГМУ. Методы исследования используются в лечебно-диагностической практике в КГБУЗ «Краевая стоматологическая поликлиника» г. Барнаула, в «Стоматологической поликлинике» ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, в КГБУЗ «Стоматологическая поликлиника №1» г. Барнаула.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация включает введение, обзор литературы, главу, посвященную описанию материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, приложение. Работа представлена на 115

страницах компьютерного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 16 рисунками. Список литературы содержит 152 источника, из них 71 отечественный и 81 иностранный.

**Личный вклад автора.** Автором проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 101 пациентки перименопаузального периода, 67 из которых находились в состоянии хирургической менопаузы, одним из них было проведено комплексное стоматологическое лечение по традиционной схеме, а другим было дополнено локальной заместительной гормональной терапией. Стоматологическое обследование осуществлялось на базе кафедры ортопедической стоматологии АГМУ и в специализированных стоматологических кабинетах Городской больницы №4 и Краевой консультативной поликлиники. Автор в полном объеме представил документацию по всем разделам исследования, что подтверждено комиссией по проверке первичного материала.

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

1. У женщин на фоне выраженного дефицита эстрогенов в течение первого года хирургической менопаузы происходит ухудшение состояния органов и тканей полости рта: увеличение распространенности и интенсивности воспалительного процесса в деснах, усиление их кровоточивости, ухудшение перфузии слизистой оболочки рта и снижение секреции смешанной слюны.

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

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

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

Группу наблюдения составили женщины, которым по гинекологическим показаниям была проведена операция билатеральной овариэктомии, т.е. впоследствии с менопаузой, индуцированной хирургическим путем, из них 34-ем проводилось комплексное стоматологическое лечение по традиционной схеме, а 33-ем оно было дополнено локальной эстрогенотерапией. Динамическое наблюдение за пациентками осуществлялось на этапах три, шесть и двенадцать месяцев. В группу сравнения было включено 34 женщины перименопаузального периода жизни.

В ходе исследования определялась концентрация гонадотропных гормонов в плазме крови фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) и прогестерона (П), а уровня  $17\beta$ -эстрадиола ( $E_2$ ), дополнительно, и в смешанной слюне. Оценивались основные параметры стоматологического статуса. Для обнаружения кариозных полостей использовались общепринятые (осмотр, зондирование) методы с регистрацией локализации кариозных полостей, пломб и удаленных зубов. Интенсивность поражения зубов кариесом определялась путем подсчета индексов КПУ и КПУп. Для оценки гигиенического состояния полости рта использовали индекс Грина-Вермиллиона (Green, Vermillion, 1964). Кариесогенность зубного налета определяли по Hardwick, Manleu (1952) в модификации В. Б. Недосеко (1991). Распространенность воспалительного процесса в деснах определялась с помощью индекса ПМА в модификации Parma (1960). Кровоточивость десен оценивали по индексу Мюллемана (Mhlemann H.R., Son S., 1971) в модификации Коуэлла (Cowell C.R. et. al., 1975), а интенсивность воспаления по пробе Шиллера-Писарева. Измеряли с помощью градуированного зонда глубину пародонтальных карманов. Для оценки состояния костной ткани

челюстей проводилось рентгенологическое обследование пациенток на цифровом панорамном аппарате Orthopantomograph OP200 D Instrumentarium Dental (Финляндия).

Цитологическое исследование мазков с десневых сосочков передних и боковых отделов включало определение индексов дифференцировки клеток (ИДК) по методике И.А. Быковой с соавторами (1987) и кератинизации клеток (ИК) путем подсчета процента безъядерных клеток в цитологическом препарате по Н.Ф. Данилевскому (1997). Неспецифическую резистентность определяли по реакции адсорбции микроорганизмов (РАМ) эпителиальными клетками слизистой оболочки рта по Беленчук Т.А. (1985).

Изучались показатели смешанной слюны: скорость секреции путем свободного вытекания ее из ротовой полости без проглатывания в стерильные мерные пробирки, ее кислотность при помощи потенциометрии и вязкость по упрощенной методике Рединовой-Поздеевой (1994).

Для видовой и полуколичественной оценки микробного пейзажа участка десневых сосочков использовали классический бактериологический метод. Идентификация микроорганизмов осуществлялась как рутинным способом с учетом морфологических, культуральных и биохимических свойств, так и с помощью аппарата для идентификации MicroScanWalkAway (Siemens, США).

Состояние микроциркуляторного русла слизистой оболочки рта исследовали с помощью аппарата ЛАКК-02 («ЛАЗМА», Россия) методом лазерной доплеровской флоуметрии в инфракрасном режиме.

### **Методы статистической обработки данных**

В качестве центральной тенденции в статистическом распределении использовалась Md–медиана, а (Q1-Q3) – интерквартильный интервал, диапазон данных между 25 и 75 перцентилями. Для проверки достоверности различий между количественными данными в независимых группах применялись непараметрические критерий Манна-Уитни, в зависимых критерий Вилкоксона, различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ . Корреляционную связь между параметрами оценивали с помощью теста ранговой корреляции Спирмена. Полученные данные обрабатывались при помощи программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 (StatSoftInc., США).

### **Лечебно-профилактические мероприятия**

Женщинам в ранний период хирургической менопаузы проводилось комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта по стандартной схеме, дополненной локальной заместительной эстрогенотерапией. Для ее осуществления использовался крем «Овестин» 0,1% эстриол (АО «Органон Осс», Голландия), который наносился тонким слоем на слизистую альвеолярных отростков, а для облегчения проникновения препарата в пародонт проводилась пятиминутная ультразвуковая обработка целевой поверхности аппаратом УЗТ-1.02С при импульсном режиме 2–4 мс и интенсивности 0,05 Вт/см<sup>2</sup>. Курс повторялся ежедневно на протяжении 10 дней.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **Оценка клинико-лабораторных показателей состояния органов и тканей полости рта у женщин в ранние сроки хирургической менопаузы**

С целью изучения влияния дефицита половых стероидных гормонов на состояние органов и тканей полости рта, свойства смешанной слюны, микробный пейзаж, нами было проведено клинико-лабораторное исследование 34-х женщин перименопаузального периода жизни в возрасте от 45 до 56 лет, до и после (через три, шесть и двенадцать месяцев) операции билатеральной овариэктомии (одномоментное, двухстороннее удаление яичников), в результате которой у пациенток развивалась хирургическая менопауза (N95.3). Всем пациенткам, у которых были впервые зарегистрированы воспалительные изменения в тканях пародонта, либо выявлялось обострение имеющихся, был проведен комплекс традиционных лечебных и профилактических мероприятий.

При анализе анамнестических данных о наличии общесоматических заболеваний у всех обследованных пациенток было выявлено, что у 53-х из них (53,53%) регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы, у 34-х (33,66%) - желудочно-кишечного тракта, у 26-ти (25,74%) – желчевыделительной системы, у 18-ти (17,82%) – костной ткани, у 13-ти (12,87%) – органов дыхания, у 9-ти (8,81%) - мочевыделительной системы. Причем у половины женщин выявлялась сочетанная патология. Достоверных различий по анализируемым признакам между группами наблюдения и

сравнения установлено не было. Все заболевания до оперативного лечения были переведены в стадию ремиссии, либо в стадию компенсации.

На этом фоне 12-ть (11,88%) женщин нуждались в дополнительных мероприятиях по санации полости рта, а 22-е (21,78%) в плановом ортопедическом лечении.

Проведенное оперативное лечение у женщин закономерно способствовало резко выраженному снижению уровня эстрогенов уже через три месяца в плазме крови (в 2 раза) и в смешанной слюне (в 5 раз) относительно исходного состояния с дальнейшим постепенным снижением к году наблюдений (рисунок 1).

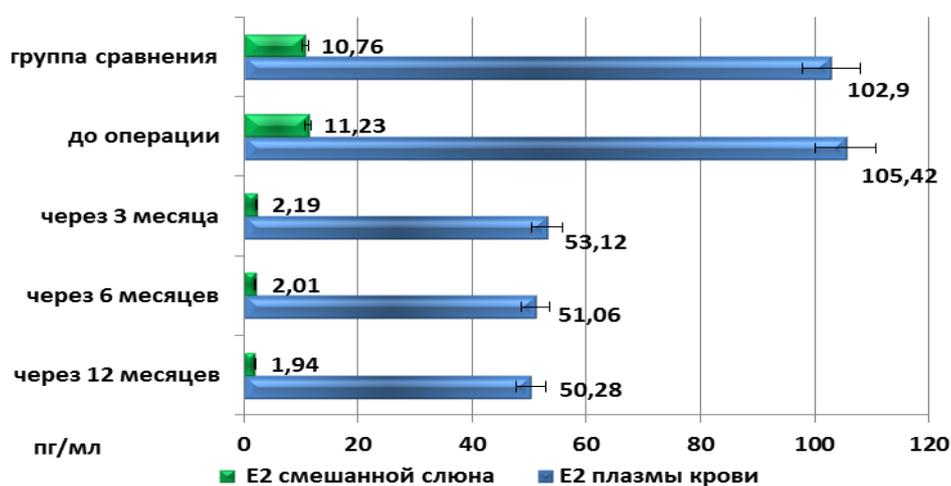


Рисунок 1. Динамика значений концентрации эстрадиола в плазме крови и смешанной слюне у женщин с хирургической менопаузой (Md, Q1-Q3)

На фоне дефицита эстрогенов определялось негативное изменение значений индекса гигиены по Грину-Вермиллиону, которые в исходе составили **0,83**; 0,67-1,0 баллов, затем несколько возрастали к трем до **0,92**; 0,67-1,33 баллов, к шести месяцам до **1,17**; 0,67-1,33 баллов, а существенное ухудшение изучаемого показателя регистрировалось только через один год наблюдений **1,5**; 1-1,75 баллов. Также и выраженное ухудшение значений показателя кариесогенности зубного налета (с **1**; 1-3 до **3**; 2-3 баллов) было выявлено только к концу года наблюдений.

В отличие от вышеописанных показателей резкое ухудшение состояния тканей пародонта было зарегистрировано уже на первом этапе наблюдения. Если до операции кровоточивость десен при зондовой пробе отсутствовала

либо появлялась не ранее, чем через 30 секунд после, то через три месяца наблюдений кровоточивость существенно усиливалась и к году исследования возникала сразу после зондовой пробы, или гораздо ранее 30 секунд. Прогрессивное увеличение распространенности воспалительных изменений в деснах по индексу ПМА происходило на всех этапах наблюдений. В итоге за один год после оперативного вмешательства у обследуемых пациенток изучаемый показатель увеличился в 1,6 раза. На этом фоне регистрировалось и усиление интенсивности воспалительного процесса в деснах по пробе Шиллера-Писарева, которое проявлялось изменением окрашивания со светло-коричневого цвета в исходном состоянии до темно-коричневого через шесть и двенадцать месяцев наблюдений (таблица 1).

**Таблица 1 – Динамика изменений состояния тканей пародонта у женщин в ранние сроки хирургической менопаузы (Md, Q1–Q3)**

Обследуемые группы		Индекс Мюллемана-Коуэлла, баллы	Индекс ПМА, %	Проба Шиллера-Писарева, баллы
Группа сравнения (n = 34)		0,6; 0,33-0,83	15,55; 6,4-19	1; 1-1
Группа наблюдения (n = 34)	до операции	0,66; 0,4-0,83	16,35; 9,8-23,1	1; 1-1
	Через 3 месяца	1,2; 0,83-1,4 *	21,2; 11,5-27,5 *	2; 2-2 *
	Через 6 месяцев	1,5; 1-1,8 *,**	23,2; 14,5-29,4 *,**	3; 2-3 *,**
	Через 12 месяцев	1,83; 1,8-2 *,**,***	26,3; 17,9-33,3 *,**,***	3; 3-3 *,**,***

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

В ходе клинического обследования у 19-ти пациенток определялось наличие пародонтальных карманов уже в исходном состоянии, а через шесть месяцев после хирургического вмешательства регистрировалось значимое увеличение их глубины в передних, и боковых отделах в среднем на 37,9%. При этом у 4-х пациенток пародонтальных карманы были выявлены впервые. К концу первого года наблюдений определялось прогрессирующее увеличение

глубины пародонтальных карманов в передних, и боковых отделах в среднем на 49,5% по сравнению с предоперационным состоянием. Наблюдалось и увеличение числа женщин до 8-ми человек, у которых изменения в тканях пародонта в виде пародонтальных карманов были зарегистрированы впервые. При анализе ортопантомограмм до оперативного лечения у восемнадцати пациенток (52,94%) была выявлена легкая степень тяжести генерализованного пародонтита, а у одной (2,94%) – средней степени тяжести (К 05.31). Через шесть месяцев у двух пациенток (5,88%) регистрировался генерализованный пародонтит средней степени тяжести и у двадцати одной (61,76%) – легкой степени тяжести. Через один год наблюдений у четырех пациенток (11,76%) определялся генерализованный пародонтит средней степени тяжести и у двадцати трех (67,65%) – легкой степени тяжести.

На фоне резко возникающего дефицита эстрогенов происходили существенные изменения свойств смешанной слюны. Снижалась скорость секреции до **0,24**; 0,18-0,37 мл/мин через 3 месяца наблюдений (исход **0,42**; 0,3-0,54) через 6 месяцев **0,17**; 0,12-0,28 мл/мин с достижением минимальных значений к 12-му месяцу **0,12**; 0,06-0,21 мл/мин (К11.7 нарушения секреции слюнных желез, ксеростомия). Параллельно определялось значимое повышение ее вязкости – как взаимозависимый показатель. В исходе **1,66**; 1,18-2,14 сП через три месяца **2,36**; 1,14-2,95 сП через шесть месяцев **2,59**; 1,41-3,06 сП и через двенадцать месяцев наблюдений **2,84**; 1,6-3,35 сП. Анализ результатов измерения рН смешанной слюны показал значимое смещение изучаемого показателя в кислую среду только через двенадцать месяцев наблюдений (исход **7,08**; 6,73-7,4 через год **6,58** 6,24-6,95).

Изучение состояния эпителия слизистой оболочки рта свидетельствовало о значимом снижении показателя дифференцировки эпителиоцитов уже на первом этапе наблюдений, с постепенным, но при этом, также выраженным уменьшением на полугодовом и годовом этапах. Одновременно регистрировалось существенное снижение значений индекса кератинизации на протяжении всего периода наблюдений, но более выраженное через три месяца по сравнению с исходным состоянием. Анализ реакции адсорбции микроорганизмов эпителиоцитами слизистой оболочки свидетельствовал об

ослаблении защитной и регенераторной способности эпителия, на фоне выраженной гипоэстрогении. Изучаемый показатель значительно снижался на всех этапах наблюдения с более выраженной динамикой через три месяца как в области боковых, так и передних отделов зубных рядов (таблица 2).

На фоне резкого дефицита эстрогенов у пациенток регистрировались негативные изменения со стороны микроциркуляторного русла слизистой оболочки рта. Анализ значений показателя перфузии, полученных при помощи доплерографического исследования, свидетельствовал о существенном ухудшении гемодинамических параметров тканевого кровотока у пациенток с хирургической менопаузой на всех этапах наблюдений, но наибольшая выраженность этих изменений регистрировалась через три месяца. Причем, более ярко снижение кровенаполнения выявлялось в области десневых сосочков в боковых отделах зубных рядов по сравнению с передними.

Так, если в области десневых сосочков между первым и вторым премоляром верхней челюсти показатель тканевой микроциркуляции до операции составлял **29,48**; 23,78-31,49 пф. ед. то уже через три месяца значительно снизился до **21,13**; 18,35-25,42 пф. ед. с последующим существенным падением до **18,22**; 15,52-22,94 пф. ед. через шесть и до **16,78**; 13,06-21,82 пф. ед. через двенадцать месяцев наблюдений.

Анализ данных, полученных в результате микробиологического исследования, свидетельствовал о нарушении сложившегося состояния динамического равновесия микробного пейзажа участков десневых сосочков у большинства пациенток, при котором происходило количественное увеличение выделенных условно-патогенных микроорганизмов *Str. Haemolyticus- $\alpha$* , *Str. Haemolyticus- $\beta$* , *Str. Viridans*, *Str. Mitis*, *Str. spp.*, *St. spp.*, на всех этапах исследования. Количество бактерий *Lactobacillus spp.*, и грибов рода *Candida spp.*, значительно не изменялось, через три и шесть месяцев наблюдений, однако к годовому этапу возрастало существенно. Концентрация бактерий *Neisseria spp.*, на протяжении всего исследования изменялась незначительно.

**Таблица 2 – Динамика значений индекса дифференцировки клеток (ИДК), индекса кератинизации (ИК), показателя реакции адсорбции микроорганизмов (РАМ) эпителиоцитами у женщин с хирургической менопаузой (Mд, Q1-Q3)**

Область исследования	Показатель	Группа сравн. (n=34)	Группа наблюдения (n=34)			
			Исходное знач.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Десневые сосочки переднего отдела верхней челюсти	<b>ИДК</b>	515; 499-541	512; 484-521	479; 464-484 *	464; 450-475 *,**	453; 439-462 *,**,***
	<b>ИК</b>	75; 68-86	73; 68-83	61; 56-68 *	53; 49-63 *,**	46; 42-51 *,**,***
	<b>РАМ</b>	60; 53-65	60; 48-67	47; 41-55 *	40; 31-44 *,**	34; 26-39 *,**,***
Десневые сосочки переднего отдела нижней челюсти	<b>ИДК</b>	518; 496-537	514; 489-527	476; 461-487 *	461; 446-480 *,**	451; 437-466 *,**,***
	<b>ИК</b>	77; 64-83	75; 66-79	64; 58-71 *	56; 48-64 *,**	49; 41-50 *,**,***
	<b>РАМ</b>	62; 48-69	61; 47-69	48; 42-54 *	40; 34-45 *,**	33; 27-38 *,**,***
Десневые сосочки боковых отделов верхней челюсти	<b>ИДК</b>	521; 504-534	517; 491-531	481; 468-489 *	466; 447-477 *,**	454; 435-465 *,**,***
	<b>ИК</b>	82; 71-87	79; 72-88	65; 59-73 *	56; 48-62 *,**	50; 44-52 *,**,***
	<b>РАМ</b>	64; 51-68	61; 52-70	47; 42-55 *	39; 32-43 *,**	33; 27-38 *,**,***
Десневые сосочки боковых отделов нижней челюсти	<b>ИДК</b>	523; 511-546	519; 492-535	482; 473-492 *	465; 448-479 *,**	454; 440-468 *,**,***
	<b>ИК</b>	79; 67-84	76; 63-80	65; 57-71 *	57; 46-63 *,**	51; 40-51 *,**,***
	<b>РАМ</b>	65; 50-71	63; 53-70	49; 41-58 *	42; 34-45 *,**	35; 29-41 *,**,***

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

Таким образом, существенное ухудшение гигиены полости рта регистрировалось на поздних сроках наблюдений в отличие от изменений в тканях пародонта, яркая манифестация которых выявлялась уже на ранних этапах. Снижение скорости секреции смешанной слюны и повышение ее вязкости регистрировалось уже через три месяца наблюдений, а смещение рН в кислую среду только к концу первого года. Ослабление защитной и регенераторной способности эпителия слизистой оболочки, ухудшение кровенаполнение сосудов пародонта, а так же нарушение состояние сложившегося динамического равновесия, выделенных условно-патогенных микроорганизмов пародонтальных карманов было выявлено уже на первом этапе исследований.

### **Взаимосвязь показателей стоматологического статуса с уровнем эстрогенов у женщин в ранний период хирургической менопаузы (по результатам корреляционного анализа)**

С целью выявления наиболее высокой вероятности взаимосвязи между изменениями клинико-лабораторных показателей стоматологического статуса у женщин с хирургической менопаузой, и уровнем эстрогенов в плазме крови и смешанной слюне был проведен корреляционный анализ исследуемых параметров.

Так, анализ полученных данных показал, что взаимоотношение индекса ПМА и уровня эстрадиола в плазме крови ( $r = -0,541$ ;  $p < 0,001$ ) и смешанной слюне ( $r = -0,652$ ;  $p < 0,001$ ), характеризовалось средней обратной корреляционной связью. Аналогичные взаимосвязи оказались характерными и для значений индекса кровоточивости десен, и концентрацией эстрадиола в плазме крови ( $r = -0,592$ ;  $p < 0,001$ ) и смешанной слюне ( $r = -0,671$ ;  $p < 0,001$ ).

В отличие от вышеописанных изменений характер корреляционных зависимостей между значениями индекса дифференцировки клеток, индекса кератинизации, показателем реакции адсорбции микроорганизмов и уровнем эстрадиола определялся прямым направлением связи (плазма крови, смешанная слюна).

Проведенный клинико-статистический корреляционный анализ, между снижением скорости секреции смешанной слюны и уровнем эстрадиола

позволил констатировать наличие, между показателями, корреляций положительного направления средней ( $r = 0,623$ ;  $p < 0,001$  плазма крови) и высокой силы ( $r = 0,729$ ;  $p < 0,001$  смешанная слюна), (рисунок 2).

Коэффициент корреляции, отражающий взаимосвязь вязкости смешанной слюны и эстрадиола составил  $r = -0,423$ ;  $p < 0,001$  для плазмы крови,  $r = -0,439$ ;  $p < 0,001$  смешанной слюны.

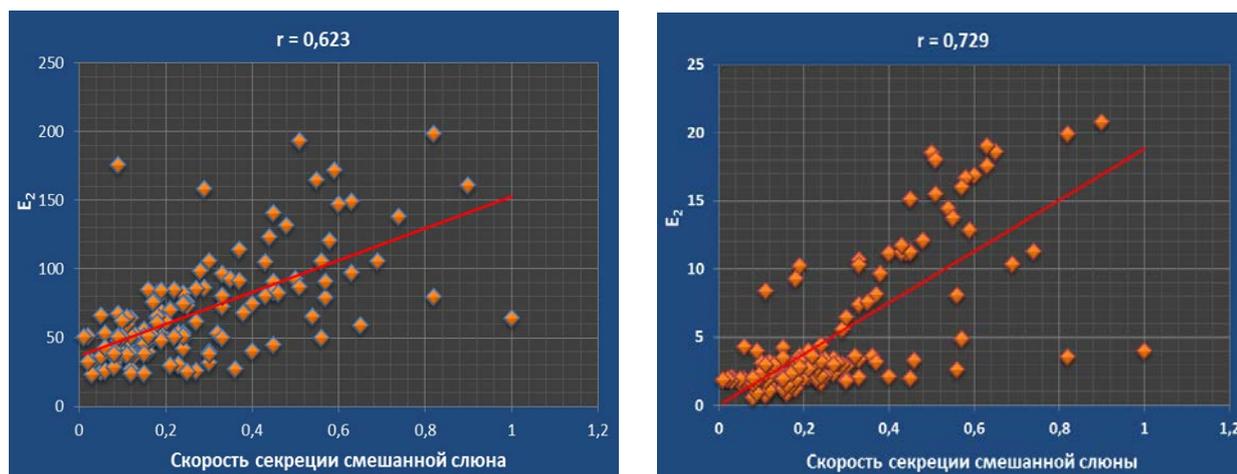


Рисунок 2. Распределение значений скорости секреции смешанной слюны в зависимости от уровня эстрадиола ( $E_2$ ) в плазме крови (слева) смешанной слюне (справа)

При изучении корреляционных зависимостей выявлены достаточно стабильные связи положительного направления средней силы между изменением уровня эстрадиола и показателем перфузии слизистой оболочки полости рта (для плазмы крови в среднем  $r = 0,509$ ;  $p < 0,001$ , смешанной слюна в среднем  $r = 0,524$ ;  $p < 0,001$ ).

Итак, все исследуемые стоматологические показатели имели наиболее высокие значения коэффициента корреляции с уровнем эстрадиола в смешанной слюне, в сравнении с аналогичными показателями в плазме крови. Максимальная корреляция, среди анализируемых клинических индексов, была установлена между уровнем эстрадиола в смешанной слюне и повышением значений индекса кровоточивости десен, индексом ПМА. А также снижением скорости секреции смешанной слюны и значений показателя перфузии в тканях пародонта, что свидетельствовало о высокой вероятности взаимосвязи исследуемых параметров.

## **Оценка эффективности локальной эстрогенотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у женщин в ранний период хирургической менопаузы**

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

Части пациенток, а точнее 33-ем из общего числа женщин с хирургической менопаузой, у которых через три месяца после оперативного вмешательства регистрировалось значительное ухудшение состояния тканей пародонта, стандартный комплекс лечебно-профилактических мероприятий был дополнен локальной эстрогенотерапией. Результаты лечения пациенток оценивались через один месяц после проведения последней манипуляции.

Женщинам этой группы проводились лечебно-профилактические мероприятия по следующей схеме:

1. Обучение пациенток правилам чистки зубов, контролируемая чистка зубов, рекомендовано использование противовоспалительной зубной пасты "Лесной бальзам" и ополаскивателя «Лесной бальзам» для дёсен на отваре целебных трав (ООО «Юнилевер Русь», Россия).
2. Снятие зубных отложений ультразвуковым способом, полировка поверхностей зубов. Рекомендована антисептическая обработка полости рта водным 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата, (ООО «Кемеровская фармацевтическая фабрика», Россия) 2-3 раза в день в виде полосканий, курс лечения до 10 дней.
3. При недостаточном лечебном эффекте проводилось местное противовоспалительное лечение препаратом Гиалудент гель №3 (с витаминами), (производитель ООО "НКФ Омега-Дент", Россия). Гель расфасован в пластиковых шприцах по 2,5 мл каждый, в комплектацию входили 10 сменных канюль-аппликаторов, с помощью которых гель наносился на обрабатываемую область, курс лечения 10 дней.

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

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

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

В исходном состоянии у обследованных женщин наблюдалось резкое снижение концентрации 17 $\beta$ -эстрадиола в плазме крови до **53,17**; 39,71-66,32 пг/мл и еще более выраженное в смешанной слюне до **2,17**; 1,96-2,72 пг/мл. Курс проведенного лечения, значимого не влиял на указанные показатели.

Однако, лечение положительным образом сказывалось на гигиеническом состоянии полости рта, что проявлялось значимым уменьшением значений индекса Грина-Вермиллиона (до лечения **0,92**; 0,67-1,33 баллов – удовлетворительный уровень, через месяц **0,5**; 0,33-0,83 баллов – хороший).

После лечебных мероприятий у пациенток улучшались показатели, характеризующие состояние тканей пародонта. В частности наблюдалось существенное уменьшение распространенности (индекс ПМА **21,4**; 11,8-27,2% до лечения, **15,7**; 8,5-22,6% после), интенсивности воспаления десен (проба Шиллера-Писарева **2**; 2-2 балла до лечения, **1**; 1-1 балл после), а также их кровоточивости (индекс Мюллемана-Коуэллу до лечения **1,2**; 0,66-1,6 балла после **0,6**; 0,33-1 баллов после лечения).

Комплексное лечение способствовало выраженному увеличению скорости секреции смешанной слюны (до лечения **0,25**; 0,2-0,38 мл/мин, после **0,39**; 0,27-0,51 мл/мин) с параллельным понижением ее вязкости (до лечения **2,34**; 1,12-2,89 сП, после **1,71**; 1,31-2,26 сП).

Результаты цитологического исследования показали, что лечение приводило к активации метаболической активности эпителиоцитов слизистой оболочки рта, во всех исследуемых участках в среднем наблюдалось увеличение индекса дифференцировки эпителиоцитов на 4%, индекса кератинизации на 14%, возрастала адсорбционная способность эпителиоцитов к микроорганизмам в среднем на 17%.

Увеличение показателя тканевой микроциркуляции после проведенного лечения свидетельствовал об усилении кровенаполнения микрососудов слизистой оболочке рта во всех исследуемых участках в среднем на 17%.

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

## ВЫВОДЫ

1. У женщин в период первого года хирургической менопаузы без гормональной коррекции регистрируется прогрессирующее ухудшение ряда показателей состояния полости рта, прежде всего тканей пародонта. Увеличивается распространенность воспалительного процесса в деснах в 1,6 раза, интенсивность в 3 раза, кровоточивость десен в 2,8 раза, глубина

пародонтальных карманов в переднем и в боковых отделах зубных рядов на 49,5%, ухудшается кровоснабжение слизистой оболочки рта в среднем на 36%.

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

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

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

5. Комплексное лечение стоматологических заболеваний у женщин в ранний период хирургической менопаузы, дополненное локальной эстрогенотерапией, способствовало: уменьшению распространенности воспалительного процесса в деснах в 1,4 раза и интенсивности в 2 раза, также как и кровоточивости, улучшению показателя перфузии пародонта на 17%, при одновременном увеличении скорости слюноотделения на 56% и снижению ее вязкости на 27%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Появление сухости в полости рта, кровоточивости десен у женщин на ранних этапах хирургической менопаузы является основанием для их направления к гинекологу.

2. При комплексном лечении заболеваний пародонта у женщин с менопаузой, индуцированной хирургическим путем, целесообразно его

дополнение десятидневным курсом локального применения 0,1% крема эстриола «Овестин» с помощью фонофореза.

3. Для раннего прогнозирования риска развития патологических изменений в тканях пародонта у женщин с хирургической менопаузой рекомендовано проведение неинвазивной методики определения концентрации эстрогенов в смешанной слюне.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ганисик А.В. Оптимизация процесса адаптации к съемным пластиночным протезам женщин в постменопаузальный период / А.В. Ганисик, О.В. Орешака, А.И. Гальченко, И.В. Щербаков // Институт стоматологии. – 2012. – № 2 (55). – С. 74-75. (Рекомендован ВАК, личное участие автора – 25%).

2. Ли С.С. Влияние гормональных сдвигов на основные показатели стоматологического статуса у женщин с постовариэктомическим синдромом / С.С. Ли, И.В. Щербаков, О.В. Орешака // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3; [URL: http://www.science-education.ru/109-9612](http://www.science-education.ru/109-9612) (Рекомендован ВАК, личное участие автора – 85%).

3. Щербаков И.В. Влияние дефицита эстрогенов на состояние тканей пародонта у женщин в ранние сроки хирургической менопаузы / И.В. Щербаков, О.В. Орешака, А.И. Гальченко // Пародонтология. – 2014. – №3 (72). – С. 48-50. (Рекомендован ВАК, личное участие автора – 80%).

4. Щербаков И.В. Дефицит эстрогенов как фактор нарушения стоматологического здоровья женщин / И.В. Щербаков, С.С. Ли, О.В. Орешака, Т.В. Скориченко // Мир науки культуры образования. – 2014. – №2(45). – С. 346-349. (Рекомендован ВАК, личное участие автора – 90%).

5. Щербаков И.В. Изменение состояния тканей пародонта у женщин при выраженном дефиците эстрогенов / И.В. Щербаков, О.В. Орешака, Е.А. Дементьева // Институт стоматологии. – 2015. – №1. – С. 70-71. (Рекомендован ВАК, личное участие автора – 85%).

**6. Щербаков И. В. Проблемы стоматологического здоровья у женщин при выраженном дефиците эстрогенов // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – №2; URL: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1691](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1691) (Рекомендован ВАК, личное участие автора – 100%).**

7. Щербаков И.В. Влияние гормональных сдвигов на основные показатели пародонтологического статуса у женщин с хирургической менопаузой / И.В. Щербаков, С.С. Ли, О.В. Орешака // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – № 7 (14). – С. 44-47. (личное участие автора – 90%).

8. Schtscherbakow I.W. Dynamik der Veränderung des Gewebezustands des Periodont, die durch das Defizit der Steroidhormone bedingt wird, bei Frauenin chirurgischer Menopause / I.W. Schtscherbakow, S.S. Li, O.W. Oreschaka, T.W. Skoritschenko // European Science and Technology: materials of the V international research and practice conference, Vol. II – Munich, 2013. – P. 223-226. (личное участие автора – 85%).

9. Li. S. Postovariectomy Syndrome as a Factor Influencing Periodontal Status Change / S. Li, I. Sherbakov, O. Oreshaka // The Advanced science journal. – 2013. – Vol. 11. – P. 48-51. (личное участие автора – 80%).

10. Щербаков И.В. Динамика изменений основных показателей стоматологического статуса у пациентов с хирургической менопаузой / И.В. Щербаков, С.С. Ли, О.В. Орешака, А.И. Гальченко // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. – 2014. – №3(16); URL: <http://www.fesmu.ru/voz/20143/2014306.aspx>. (личное участие автора – 90%).

11. Щербаков И. В. Динамика изменений состояния тканей пародонта на фоне дисбаланса половых стероидов у пациенток с хирургической менопаузой / И. В. Щербаков, Т. В. Скориченко, Т. Н. Гусейнова // Сборник статей IX Международной научно-практической конференции Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия. – Новосибирск, 2015. – С. 115-117. (личное участие автора – 90%).

12. Щербаков И. В. Особенности пародонтального статуса женщин на фоне дисбаланса половых стероидных гормонов / И.В. Щербаков // Концепт. – 2015.

– №8; URL: <http://e-koncept.ru/teleconf/65037.html> (личное участие автора – 100%).

13. Орешака О.В. Особенности влияния гипоэстрогении на динамику пародонтологических показателей у женщин / О.В. Орешака, И.В. Щербаков, С.С. Ли // Стоматолог практик. – 2015. – № 2. – С. 44-45. (личное участие автора – 85%).

14. Oreshaka O. The effect of hormone deficiency on dental health of postmenopausal women / O. Oreshaka, I. Sherbakov, M. Shvets // Guident. –2015. – Vol 8. – P. 52-53. (личное участие автора – 85%).

15. Пат. 2568583 Российская Федерация, МПК51, С113, G01N 33/53 (2006.01) Способ прогнозирования риска развития патологических изменений в тканях пародонта и слюнных железах у женщин при эстрогендефицитных состояниях / Щербаков И.В., Ли С.С., Орешака О. В., Гальченко А.И., Скориченко Т.В.; заявители и патентообладатели: Щербаков И.В., Ли С.С., Орешака О. В., Гальченко А.И., Скориченко Т.В.; заявл. 16.07.2014; опубл. 20.11.2015, Бюл. №32.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**АГМУ** – Алтайский государственный медицинский университет

**ИДК** – индекс дифференцировки клеток

**ИК** – индекс кератинизации

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

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

**ЛДФ** – лазерная доплеровская флоуметрия

**РАМ** – реакция адсорбции микроорганизмов

**ПМА** – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

**E<sub>2</sub>** – 17β-эстрадиол

**Щербаков Иван Владимирович**

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

14.01.14 – Стоматология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2016

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии ГБОУ ВПО АГМУ  
Минздрава России от 2016.

Подписано в печать 2016. Формат 60x84 1/16.

Печать – цифровая. Заказ № Усл. 1 п. л.

Гарнитура Таймс Нью Роман

Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии Алтайского государственного медицинского  
университета, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина 40.