

На правах рукописи

**ЧИБИЧЯН Елена Христофоровна**

**РОЛЬ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО  
ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА  
У БЕРЕМЕННЫХ**

14.01.14 – стоматология

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

Краснодар – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, доцент  
**Проходная Виктория Александровна.**

**Официальные оппоненты:**

**Гринин Василий Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра челюстно-лицевой хирургии, профессор кафедры;

**Лукина Галина Ильхамовна**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, профессор кафедры.

**Ведущая организация:**

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Защита состоится 10 декабря 2019 года в 13.00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 2627375).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д 208.038.02  
доктор медицинских наук,  
доцент

 Лапина Наталья Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Воспалительные заболевания пародонта во время беременности встречаются в 90% случаев и часто имеют прогрессирующее течение (Камилов Х.П., Лукина Г.И. с соавт., 2009; Ахильгова З.С., 2018; Ren H. et al., 2017). В исследовании Проходной В.А. (2015) установлено, что среди беременных, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), доля прогрессивного течения заболевания составила 37%. Усиление остеокластической резорбции, деструкция опорных тканей пародонта, прогрессирующая убыль альвеолярного гребня при ХГП у беременных протекают с высокой выраженностью (Гринин В.М. с соавт., 2018; Acosta de Camargo M.G. et al., 2017).

При беременности в организме женщины, особенно в третьем триместре, изменяется кальциево-фосфорный обмен (Mattheus D. et al., 2017). Данное обстоятельство связано с тем, что 80% кальция на последних сроках гестационного периода направлено на минерализацию костей скелета плода (Stumpf U. et al., 2007, Górniaszyk A. et al., 2017). Адаптация организма будущей матери к изменению гомеостаза кальция начинается еще в 1 триместре, но в 3 триместре приобретает особое значение (Судаков Д.С. с соавт., 2010). В исследовании Ensom M. et al. (2002) показано, что к третьему триместру минеральная плотность костей организма матери снижается на 5%.

В механизмах, регулирующих гомеостаз костной ткани, задействована система цитокинов, в том числе, остеопротегерин (ОПГ), лиганды рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (RANKL) и сами рецепторы RANKL (Belibasakis G.N. et al., 2012). Остеотропные медиаторы, изменяющие активность остеокластов и остеобластов, регулируются такими факторами как глюкокортикоиды, эстрогены, витамин D, также цитокинами - фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины 1 $\beta$ , 4, 6, 11 и 17) и различными мезенхимальными транскрипторными факторами (Гринин В.М. с соавт., 2012; Parihar A.S. et al., 2015). Во время беременности цитокиновая система регуляции метаболизма остецитов перестраивается (Колесникова Н.В. с соавт., 2010; Проходная В.А., Гайворонская Т.В., Быков И.М., 2015; Sykes L. et al., 2012), в связи с чем, заболевания, где имеет место остеорезорбтивный компонент, протекают с прогрессивным разрушением кости. Доказано, что экспрессия генов, отвечающих за синтез остеопротегерина в тканях десны, у пациентов с ХГП снижена (Цымбалов О.В., Кузьмин М.И., 2012; Moura E., 2009). Между содержанием ОПГ в смешанной слюне и глубиной пародонтального кармана при ХГП установлена тесная обратная корреляция (Belibasakis G.N. et al., 2012).

Лечение ХГП приводит к повышению остеопротегерина в ротовой жидкости, что имеет защитную остеопротекторную роль (Быков И.М. с соавт., 2017; Dereka X.E. et al., 2010). Следовательно, снижение выраженности воспалительного компонента должно благоприятно влиять на местный секреторный уровень остеопротегерина. Данное обстоятельство позволяет выдвинуть гипотезу, что при ХГП цитокины в ротовой полости регулируют не только интенсивность воспаления, но и активность остеорезорбтивных механизмов. При беременности интеграция между цитокинами, ферментными системами и остеотропными

медиаторами в полости рта при ХГП может иметь особенности, что и явилось предметом нашего исследования.

**Степень разработанности темы.** Исследованиями Проходной В.А. (2015) была продемонстрирована прямая связь между прогрессированием воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта беременных и вероятностью формирования воспалительного пула цитокинов в периферической крови, а также пуповинной и ретроплацентарной крови, что не может не создать угрозу вынашивания плода.

Итогом изучения современных научных исследований явилось заключение о том, что эпидемиологических данных достаточно для того, чтобы сделать вывод о наличии связи между течением патологического процесса в пародонте, и как следствием, осложнениями беременности и родов (Гринин В.М. с соавт., 2012а; Ide M. et al., 2013; Soucy-Giguère L. et al., 2016; Tellapragada C. et al., 2016; Lohana M.H. et al., 2017; Windt D. et al., 2018). Существует необходимость в патогенетическом исследовании, раскрывающие механизм связи этих состояний.

При ХГП в результате снижения интенсивности апоптоза количество фагоцитов в тканях пародонта увеличивается (Долгих В.Т., 2000). Наблюдается активирование инфильтрированных иммунокомпетентных клеток, которые атакуют ткани пародонта (Проходная В.А. с соавт., 2018; Jiang H. et al., 2016). В ответ на инфекционный патоген активированные нейтрофилы, секретируют ряд цитокинов, обеспечивая развитие клеточного иммунитета (Проходная В.А., Гайворонская Т.В., 2015; Гасанова Л.Р., Лукина Г.И. с соавт., 2016; Deo V. et al., 2010, Cobb S.M. et al., 2016), и в дальнейшем поддерживая его в активном состоянии, что обуславливает неизбежную активацию процесса резорбции альвеолярной части кости (Максюков С.Ю., Гайворонская Т.В., Проходная В.А., 2014). Явное разрушающее воздействие на ткани пародонта, ассоциировано с секрецией интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 $\beta$  и  $\gamma$ - интерферона (ИФН), повышением уровня ИЛ-6, ИЛ-8 (Mesa F. et al., 2016). Для хронического пародонтита характерен дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами (Цымбалов О.В. с соавт., 2013; Perunovic N.D. et al., 2016). Провоспалительные цитокины занимают центральное место в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Патогенетическая значимость изменения секреции остеотропных медиаторов в полости рта и их связь с интенсивностью воспаления при ХГП изучена недостаточно, особенно при гормональных сдвигах во время беременности.

В связи с этим, изучение иммунологических аспектов патогенеза воспалительно-деструктивных процессов при ХГП во время беременности особенно важно для формирования мер профилактики осложнений стоматологической патологии у беременных.

**Цель исследования** - клинико-диагностическая и патогенетическая оценка значимости локальных изменений воспалительных и остеотропных цитокиновых факторов при хроническом генерализованном пародонтите у беременных.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить динамику воспалительного и деструктивного компонентов поражения пародонта у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода.

2. Изучить особенности метаболизма клеточных ферментов: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в ротовой и десневой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода.

3. Определить клиническую и диагностическую значимость изменений остеотропных медиаторов остеопротегерина и лиганда растворимого активатора фактора нуклеации каппа В (sRANKL) в ротовой жидкости и сыворотке крови у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода.

4. Охарактеризовать изменения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ротовой и десневой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в динамике гестационного периода.

5. Изучить изменения маркеров воспалительного и остеодеструктивного компонентов поражения пародонта у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в зависимости от дефицита витамина D.

6. Определить диагностическую значимость исследования иммунобиохимического профиля ротовой и десневой жидкости при беременности.

**Научная новизна исследования.** В результате проведенного научного исследования впервые:

1. у беременных без стоматологической патологии по сравнению с небеременными здоровыми женщинами установлено повышение активности ЛДГ в ротовой и десневой жидкости без динамического изменения, способствующее накоплению молочной кислоты и сдвигу рН в кислую сторону в полости рта. Активность ЩФ в жидких средах полости рта у беременных без стоматологической патологии возрастает и достигает максимума в 3 триместре во время усиленного костеобразования у плода. У беременных пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести изменения метаболизма ферментов ЛДГ и ЩФ многократно усиливаются.

2. у беременных без стоматологической патологии выявлен компенсаторный механизм изменения остеотропных медиаторов в полости рта, предотвращающий активацию остеорезорбтивных процессов: в ротовой жидкости концентрация остеопротегерина повышается, а sRANKL - снижается. При ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных пациенток изменение остеотропной цитокиновой системы носит патогенетическую значимость и опосредует усиление деструктивного компонента заболевания.

3. разработано новое научное положение, согласно которому у беременных нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными

медиаторами в сторону превышения активности первых факторов сказывается не только на выраженности воспалительного, но и деструктивного компонента ХГП через его влияние на остеотропные медиаторы.

4. в работе расширены границы представлений о диагностической значимости остеотропных цитокинов ротовой жидкости в оценке риска развития тяжелой степени ХГП и для организации адекватного лечения.

5. выявлены новые факторы, усугубляющие деструктивный компонент ХГП при беременности (дефицит витамина D), фактор компенсации недостаточности адаптивных иммунных реакций в полости рта (секреция антимикробного пептида кателицидина LL 37).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В работе разработано новое положение о том, что ХГП средней тяжести у беременных может привести к высокоинтенсивной воспалительной реакции с запуском необратимого деструктивного компонента за счет патогенетических изменений остеотропной цитокиновой системы.

У беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести доказана необходимость проведения иммунологического контроля не только воспалительных, но и остеодеструктивных процессов.

Разработана новая система прогноза ХГП тяжелой степени, основанная на оценке концентрации лабораторных маркеров ротовой и десневой жидкости.

Выявлена диагностическая информативность иммунологических и биохимических показателей ротовой и десневой жидкости беременных с ХГП легкой и средней степенью тяжести и обоснован комплекс информативных слюваторных маркеров, что имеет практическое значение для ранней диагностики и оценки прогноза заболевания.

Разработаны рекомендации по иммунологическому и биохимическому исследованию ротовой и десневой жидкости и выделению групп риска с неблагоприятным течением воспалительных заболеваний пародонта.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена в соответствии с методологическими принципами доказательной медицины и лабораторной информатики для проведения сравнительного анализа диагностических тестов и разработки прогностических моделей, динамической оценки иммунологических показателей по типу «случай-контроль», анализа достоверности относительных величин риска, чувствительности, специфичности лабораторных исследований.

При проведении исследования были использованы методы индексной оценки гигиенического состояния полости рта и пародонтологического статуса. Концентрация интерлейкинов  $-1\beta$ ,  $-6$ , ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в ротовой и десневой жидкости, остеопротегерина и sRANKL в ротовой жидкости и крови, кателицидина LL37 в смешанной слюне определена иммуноферментным методом. Используются современные статистические способы обработки полученных результатов.

**Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Система иммунологического контроля воспалительных и остеодеструктивных процессов у беременных при ХГП по сравнению с беременными без

стоматологических заболеваний меняется в сторону накопления саливаторных провоспалительных медиаторов и цитокинов, усиливающих остеорезорбтивные процессы.

2. Диагностическая информативность изменения цитокинов у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести зависит от биологической среды полости рта.

3. У беременных без стоматологической патологии в жидких средах полости рта накопление цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , sRANKL ограничено, повышено содержание ИЛ-6 и ОПГ, тогда как при развитии ХГП легкой и средней степени тяжести происходит альтернативное изменение цитокинового профиля с многократным возрастанием концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , sRANKL и со снижением содержания ОПГ.

**Степень достоверности и апробации работы.** Репрезентативность настоящей работы основывается на проведении клинического исследования на достаточном количестве пациентов в группах (n=94), наличием двух групп сравнения – беременных без стоматологической, соматической и акушерской патологии, здоровых небеременных женщин, использованием современных методов диагностики больных и обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Результаты проведенной научной работы доложены и обсуждены на заседании кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и научно-координационного Совета «Научно-организационные основы профилактики и лечения хирургических заболеваний» ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 03.12.2018 г.), VIII Всероссийской конференции «История зубоочувствования и стоматологии» (г. Москва, 11 декабря 2014 г.), XXI международном конгрессе реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 26-29 апреля 2015), на расширенных межкафедральных заседаниях профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

**Внедрение в практику результатов исследования.** Полученные результаты внедрены в клинко-диагностическую практику лечебных учреждений: стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ГАУ РО «Стоматологическая поликлиника», стоматологическая клиника ООО «Эстетическая стоматология», консультативно-диагностическая поликлиника ФГКУ «1602 Военный Клинический госпиталь» МО РФ, стоматологический центр ООО "ГИО-ДЕНТ", стоматологическая клиника ООО "Харизма". Материалы диссертации внедрены в учебный процесс профильных кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

**Публикации результатов исследования.** Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 23 работы, в том числе 15 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание

ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе 3 патента.

**Личный вклад автора.** Автором проведен аналитический обзор источников отечественной и зарубежной литературы, лично разработаны и апробированы методологические и методические основы данного научного исследования. Автор принимала непосредственное участие в клинических исследованиях больных. Диссертант самостоятельно разработала основные алгоритмы обработки полученных результатов проведенных исследований, проводила их анализ, обобщения и подготовку публикаций - 90%. На основании результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации - 91%.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 182 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух глав с результатами исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, библиографии, включающей 107 источников на русском и 174 на иностранных языках, всего 281 источников. Работа содержит 55 рисунков и 33 таблицы.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На первом этапе исследования были сформированы три клинические группы: *1 группа (основная)* - 63 беременные с ХГП легкой и средней степени тяжести без гестационных, акушерских и соматических осложнений беременности; *2 группа (контрольная)* - 31 беременная с отсутствием стоматологической патологии и физиологическим течением беременности;

*3 группа (здоровые доноры)* - 32 небеременные женщины в возрасте от 18 до 40 лет без стоматологической патологии.

*Критериями включения* пациентов в основную группу были:

- беременность;
- начало наблюдения у стоматолога в первый триместр беременности (8-12 недель);
- ХГП легкой и средней степени тяжести;
- возраст пациенток от 18 до 40 лет;
- отсутствие акушерских и гинекологических осложнений беременности;
- стадия ремиссии хронических соматических заболеваний;
- мотивация к выполнению гигиенических стоматологических процедур, лечению воспалительных заболеваний пародонта;
- информированное добровольное согласие на участие в проспективном исследовании: наблюдение и лечение у стоматолога во 2 и 3 триместре беременности.

При формировании контрольной группы использовали все критерии, кроме наличия воспалительных заболеваний пародонта.

*Критериями исключения* были:

- развитие в процессе наблюдения за беременными во 2 и 3 триместрах гестационных и акушерских осложнений;

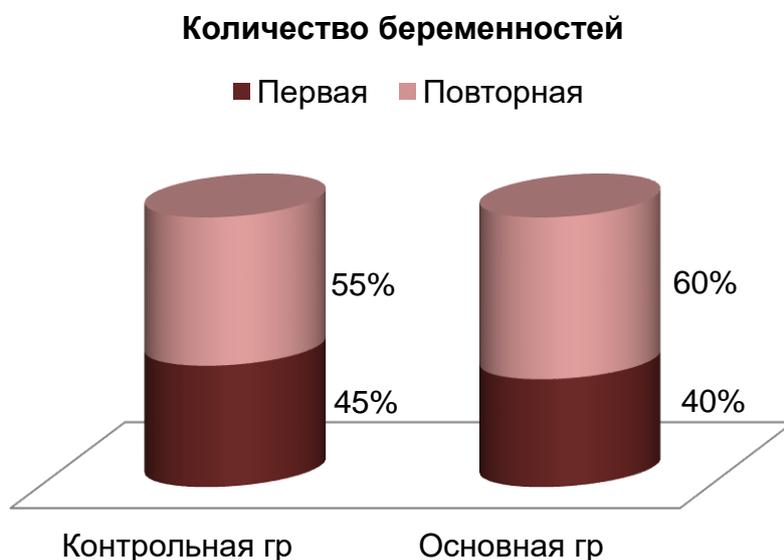
- обострение хронических соматических заболеваний;
- отказ от проспективного наблюдения, стоматологического лечения;
- соматическое декомпенсированное заболевание с неконтролируемым течением.

Идентификационными признаками степени тяжести ХГП являлись общепринятые критерии глубины пародонтального кармана (костного кармана): легкая - до 4 мм, средняя - 4-6 мм, тяжелая - > 6 мм, определяемые путем зондирования (Орехова Л.Ю. 2004).

Средний возраст здоровых доноров соответствовал  $25,9 \pm 2,1$  лет, беременных в контрольной группе -  $26,4 \pm 1,7$  года, а в основной группе -  $28,1 \pm 1,7$  лет. Статистически значимого различия между группами установлено не было ( $p > 0,05$ ).

Паритет текущей беременности у пациенток клинических групп характеризовался практически равномерным распределением первобеременных и повторнобеременных (рисунок 1). Многоплодная беременность (близнецы) имела место в основной группе у 7 (11,1%) и в контрольной группе у 4 (12,9%) женщин.

У пациенток основной и контрольной групп исходно в 1-м (8-12 недель), а также во 2-м (13-27 недель) и 3-ем (28-40 недель) триместрах беременности стоматологический статус характеризовали с помощью гигиенического индекса полости рта по Грин-Вермиллиону (ОHI-S), папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), пародонтального индекса Рассела, пародонтального индекса СРITN.



**Рисунок 1** – Количество беременностей, включая настоящую, у пациенток основной и контрольной групп

При стоматологическом осмотре у пациенток отбирали образцы ротовой и десневой жидкости с последующим центрифугированием и хранением полученных супернатантов при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  и ниже.

В ротовой и десневой жидкости последовательно в 1, 2 и 3 триместр беременности у пациенток двух изучаемых групп определяли активность ЛДГ,

АСТ, АЛТ и ЩФ, концентрацию остеопротегерина, sRANKL, цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ .

Определение уровня лактатдегидрогеназы осуществляли с помощью набора реагентов LDH FS (DGKC) фирмы «DiaSys Diagnostic Systems GmbH & Co» (Германия) методом оптимизированного УФ теста в соответствии с рекомендациями DGKC (Германского Общества Клинической Химии).

Для оценки активности щелочной фосфатазы в работе использовали набор фирмы «Диакон» (Россия). Измерение оптической плотности производили на длине волны 405 нм на фотометре. В качестве контроля использовали мультикалибратор TruCal U, N, P.

Активность трансаминаз АЛТ и АСТ в биологических жидкостях определяли кинетическим методом.

Количество витамина Д определяли иммуноферментным методом путем измерения концентрации 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови. При этом использовали наборы 25-ОН VitaminDELISA (EUROIMMUNAG, Германия).

Цитокины в ротовой и десневой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител. При определении ИЛ-1 $\beta$  в биологических жидкостях использовали диагностический набор «ИЛ-1 $\beta$ -ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). ИЛ-6 оценивали при помощи диагностического набора «ИЛ-6-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). ИФН- $\gamma$  определяли, используя диагностический набор «ИФН-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), а уровень ФНО- $\alpha$  изучали, применяя диагностический набор «ФНО-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Концентрацию остеотропных медиаторов в биологических жидкостях определяли иммуноферментным методом: концентрацию лиганд растворимого активатора фактора нуклеации каппа В (sRANKL) с помощью диагностикумов Ampli-sRANKL (Biomedica, Vienna, Austria) и остеопротегерина набором Osteoprotegerin (Biomedica, Австрия).

При измерении концентрации кателицидина LL-37 использовали набор реактивов фирмы «Hycult Biotech human LL-37 ELISA» (Нидерланды).

На заключительном аналитическом этапе проводили сравнение активности ферментов, содержания остеотропных медиаторов и цитокинов в ротовой и десневой жидкости у беременных с ХГП легкой и средней степенью тяжести, корреляционный анализ величин пародонтальных индексов и параметров, характеризующих иммунобиохимический профиль ротовой и десневой жидкости.

При изучении динамики пародонтологического статуса повышение степени тяжести ХГП от легкой к средней в течение беременности ранжировали неблагоприятное течение заболевания. Учитывая особенности течения ХГП у беременных, а также метаболический, иммунологический и биохимический профиль ротовой и десневой жидкости, разрабатывали модель прогноза прогрессивного течения ХГП с учетом активности воспалительных, метаболических и иммунных факторов биологических жидкостей полости рта.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 12 (StatSoft, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

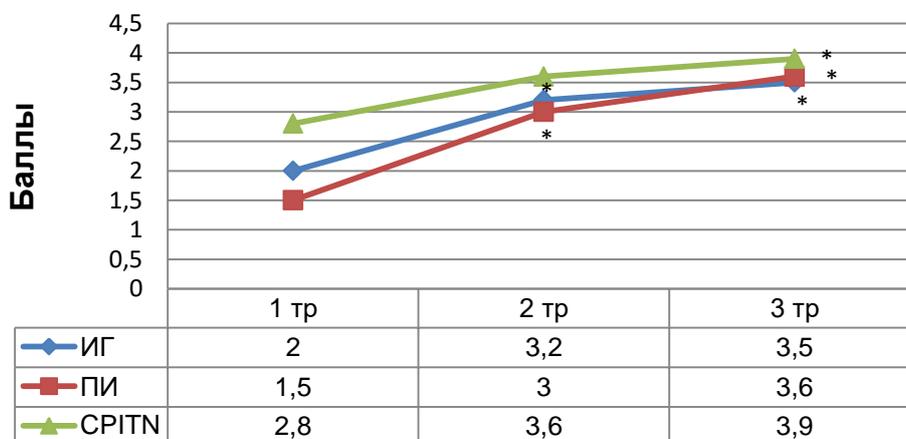
В динамике беременности доля женщин с ХГП средней степени тяжести увеличивалась за счет снижения частоты ХГП легкой степени тяжести. В основной группе соотношение между пациентками с легкой и средней степенью тяжести ХГП составило в 1 триместре 71,4% (n=45) и 28,6% (n=18) ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре 46% (n=29) и 54% ( $p > 0,05$ ) (n=34), а в 3 триместре 41,3% (n=26) и 58,7% (n=37) ( $p > 0,05$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Распределение больных основной группы по степени тяжести хронического генерализованного пародонтита

Изучение динамики гигиенических и пародонтологических индексов беременных основной группы выявило неблагоприятную динамику показателей от 1 к 3 триместру (рисунок 3), что было обусловлено изменением степени тяжести ХГП.

### Динамика пародонтологических индексов



**Рисунок 3** – Динамика пародонтологических индексов пациенток основной группы при беременности

Биохимический профиль ротовой жидкости у пациенток клинических групп отражен в таблице 1.

**Таблица 1** – Биохимический профиль ротовой жидкости у пациенток клинических групп в динамике беременности

Показатель	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
Основная группа (n=63)			
ЛДГ, МЕ/л	114,2±3,7* <sup>o</sup>	153,6±6,9* <sup>o</sup>	165,7±7,4* <sup>o</sup>
АСТ, МЕ/л	31,5±2,6* <sup>o</sup>	38,4±3,5* <sup>o</sup>	40,1±4,9* <sup>o</sup>
АЛТ, МЕ/л	31,1±2,8	40,5±4,2* <sup>o</sup>	42,3±4,9* <sup>o</sup>
ЩФ, МЕ/л	38,7±3,1* <sup>o</sup>	53,9±4,8* <sup>o</sup>	95,6±5,3* <sup>o</sup>
Контрольная группа (n=31)			
ЛДГ, МЕ/л	96,2±1,9	105,3±1,7*	103,8±2,4
АСТ, МЕ/л	23,0±1,5	24,2±0,9	25,3±1,1
АЛТ, МЕ/л	28,9±1,3	24,3±1,2	29,0±1,0
ЩФ, МЕ/л	24,1±1,1	26,5±0,9	36,9±1,8*
Группа здоровых доноров (n=32)			
ЛДГ, МЕ/л	94,2±2,1		
АСТ, МЕ/л	21,5±0,8		
АЛТ, МЕ/л	26,3±1,3		
ЩФ, МЕ/л	23,7±1,2		

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами ( $p<0,05$ ),  
<sup>o</sup> - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ).

В контрольной группе при физиологическом течении беременности и отсутствии стоматологической патологии по сравнению со здоровыми донорами было выявлено повышение концентрации ЛДГ в ротовой жидкости во 2 триместре (на 11,8%,  $p<0,05$ ), а в десневой жидкости во 2 (на 5,8%,  $p<0,05$ ) и 3 (на 7,6%,  $p<0,05$ ) триместрах гестационного периода. У женщин контрольной группы в ротовой и десневой жидкости в динамике беременности активность ЛДГ изменялась незначительно. В основной группе при ХГП по сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости в 1, 2 и 3 триместры беременности имело место статистически значимое повышение активности ЛДГ на 19% ( $p<0,05$ ), 46% ( $p<0,05$ ) и 60% ( $p<0,05$ ). В десневой жидкости у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой повышение ЛДГ было менее выражено, чем в ротовой жидкости и в 1 триместре отсутствовало. Накопление молочной кислоты в биологических жидкостях полости рта ведет к смещению рН, повышается при воспалительных заболеваниях пародонта и связано с усилением анаэробного гликолиза и зависит от степени тяжести ХГП (Цымбалов О.В., Попков В.Л., Попкова Л.В., 2011; Василиадис Р.А. с соавт., 2014). Неблагоприятное смещение рН в кислую сторону ввиду повышения активности ЛДГ и накопления молочной кислоты имело место при беременности без стоматологической патологии и значительно усиливалось у пациенток при ХГП.

Активность ферментов АСТ и АЛТ, отражающих активность цитолиза, в ротовой и десневой жидкости на протяжении всей беременности в контрольной группе не отличалась от аналогичных показателей у здоровых доноров ( $p > 0,05$ ), тренд динамики по мере наблюдения в гестационном периоде отсутствовал. В основной группе активность цитолитических ферментов АСТ и АЛТ в ротовой жидкости у женщин было повышено ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой с умеренной выраженностью во втором и третьем триместре, что свидетельствовало о повышении распада клеток и о деструктивных процессах при ХГП.

У пациенток контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами активность ЩФ в 3 триместре в ротовой жидкости возросла на 55,7% ( $p < 0,05$ ), а в десневой жидкости на 48,8% ( $p < 0,05$ ). В динамике беременности наблюдалась устойчивая тенденция к усилению активности ЩФ в биологических средах полости рта. Прирост активности ЩФ в ротовой и десневой жидкости у беременных без стоматологической патологии в 3 триместре, очевидно, был вызван физиологическими причинами ввиду усиления костеобразования у плода.

У пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости в 1, 2 и 3 триместры беременности повышение активности ЩФ составило 61% ( $p < 0,05$ ), 103% ( $p < 0,05$ ) и 159% ( $p < 0,05$ ). При ХГП в ротовой и десневой жидкости активность кислой и щелочной фосфатаз возрастает, причем, при воспалении в основном усиливается активность кислой фосфатазы, а при остеодеструктивных процессах – щелочной фосфатазы. Щелочная фосфатаза накапливается в костной ткани в остеобластах (Быков И.М., Брещенко Е.Е., Быкова Н.И., 2018; Nameedfathima K. et al., 2018). Повышение активности ЩФ у беременных при ХГП легкой и средней степени тяжести было следствием активации остеодеструктивных процессов с повышением остеокластического потенциала.

Остеопротегерин, связываясь с растворимыми рецепторами sRANKL на остеокластах, ограничивает остеорезорбтивные процессы. Чем ниже содержание ОПГ, тем менее сдерживаются остеорезорбтивные процессы и выше активность остеокластов в костной ткани. В 1 триместре у пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению со здоровыми донорами концентрация ОПГ была выше на 9% ( $p < 0,05$ ) ( $93,5 \pm 1,1$  пг/мл против  $85,4 \pm 1,7$  пг/мл) и не отличалась по сравнению с контрольной группой ( $93,5 \pm 1,1$  пг/мл против  $91,3 \pm 1,6$  пг/мл) (таблица 2).

Содержание sRANKL в ротовой жидкости и соотношение sRANKL/OPG в первые три месяца беременности между основной и контрольной группами, а также основной группой и здоровыми донорами не различались ( $p > 0,05$ ).

Незначительное повышение ОПГ в ротовой жидкости при развитии ХГП можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на ограничение деструктивных процессов в полости рта.

Во 2 триместре динамика содержания ОПГ в ротовой жидкости в основной и контрольной группах была разнонаправленной. Если в основной группе уро-

вень ОПГ в смешанной слюне ко 2 и 3 триместрам планомерно снижался, то в контрольной группе повышался.

**Таблица 2** – Параметры маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости у пациенток клинических групп в динамике беременности

Показатель	Триместр беременности		
	1 (8-12 нед.)	2 (13-27 нед.)	3 (28-40 нед.)
Основная группа (n=63)			
Остеопротегерин, пг/мл	93,5±1,1*	90,6±1,4*°	72,1±1,9*°
sRANKL, пг/мл	3,0±0,1	3,5±0,2*°	3,9±0,4*°
sRANKL/OPG	0,034±0,004	0,039±0,001*°	0,054±0,002*°
Контрольная группа (n=31)			
Остеопротегерин, пг/мл	91,3±1,6	101,5±1,8*	115,6±1,4*
sRANKL, пг/мл	2,7±0,2	2,5±0,3	2,3±0,4
sRANKL/OPG	0,03±0,001	0,025±0,002	0,02±0,001
Группа здоровых доноров (n=32)			
Остеопротегерин, пг/мл	85,4±1,7		
sRANKL, пг/мл	2,8±0,3		
sRANKL/OPG	0,03±0,001		

Примечание: \* -статистически значимые различия со здоровыми донорами (p<0,05), ° - статистически значимые различия по сравнению с 1 триместром (p<0,05).

Во 2 триместре различие между концентрацией ОПГ в основной и контрольной группах составляло -11% (90,6±1,4 пг/мл против 101,5±1,8 пг/мл), а в 3 триместре -38% (72,1±1,9 пг/мл против 115,6±1,4 пг/мл, p<0,05). Таким образом, если динамику ОПГ в контрольной группе можно рассматривать как защитную реакцию, направленную на ограничение активности остеокластов в костной ткани, то в основной группе – снижение ОПГ в ротовой жидкости является звеном патогенеза ХГП и его утяжеления. Поскольку в основной группе в динамике беременности планомерно повышалось количество растворимых рецепторов sRANKL (в 1 триместре 3,0±0,1 пг/мл, во 2 триместре 3,5±0,2 пг/мл, в 3 триместре 3,9±0,4 пг/мл), то снижение концентрации ОПГ при этом можно расценивать как следствие активного расходования медиатора для связывания с лигандом sRANKL. Соотношение RANKL/OPG в лиганд-рецепторной системе гомеостаза костной ткани в динамике беременности повышалось от 0,034±0,004 до 0,054±0,002, что свидетельствовало о повышении активности остеокластов в костной ткани у беременных при ХГП.

Изменение маркеров костного метаболизма у беременных при ХГП не ограничивалось только ротовой полостью, но наблюдалось и в сыворотке крови. Начиная со 2 триместра, в основной группе содержание ОПГ в крови (100,6±2,5 пг/мл) было ниже по сравнению с контрольной группой (128,4±2,0 пг/мл) на 22% (p<0,05), а в 3 триместре на 38% (84,2±3,1 пг/мл против 136,9±2,3 пг/мл, p<0,05). В основной и контрольной группах разнонаправленной также была динамика содержания sRANKL и соотношения sRANKL/OPG. В сыворотке крови в основной группе содержание sRANKL в динамике гестационного процесса

повышалось, что способствовало усилению транскрипционной активности остеокластов, а в контрольной группе снижалось, что отражало ограничение потери костной ткани, связанной с беременностью.

У женщин контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами в ротовой жидкости в 1 и 2 триместрах беременности содержание ИЛ-1 $\beta$  было повышено с отсутствием различий в 3 триместре, а в десневой жидкости во все три триместра было ниже. В основной группе по сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости концентрация ИЛ-1 $\beta$  повышалась в 1 триместре в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре в 4,8 раза ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре в 9,1 раз ( $p < 0,05$ ). В десневой жидкости повышение концентрации изучаемого медиатора составило в 1 триместре 43,7% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре кратность повышения была 2,96 раза ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре 4,6 раз ( $p < 0,05$ ). Высокая продукция ИЛ-1 $\beta$  в полости рта при ХГП, усиливающаяся к 3 триместру, способствовала привлечению в слизистую оболочку циркулирующих Т-лимфоцитов и активации клеточных иммунных реакций (Słotwińska S.M. et al., 2012). При беременности активация клеточно-опосредованных адаптивных реакций при развитии инфекционного воспаления является нежелательной. В связи с этим, при ХГП легкой и средней степени тяжести более выраженное повышение ИЛ-1 $\beta$  в ротовой жидкости по сравнению с десневой, вероятно, происходило не за счет системных механизмов (лейкоцитов периферической крови), а за счет усиления продукции провоспалительного медиатора клетками эпителия слизистой оболочки полости рта.

ИЛ-6 отвечает за активацию гуморального иммунитета (Гайворонская Т.В. с соавт., 2014; Alessandri R. et al., 2013). Концентрация ИЛ-6 в ротовой и десневой жидкости у женщин контрольной группы последовательно возрастала по ходу гестационного периода. В десневой жидкости у женщин контрольной группы прирост ИЛ-6 во 2 и 3 триместрах по сравнению с предыдущими периодами наблюдения был более выраженным. В основной группе кратность повышения ИЛ-6 в ротовой и десневой жидкости в 1 и 2 триместрах была сходной. Следовательно, основным поставщиком ИЛ-6 являлись лейкоциты десневой жидкости. При ХГП легкой и средней степени тяжести в 3 триместре кратность повышения ИЛ-6 в ротовой жидкости превышала изменение концентрации медиатора в десневой жидкости. Таким образом, усиление деструктивных процессов в пародонте в 3 триместре беременности у женщин при ХГП, повышение проницаемости микрососудов для клеток крови, открывало дополнительные возможности для секреции ИЛ-6 и активации гуморального иммунитета.

ФНО- $\alpha$  пептид относится к цитокинам Th1–типа и способствует развитию Т-клеточного иммунного ответа (Колесникова Н.В., 2010а; Sharma A. et al., 2007). В связи с этим, его концентрация в крови при беременности ограничивается за счет многих механизмов. В контрольной группе уже в 1 триместре по сравнению со здоровыми донорами концентрация ФНО- $\alpha$  в ротовой и десневой жидкости была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ). Во 2 триместре беременности ФНО- $\alpha$  начинает секретироваться плацентой (Van Gool F. et al., 2009), что ведет в по-

вышению его системного уровня в крови, а следовательно и в биологических средах ротовой полости. В десневой жидкости во все сроки наблюдения концентрация ФНО- $\alpha$  была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем здоровых доноров. В десневой жидкости, напротив, в 3 триместре содержание ФНО- $\alpha$  снижалось на 47,1% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1 триместром и на 55,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению со 2 триместром. Таким образом, в биологических средах ротовой полости содержание провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  в динамике беременности снижалось с целью ограничения его цитотоксического действия.

В основной группе в ротовой жидкости концентрация ФНО- $\alpha$  по сравнению с контрольной группой повышалась в 1 триместре на 48% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре на 59% ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ). В десневой жидкости кратность повышения ФНО- $\alpha$  в 1 триместре составила 3,6 раза ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре 4,8 раза ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре 16,9 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, преимущественно повышение концентрации ФНО- $\alpha$  произошло в десневой жидкости и, вероятно, за счет усиленной продукции нейтрофилами. ФНО- $\alpha$  способствует активации Т-клеточного иммунного ответа, что нежелательно для организма беременных.

ИФН- $\gamma$  продуцируется Т-лимфоцитами с противовоспалительной направленностью. У женщин контрольной группы в ротовой жидкости содержание ИФН- $\gamma$  во все изучаемые триместры беременности не отличалось от аналогичного показателя у здоровых доноров. В десневой жидкости только в 1 триместре наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации ИФН- $\gamma$  у женщин контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами. Во 2 и 3 триместры различий между группами не наблюдалось. В основной группе в ротовой жидкости концентрация ИФН- $\gamma$  по сравнению с контрольной группой в течение всей беременности не различалась. В десневой жидкости в основной группе по сравнению с контрольной группой во 2 триместре изучаемый показатель снижался на 25% ( $p < 0,05$ ), в 3 триместре на 44% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, противовоспалительный потенциал ИФН- $\gamma$  у беременных при ХГП в биологических средах полости рта не реализован.

Сравнительный анализ показателей у пациенток при средней и легкой степени тяжести ХГП выявил сопоставимое повышение изучаемых провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , а также снижение уровня ИФН- $\gamma$  в ротовой и десневой жидкостях. При средней степени тяжести ХГП в отличие от легкой степени тяжести изучаемого заболевания провоспалительный цитокиновый потенциал в биологических средах полости рта повышался, а противовоспалительный – снижался.

Таким образом, у беременных контрольной группы продукция цитокинов Th1-типа (ИФН- $\gamma$  и ФНО  $\alpha$ ) в биологических жидкостях полости рта по ходу гестационного периода ограничивалась. В то время как цитокины, способствующие активации В-лимфоцитов (ИЛ-6), по содержанию повышались в биологических средах ротовой полости последовательно от 1 к 3 триместру. Активация Т-лимфоцитарной активности за счет продукции ИЛ 1 $\beta$  также ограничива-

лась. За активацию клеточно-опосредованных адаптивных реакций в десневой жидкости, прямо контактирующей с содержимым пародонтальных карманов, у беременных при ХГП отвечал возросший по уровню ФНО- $\alpha$ , а в ротовой жидкости, диффузно распределенной по полости рта, – ИЛ-1 $\beta$ .

Особенности секреции остеотропных и воспалительных медиаторов у беременных могут быть обусловлены изменением гомеостаза витамина D.

У беременных пациенток, страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести, на фоне дефицита витамина D содержание остеопротегерина в ротовой жидкости было достоверно ниже ( $79,4 \pm 3,5$  пг/мл против  $101,5 \pm 1,8$  пг/мл) на 22% ( $p < 0,001$ ), что можно рассматривать как механизм, обеспечивающий усиление остеорезорбции альвеолярных отростков челюстей (Цымбалов О.В., 2014). Содержание sRANKL в ротовой жидкости у пациенток на фоне дефицита витамина D характеризовалось отсутствием различий от аналогичного показателя при нормальном содержании витамина.

Дефицит витамина D может сказаться на антимикробном потенциале биологических сред ротовой полости. Для проверки данной гипотезы у беременных было изучено содержание кателицидина LL37 в смешанной слюне в зависимости от содержания витамина D в крови. В основной группе во 2 триместре беременности при нормальном содержании витамина D концентрация кателицидина LL37 составила  $33,4 \pm 1,5$  мкг/мл, а при дефиците витамина D повышалась до  $87,6 \pm 2,4$  мкг/мл. Очевидно, при формировании дефицита витамина D антимикробный потенциал полости рта снижался, что приводило к недостаточности врожденных защитных механизмов против пародонтопатогенных микробов. Дальнейшее состояние дефицита витамина D и развитие воспалительных заболеваний пародонта через прямой механизм стимуляции моноцитов и макрофагов продуктами жизнедеятельности бактерий сопровождалось усиленной секрецией антимикробного пептида кателицидина LL37 с мощным антибиотическим эффектом.

Для повышения клинико-диагностической значимости полученных результатов нами был разработан «Способ диагностики степени тяжести хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин» (Патент на изобретение № 2677655 Ru). Лечение пародонтита зависит от степени выраженности процесса и индивидуальных особенностей его течения. Дополнительное определение в ротовой жидкости остеопротегерина и кателицидина LL37, анализ содержания медиаторов в биологической среде позволил уточнить с помощью простого, доступного и неинвазивного лабораторного теста прогноз неблагоприятного течения ХГП и риск развития тяжелой степени поражения пародонта у беременных женщин. При реализации разработанного способа у беременной женщины во втором триместре беременности исследуют биологические жидкости: ротовую и десневую. В ротовой жидкости определяют содержание гликопротеина остеопротегерина (ОПГ) в пг/мл. В десневой жидкости определяют концентрацию иммунозащитного пептида кателицидина LL37 (К) в пг/мл. При одновременном выполнении условий  $99,7 \geq \text{ОПГ} > 93,3$  и  $16,0 \leq \text{К} < 19,1$  диагностируют ХГП легкой степени тяжести. При одновременном выполнении условий

$93,3 \geq \text{ОПГ} > 82,1$  и  $19,1 \leq K < 23,3$  диагностируют ХГП средней степени тяжести. При одновременном выполнении условий  $\text{ОПГ} \leq 82,1$  и  $K \geq 23,3$  – диагностируют ХГП тяжелой степени. Диагностические точки разделения были определены с помощью ROC анализа.

Второй разработанный «Способ диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин» (Патент на изобретение № 2680520 Ru) позволял диагностировать ХГП во 2 триместре беременности только на основании определения в десневой жидкости кателицидина LL37 (К) в пг/мл. У беременной женщины во втором триместре беременности исследовали десневую жидкость, в которой определяли концентрацию иммунозащитного пептида. При выполнении условия  $K \geq 16,0$  пг/мл у пациентки с чувствительностью 79% и специфичностью 84% диагностировали ХГП. Для разработки способа диагностики ХГП были сформированы две группы: в основную группу вошли 31 беременная женщина без ХГП, а в контрольную группу 33 беременных женщины с подтвержденным диагнозом ХГП.

Третий разработанный «Способ оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин» (Патент на изобретение № 2678445 Ru) позволял дать оценку эффективности лечения ХГП во 2 триместре беременности на основании исследования у беременной женщины с ХГП легкой или средней степени тяжести ротовой и десневой жидкости до начала лечения, затем через 30 дней после начала лечения. В ротовой жидкости определяют содержание остеопротегерина ОПГ, пг/мл, до начала лечения –  $\text{ОПГ}_0$ , через 30 дней после начала лечения –  $\text{ОПГ}_{30}$ . В десневой жидкости определяют концентрацию Кателицидина LL37 (К), пг/мл, до начала лечения –  $K_0$ , через 30 дней после начала лечения –  $K_{30}$ . Вычисляют показатели  $\Pi_1$  и  $\Pi_2$  по формулам:  $\Pi_1 = \text{ОПГ}_{30} - \text{ОПГ}_0$ ,  $\Pi_2 = K_0 - K_{30}$ . При одновременном выполнении условий  $\Pi_1 \geq 3,2$  и  $\Pi_2 \geq 1,6$  лечение оценивают как эффективное.

При разработке способа оценки эффективности лечения ХГП были исследованы две группы пациенток: первая группа – 33 беременных с подтвержденным диагнозом ХГП легкой степени тяжести. Вторая группа – 30 беременных с подтвержденным диагнозом ХГП средней степени тяжести.

Согласно заявляемому способу в стоматологической клинике РостГМУ была проведена оценка эффективности лечения ХГП у 73 беременных женщин: 42 беременных с ХГП легкой степени тяжести и 31 беременная с ХГП средней степени тяжести, в возрасте от 19 до 36 лет, направленных женскими консультациями г. Ростов-на-Дону для проведения стоматологического обследования, диагностики и назначения адекватного лечения. У этих 73 женщин во II триместре беременности в ротовой жидкости определяли содержание остеопротегерина ОПГ, пг/мл, до начала лечения –  $\text{ОПГ}_0$  и через 30 дней после начала лечения –  $\text{ОПГ}_{30}$ , а в десневой жидкости определяли концентрацию Кателицидина LL37 (К), пг/мл, до начала лечения –  $K_0$ , через 30 дней после начала лечения –  $K_{30}$ . Вычисляли показатели  $\Pi_1$  и  $\Pi_2$  по формулам:  $\Pi_1 = \text{ОПГ}_{30} - \text{ОПГ}_0$  и  $\Pi_2 = K_0 - K_{30}$ .

У 42 женщин с ХГП легкой степени тяжести и у 28 женщин с ХГП средней степени тяжести значение  $P_1$  варьировалось от 3,2 и более, а значение  $P_2$  - от 1,6 и более – их лечение было оценено как эффективное. Достоверность оценки эффективности лечения ХГП легкой и средней степени тяжести у 70 беременных женщин была подтверждена положительной динамикой стоматологического статуса.

Предлагаемый способ позволяет с высокой степенью достоверности оценивать эффективность лечения ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных женщин.

Таким образом, у беременных пациенток на фоне ХГП оценка содержания воспалительных интерлейкинов в биологических жидкостях полости рта недостаточна без одновременного анализа остеотропных цитокинов и маркеров активности остеодеструкции. Такие цитокины как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , накапливаясь в ротовой и десневой жидкостях при ХГП, оказывают влияние не только на течение воспалительного процесса, но и на активность остеорезорбтивных процессов. Увеличение содержания ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в жидких средах полости рта при ХГП у беременных женщин относится к неблагоприятным факторам, поскольку способствует активации Т-клеточных иммунных реакций. Стимуляция гуморального иммунитета за счет накопления ИЛ-6 в ротовой и десневой жидкости у беременных пациенток на фоне ХГП физиологически значима, учитывая, что противовоспалительный потенциал ИФН- $\gamma$  у беременных женщин при ХГП в биологических средах полости рта не реализован. Среди остеотропных маркеров для беременных пациенток на фоне ХГП наибольшей диагностической ценностью обладали остеопротегерин, щелочная фосфатаза, ЛДГ в ротовой и десневой жидкостях, изменяющиеся по концентрации в зависимости от развития и тяжести ХГП. Одновременное изучение содержания цитокинов в жидких средах полости рта у беременных пациенток на фоне и при отсутствии ХГП позволило разделить компенсаторное и патогенетическое значение изменение цитокинового профиля полости рта.

## ВЫВОДЫ

1. В динамике гестационного периода степень тяжести ХГП достоверно увеличивается: в 1 триместре соотношение беременных с легкой и средней степенью тяжестью заболевания составила - 71,4% и 28,6% ( $p < 0,05$ ), во 2 триместре 46% и 54% ( $p > 0,05$ ), в 3 триместре 41,3% и 58,7% ( $p > 0,05$ ) соответственно.

2. У беременных пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению с беременными без стоматологической патологии усугубляется повышение активности ЛДГ и ЩФ в ротовой и десневой жидкости, что сопряжено с активацией остеодеструктивных процессов.

3. У беременных пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению с беременными без стоматологической патологии, начиная со 2 триместра, содержание ОПГ в ротовой жидкости и крови ниже на 11% ( $p < 0,05$ ) и 22% ( $p < 0,05$ ), а в 3 триместре на 38% ( $p < 0,05$ ) и 38% ( $p < 0,05$ ), соответственно. У пациенток основной группы содержание sRANKL в ротовой жидкости по

сравнению с контрольной группой выше по 2 триместре на 40% ( $p < 0,05$ ), а в 3 триместре на 70% ( $p < 0,05$ ), в сыворотке крови – на 19% ( $p < 0,05$ ) и 39% ( $p < 0,05$ ), соответственно. У беременных пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести изменение цитокиновой системы остеотропных медиаторов способствует активации остеодеструктивных процессов, в отличие от измененной цитокиновой системы у беременных пациенток без стоматологической патологии.

4. У беременных пациенток при ХГП легкой и средней степени тяжести по сравнению с беременными без стоматологической патологии в динамике гестационного периода происходит накопление цитокинов, способствующих развитию Т-клеточных иммунных реакций: ИЛ-1 $\beta$  преимущественно в ротовой жидкости, ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости, а также повышение концентрации ИЛ-6, стимулирующего иммунитет, одновременно в ротовой и десневой жидкости без выраженных изменений концентрации ИФН- $\gamma$ .

5. У беременных пациенток, страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести, на фоне дефицита витамина D содержание остеопротегерина в ротовой жидкости снижалось на 22% ( $p < 0,001$ ), что можно рассматривать как механизм, обеспечивающий усиление остеорезорбции альвеолярных отростков челюстей на фоне активации антимикробного потенциала ввиду повышения концентрации кателицидина LL37 в 2,6 раз ( $p < 0,001$ ).

6. Концентрация ОПГ в десневой жидкости и кателицидина LL37 в ротовой жидкости во 2 триместре гестационного периода является предиктором развития тяжелой степени поражения пародонта при ХГП.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Беременные с ХГП с целью определения прогноза заболеваниями нуждаются в определении в ротовой жидкости содержания остеопротегерина в пг/мл, а в десневой жидкости иммунозащитного пептида кателицидина LL37 в пг/мл.

2. Решение о высоком риске тяжелой степени поражения пародонта при ХГП у беременных пациенток рекомендуется принимать с учетом уровня концентрации остеопротегерина (ОПГ в пг/мл) в ротовой жидкости и кателицидина LL37 (К в пг/мл) в десневой жидкости: при  $99,7 \geq \text{ОПГ} > 93,3$  и  $16,0 \leq \text{К} < 19,1$  диагностируют ХГП легкой степени тяжести; при  $93,3 \geq \text{ОПГ} > 82,1$  и  $19,1 \leq \text{К} < 23,3$  - ХГП средней степени тяжести; при  $\text{ОПГ} \leq 82,1$  и  $\text{К} \geq 23,3$  диагностируют ХГП тяжелой степени.

3. При беременности у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести риск прогрессирования остеодеструктивных процессов следует снижать за счет противовоспалительных мероприятий.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с дальнейшим изучением остеоиммунологических аспектов, объясняющих прогрессивное нарастание деструктивного компонента ХГП при беременности. Система остеотропных ме-

диаторов состоит из большого числа элементов, где остеопротегерин и RANKL занимают центральную, но не единственную роль. Кроме того, перспективным является также патогенетическое обоснование лечебной тактики, направленной на ограничение остеорезорбции при ХГП.

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

1. Исторические особенности применения методов статистики в стоматологии на примере прогнозирования риска осложнений стоматологических заболеваний при беременности / В.А. Проходная, **Е.Х. Чибичян**, А.С. Ломова, С.О. Сурменева // Материалы VIII Всероссийской конференции «История зубопротезирования и стоматологии» (с международным участием). 11 декабря 2014 г. – М.: МГМСУ, 2014. – С. 75-77.

2. Особенности врожденного иммунитета ротовой полости при сочетанном поражении эндодонта и пародонта / П.В. Мороз, В.А. Проходная, **Е.Х. Чибичян** [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии: сб. мат-лов XIV Всероссийской науч.-практ. конф. 15-17 октября 2015 г. – Ростов-н/Д, 2015. – С. 46-49.

**\*3. Современные особенности динамики распространенности и течения кариеса зубов среди беременных женщин, повышение эффективности профилактических мероприятий / В.А. Проходная, Т.В. Гайворонская, Е.Х. Чибичян [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т.19. – №2. – С. 30-33.**

**\*4. Особенности системных иммунных реакций у беременных женщин с хроническим пародонтитом / В.А. Проходная, Т.В. Гайворонская, Е.Х. Чибичян [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т.16. – №3. – С. 264-268.**

**\*5. Клинико-диагностическая значимость лактоферрина и С-реактивного белка в ротовой жидкости при различных стоматологических заболеваниях у беременных женщин / А.С. Ломова, В.А. Проходная, Е.Х. Чибичян, В.А. Пшеничный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4 (159). – С. 76-78.**

6. Проходная, В.А. Зависимость течения заболеваний пародонта беременных женщин от особенностей клеточного звена / В.А. Проходная, **Е.Х. Чибичян** // Актуальные вопросы стоматологии: сб. мат-лов XV Всероссийской научн.-практ. конф. 13-14 октября 2016 г. – Ростов-н/Д, 2016. – С. 46-49

**\*7. Сурменева, С.О. Особенности антимикробного иммунитета полости рта у беременных женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в течение гестационного периода / С.О. Сурменева, Н.В. Лапина, Е.Х. Чибичян // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 3. – С. 30-33.**

**\*8. Чибичян, Е.Х. Особенности цитокинового профиля ротовой жидкости у беременных женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в течение гестационного периода / Е.Х. Чибичян, В.А. Проходная // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 6. – С. 34-37.**

**\*9. Пародонтологический статус и особенности местного цитокинового звена иммунитета у беременных женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в динамике гестационного периода / С.Ю. Максюков, В.А. Проходная, Е.Х. Чибичян, В.А. Пшеничный // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – № 1. – С. 29-33.**

**\*10. Цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости у беременных женщин / В.А. Проходная, С.О. Сурменева, Е.Х. Чибичян, А.Ю. Косых // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – № 4. – С. 194-197.**

**\*11. Динамика маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости у беременных женщин в течение гестационного периода / В.А. Проходная, И.М. Быков, Е.Х. Чибичян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 3. – С. 89-93.**

12. **Чибичян, Е.Х. Особенности цитокинового профиля биологических сред ротовой и десневой жидкостей в течение беременности / Е.Х. Чибичян, В.А. Проходная // 4-я итоговая**

научная сессия молодых учёных РостГМУ: сборник материалов. 1 июня 2017 г., – Ростов н/Д, 2017. – С. 17-19.

**\*13. Особенности стероидной регуляции врожденных защитных факторов и остеотропных медиаторов ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта / В.А. Проходная, С.О. Сурменова, Е.Х. Чибичян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 1. – С. 117-122.**

**\*14. Диагностическая значимость белков острой фазы воспаления в ротовой жидкости у беременных женщин при стоматологических заболеваниях / Е.Х. Чибичян, С.О. Сурменова, А.С. Ломова, Я.В. Болоцких // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 1. – С. 133-138.**

**\*15. Изменение врожденных защитных иммунных механизмов полости рта у беременных женщин в динамике гестационного периода / В.А. Проходная, И.М. Быков, Е.Х. Чибичян [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 1-1. – С. 70-73.**

16. Методические подходы к сбору и исследованию биологических жидкостей ротовой полости в рамках преподавания пропедевтики стоматологических болезней / В.А. Проходная, Е.Х. Чибичян, А.С. Ломова, А.Ю. Косых // Главный врач Юга России. – 2018. – № 1 (59). – С. 43-46.

17. **Чибичян, Е.Х.** Диагностическая информативность остеопротегерина ротовой жидкости как маркера остеодеструкции зубных альвеол / Е.Х. Чибичян, К.В. Миронычева, Е.С. Максюкова // 72-я Итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета: сборник материалов. 11 апреля 2018 г. – Ростов н/Д, 2018. – С. 66-67.

18. **Чибичян, Е.Х.** Остеопротегерин и щелочная фосфатаза индикаторы костного метаболизма в альвеолярных отростках челюстей / Е.Х. Чибичян, С.О. Сурменова, В.А. Проходная // 5-я итоговая научная сессия молодых учёных РостГМУ: сборник материалов, 11 апреля 2018 г. – Ростов н/Д, 2018. – С. 66-67.

19. Сурменова, С.О. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у беременных с хроническим генерализованным пародонтитом / С.О. Сурменова, Е.Х. Чибичян, В.А. Проходная // 5-я итоговая научная сессия молодых учёных РостГМУ: сборник материалов, 11 апреля 2018 г. – Ростов н/Д, 2018. – С. 119-121.

**\*20. Чибичян, Е.Х.** Особенности пародонтологического статуса и изменение остеотропных медиаторов в ротовой жидкости у беременных женщин при дефиците витамина D / Е.Х. Чибичян // Российская стоматология. – 2018. – Т.11. – №4. – С. 33-36.

**\*21. Пат. №2677655** Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ диагностики степени тяжести хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин / Проходная В.А., Чибичян Е.Х., Алексеева Н.С. ; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2018122557; заявл. 19.06.2018; опубл. 18.01.2019; Бюл. № 2. – 2 с.

**\*22. Пат. №2678445** Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ оценки эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин / Проходная В.А., Чибичян Е.Х., Воловик В.Г. ; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2018128424; заявл. 02.08.2018; опубл. 29.01.2019; Бюл. № 4. – 2 с.

**\*23. Пат. №2680520** Российская Федерация, МПК G01N 33/40. Способ диагностики хронического генерализованного пародонтита у беременных женщин / Проходная В.А., Чибичян Е.Х., Сурменова С.О., Ломова А.С., Пшеничный В.А. ; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2018114628; заявл. 19.04.2018; опубл. 22.02.2019; Бюл. № 6. – 1 с.

\* – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ - аспартатаминотрансфераза  
ДЖ – десневая жидкость  
ЖДБ – жидкость десневой борозды  
ИГ – индекс гигиены  
ИЛ - интерлейкины  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИФН - интерферон  
ЛДГ - лактатдегидрогеназа  
ЛПС - липополисахариды  
ОПГ - остеопротегерин  
ПИ – пародонтальный индекс  
РМА – папиллярно-маргинальный индекс  
ФНО- $\alpha$  - фактор некроза опухоли- $\alpha$   
ХГП – хронический генерализованный пародонтит  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
RANKL - лиганды рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B  
sRANKL – растворимый лиганд активатора фактора нуклеации каппа B