

Картышева Екатерина Владимировна

**Особенности клинико-лабораторных показателей и гендерные отличия
хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим
синдромом**

14.01.14 – «Стоматология»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Петрухина Наталия Борисовна

доктор медицинских наук, профессор

Ших Евгения Валерьевна

Официальные оппоненты:

Даурова Фатима Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт, кафедра терапевтической стоматологии, заведующая кафедрой

Амхадова Малкан Абдрашидовна – доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра хирургической стоматологии и имплантологии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.14 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая д.8., стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар дом 37/1 и на сайте www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Дикопова Наталья Жоржевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Согласно масштабным эпидемиологическим исследованиям на долю хронического пародонтита приходится наибольший процент представленности среди всех заболеваний пародонта у лиц старше 35 лет (Грудянов А.И. с соавт., 2015, Янушевич О.О. с соавт., 2015).

Не менее серьезной проблемой является метаболический синдром, который по заключению экспертов ВОЗ, является «пандемией XXI века». Эта патология включает в себя кластер факторов: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия с высоким содержанием триглицеридов и низкой концентрацией липопротеинов высокой плотности. Исследования последних лет выявили положительную связь между заболеваниями пародонта и метаболическим синдромом, однако причинно-следственные механизмы изучены недостаточно (Dietrich T. et al., 2013; Ertugrul A. et al., 2013; Gurav A.N., 2014; Hajishengallis G., 2015; Kumar P.S., 2017).

При изучении работ по эпидемиологии заболеваний пародонта встречаются данные, указывающие на более высокий уровень заболеваемости мужчин, чем женщин (Jaramillo A. et al., 2017; Grover V. et al., 2016; Furuta M. et al., 2013). Однако встречаются более ранние сообщения, показывающие, что у женщин развивается более тяжелый пародонтит, чем у мужчин (Farina R., 2013; Kaur J.A. et al., 2014). Такое расхождение мнений может быть связано с тем, что на развитие заболевания оказывают влияние, в том числе, многочисленные факторы окружающей среды, включая стрессы, курение, употребление алкоголя, личная гигиена и т. д., а некоторые из них тесно связаны с гендерным поведением (Зорина О.А., 2016; Mirhafez S.R. et al., 2015; Landskron G. et al., 2014; Rutter M.K. et al., 2017).

Патогенез пародонтита включает сложный иммунный/воспалительный каскад, который инициируется бактериями биоплёнки, а восприимчивость или вероятность развития заболевания определяется реакцией организма человека, в

частности, величиной воспалительного ответа и дифференциальной активацией иммунных путей (Sekici A., 2014).

Перспективным направлением является изучение уровня биохимических маркеров, участвующих в жировом обмене и системных воспалительных процессах ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 (Kaur J., 2014), однако до настоящего времени исследований, посвященных анализу гендерных различий этих показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с МС, не проводилось.

Степень разработанности темы исследования

В исследованиях зарубежных авторов доказано, что связь между хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом может быть двунаправленной: маркеры воспаления в различных компонентах метаболического синдрома могут регулировать воспалительный процесс пародонта, а стойкое воспаление пародонта может ухудшать воспалительные компоненты метаболического синдрома (Nishimura S. et al., 2014; Hillenbrand A. et al., 2012). Разрушение тканей при пародонтите характеризуется образованием многочисленных аномальных адипоцитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, лептин и адипонектин, которые играют важную роль в резорбции костной ткани и пародонтального комплекса в целом (Oh H. et al., 2015)

Следует отметить, что пол человека оказывает значительное влияние на иммунную систему, ответственную за защиту от инфекций и болезней и подтверждают гендерные отличия иммунных реакций, особенно при заболеваниях пародонта (Grover V et al., 2016).

Однако, взаимовлияние гендерных, возрастных и метаболических различий редко учитываются в клинической практике, что может являться причиной низкой эффективности профилактики и лечения хронического генерализованного пародонтита.

Цель исследования

Выявление различий клинико-лабораторных показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от пола, возраста и

метаболического статуса для прогнозирования течения воспалительно-деструктивных изменений в пародонте.

Задачи исследования

1. Изучить состояние тканей пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом в зависимости от пола и возраста пациента.
2. Определить особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома.
3. Оценить концентрацию биологических медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- α) в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом в зависимости от пола и возраста.
4. Провести оценку риска развития тяжелой степени хронического генерализованного пародонтита на фоне метаболического синдрома в зависимости от гендерных, возрастных и метаболических характеристик, результатов иммунологического исследования содержимого пародонтального кармана.
5. Разработать рекомендации комплексного обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом с учетом гендерных, возрастных характеристик и клинико-лабораторных показателей.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ содержания биологических медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α) в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом в зависимости от пола и возраста, что позволило установить преимущественные изменения содержания ФНО- α .

Впервые научно обоснована необходимость определения концентрации ФНО- α в содержимом пародонтального кармана в качестве диагностического и

прогностического критерия у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом в зависимости от гендерных особенностей.

Впервые влияние пола, возраста и метаболического статуса на тяжесть течения хронического генерализованного пародонтита изучено как по отдельности, так и в комплексе с помощью многофакторного дисперсионного анализа, что позволило оценить как независимое, так и совместное воздействие факторов риска на прогноз течения хронического генерализованного пародонтита.

Впервые даны рекомендации для врачей по использованию многокомпонентного диагностического подхода с учетом гендерных, возрастных, метаболических и иммунологических факторов при разработке диагностического маршрута пациентов с заболеваниями пародонта, ассоциированных с метаболическим синдромом.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что возраст, пол и метаболический профиль являются зависимыми друг от друга предикторами прогноза тяжелого течения ХГП и наибольшую информативность проявляют при многофакторном анализе влияния. Добавочную уточняющую роль для оценки риска развития тяжелой степени ХГП имеет величина концентрации ФНО- α в содержимом ПК.

Выявлено, что пол не имеет самостоятельного значения как фактор риска развития тяжелой степени ХГП на фоне МС и требует для оценки влияния на пародонтологический статус совместного учета возрастного периода.

Определена значимость показателей концентрации биологических медиаторов воспаления в содержимом ПК в качестве диагностических и прогностических критериев при обследовании пациентов с ХГП и МС в зависимости от пола и возраста.

Разработан двухэтапный алгоритм комплексного обследования пациентов с ХГП, имеющих полиморбидный статус с учетом пола, возраста, степени ожирения, концентрации ФНО- α в содержимом ПК.

Для прогноза развития тяжелой степени ХГП наиболее высокий относительный риск выявлен для факторов: мужской пол, возрастной диапазон 55-65 лет, наличие метаболического синдрома и 3 степени ожирения, выраженное повышение с кратностью в 7-10 раз ФНО- α в содержимом ПК.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Использованы клинические, рентгенологические, иммунологические и статистические методы исследования. Объектом исследования были пациенты с ХГП и МС обоих полов в возрасте от 35 до 65 лет.

Средний возраст составил для мужчин $49,5 \pm 9,9$ лет, для женщин – $52,9 \pm 7,5$ лет. Предмет исследования – изучение биологических медиаторов воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α) в содержимом ПК у пациентов с ХГП и МС в зависимости от пола и возраста.

Для статистического анализа применяли точный критерий Фишера для небольших выборок при оценке различия долей, U критерий Манна–Уитни, t критерий Стьюдента, метод ранговой корреляции Спирмана, метод кросс-табуляции, одно- и многофакторный дисперсионный метод, ROC-анализ, метод логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных ХГП на фоне МС тяжелая степень деструкции пародонта чаще встречается среди мужчин возраста 44-65 лет (23%).

2. Среди провоспалительных медиаторов наиболее выраженные различия концентрации в содержимом ПК, сопряженные с полом, возрастом и тяжестью ХГП, установлены для ФНО- α .

3. Нарастание степени тяжести хронического генерализованного пародонтита на фоне метаболического синдрома сопряжено со степенью ожирения, полом с учетом возраста (мужчины в возрасте 55-65 лет), 7-10-кратным увеличением концентрации ФНО- α в содержимом пародонтальных карманов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством пациентов группы исследования (537 человек), использованием современных методов обследования пациентов (клинических, рентгенологических, лабораторных, функциональных, иммунологических), методов статистической обработки данных, адекватных поставленным задачам. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось их письменным согласием.

Результаты исследования доложены на научно-практических конференциях: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новое в этиологии и патогенезе и совершенствовании способов профилактики и лечения стоматологических заболеваний» (Тверь, 17-18 ноября 2016).

Апробация диссертационной работы состоялась «31» октября 2018 г. на совместном заседании сотрудников кафедры стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), отделения терапевтической стоматологии, отделения эндодонтии и кариесологии, отделения профилактики стоматологических заболеваний ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и внедрены в клиническую практику отделения терапевтической стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России.

Личный вклад автора в выполнение работы

Автором лично проведен подробный анализ современных литературных данных по теме исследования, определена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, разработан алгоритм отбора пациентов для участия в исследовании. Автор самостоятельно проводила стоматологическое обследование пациентов, принимавших участие в

исследовании, анализ амбулаторных карт, результатов ортопантомографии, данных лабораторных и функциональных обследований. Лично автором была проведена статистическая обработка результатов исследования с применением параметрических и непараметрических методов, их систематизация, интерпретация и анализ, подготовка материалов диссертации, публикации научных материалов и докладов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру и формуле паспорта научной специальности 14.01.14 – стоматология; области исследований согласно пунктам 2, 6; отрасли наук: медицинские науки.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 6 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для защиты по специальности «Стоматология».

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, включая обсуждение результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 223 источника, из них 39 отечественных и 184 зарубежных авторов. Диссертационная работа содержит 29 таблиц и иллюстрирована 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клиническое исследование проводили на базе кафедры стоматологии Института стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и в отделении терапевтической стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России.

В клиническом исследовании принимали участие 537 пациентов с ХГП различной степени тяжести и метаболическим синдромом в возрасте от 35 до 65

лет. Средний возраст пациентов составил $52,9 \pm 7,5$ лет. В исследовании приняли участие 243 женщины (45,25%) и 294 мужчины (54,75%). Кроме деления по половому признаку пациенты были ранжированы по возрасту согласно рекомендациям ВОЗ: 1 группа – пациенты 35-44 лет, 2 группа 45-54 года, 3 группа – пациенты в возрасте от 55-65 лет.

В 1-ую возрастную группу вошел 131 человек (24,4% от общего количества обследованных), из них 74 мужчины и 57 женщины. Во 2-ую группу вошли 204 человека (37,98%), 115 мужчин и 89 женщин; в 3-ую – 202 человека (37,6%), 107 мужчин и 95 женщин.

Диагноз «хронический генерализованный пародонтит» устанавливали на основании совокупности жалоб и клинических признаков, таких как кровоточивость десны, неприятный запах изо рта, подвижность зубов, и др., данных анамнеза и рентгенологического обследования. Диагноз МС устанавливали, опираясь на рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов России (ВНОК, 2009), при наличии у пациента основного и не менее двух дополнительных критериев, входящих в «метаболический синдром».

Для достижения цели и выполнения задач работы всем лицам, включенным в исследование, было проведено клиническое стоматологическое обследование, рентгенологическое исследование (ортопантомография), антропометрическое исследование, иммунологическое исследование в содержимом ПК концентрации биологических медиаторов воспаления (цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α) (Таблица 1).

Стоматологическое обследование проводили по общепринятой схеме, которая включала сбор анамнеза, жалоб, внешний осмотр, осмотр и инструментальное обследование полости рта, индексную оценку тканей пародонта. Уровень гигиены рта определяли по индексу Силнесса – Лoe (Silness J., Loe H., 1962), степень кровоточивости - по индексу Мюллемана (Mühlemann, 1971) в модификации Коуэлл (Cowell I., 1975).

Таблица 1 - Общее количество проведенных исследований

№п/п	Метод исследования	Количество исследований	Материал исследований
1.	Анкетирование	537 с ХГП и МС	537 анкеты
2.	Клиническое стоматологическое обследование по стандартной схеме с определением индексов гигиены Silness–Loe, степени кровоточивости десны по Muhlemann–Cowell, подвижности зубов по шкале Miller–Fleszar, глубины ПК	537 с ХГП и МС	537 исследований
3.	Рентгенологическое исследование: цифровая ортопантомография на аппарате Orthophos XG 5 («Sirona», Германия)	537 с ХГП и МС	537 ортопан-томограмм
4.	Антропометрия (ОТ, ОБ, ИМТ)	537 с ХГП и МС	537 измерений
5.	Биоимпедансный анализ	537 с ХГП и МС	537 измерений
6.	Мониторирование АД	537 с ХГП и МС	537 измерений
7.	Иммунологическое содержимого ПК/ротовая жидкость Исследование медиаторов воспаления цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α)	537 с ХГП и МС	2148 исследований

У всех пациентов на этапе предварительного отбора оценивали общее состояние здоровья для выявления метаболического синдрома. Общеклиническое обследование проводили в амбулаторно-поликлинических условиях. Для уточнения компонентов МС пациентов направляли к врачу-терапевту, эндокринологу, кардиологу, а по показаниям - и к другим специалистам.

Для оценки степени ожирения проводили антропометрическое исследование с определением индекса массы тела и биоимпедансный анализ состава тела.

В качестве биоматериала для иммунологических исследований местного цитокинового профиля полости рта использовали содержимое пародонтальных карманов у пациентов с ХГП и МС.

Для получения содержимого из пародонтальных карманов у пациентов с ХГП и МС использовали стерильные, стандартные по размеру полоски

фильтровальной бумаги, которые вводили в пародонтальный карман на 30 с, затем помещали в пробирку эппендорф со стерильным физиологическим раствором (1 мл) на 40 мин. Спустя указанное время, с помощью пинцета полоски бумаги вынимали, содержимое эппендорфа анализировали, определяя концентрацию цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- α) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем фирмы BIOSOURCE (Europe S.A.).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Оценку чувствительности, специфичности и прогностической значимости выявления каждого признака для тяжелого течения ХГП проводили на основании составленной матрицы решения (Таблица 2) и соответствующих формул.

Таблица 2 - Макет матрицы решения для определения диагностической чувствительности и специфичности

<i>Признак</i>	<i>Осложнение</i>	
	<i>Присутствует</i>	<i>Отсутствует</i>
<i>Есть</i>	a	b
<i>Нет</i>	c	d

Диагностическая чувствительность (sensitivity) – это вероятность развития осложнения при выявлении признака. Определяли по формуле: $Se = a / (a + c) * 100\%$.

Диагностическая специфичность (specificity) – это вероятность отсутствия признака у пациентов с осложнением. Определяли по формуле $Sp = d / (b + d) * 100\%$.

Прогностическая модель была построена с помощью логистической регрессии, благодаря которой производят анализ взаимосвязи между несколькими независимыми предикторами. С ее помощью оценивают вероятность того, что событие наступит для конкретного испытуемого. Этапы построения прогностической модели включали создание статистической матрицы. Мужской пол больных условно обозначали как 1, женский пол – 0. По такому же принципу ранжировали возрастные периоды и степени ожирения. Высокое значение критерий χ^2 Пирсона и его доверительная вероятность свидетельствовали о статистической значимости модели.

Далее, исходя из значений чувствительности и специфичности, осуществлено построение характеристической кривой (ROC-кривая или Receiver Operator Characteristic curve). ROC-кривая показывает зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных положительных случаев. Чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Ключевым моментом ROC анализа является нахождение дифференциальной точки разделения (cut-off). Порог отсечения нужен для того, чтобы применять модель на практике: относить новые примеры к одному из двух классов в зависимости от соотношения величины показателя с точкой cut-off. Порог отсечения соответствует максимальной диагностической чувствительности и специфичности метода.

Далее с помощью анализа ROC – кривых проводили оценку диагностической эффективности модели путем определения площади под ROC – кривой (AUC или Area Under Curve), рассчитываемой методом трапеций. Чем больше значение AUC, тем «лучше» способность диагностического теста распознавать наличие и отсутствие болезни.

В зависимости от величины AUC оценивали способность модели распознавать наличие или отсутствие определенного состояния (Таблица 3).

Таблица 3 - Интерпретация величины AUC

<i>Интервал AUC</i>	<i>Способность диагностического теста распознавать наличие или отсутствие состояния</i>
1,0 – 0,9	Отличная
0,8 – 0,9	Хорошая
0,7 – 0,8	Удовлетворительная
0,6 – 0,7	Посредственная
0,5 – 0,6	Неудовлетворительная
< 0,5	Абсурдная («вредная»)

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Анализ гендерного состава пациентов в исследуемых возрастных категориях, в зависимости от тяжести ХГП, выявил преобладание мужчин среди пациентов со средней и тяжелой степенью во 2-ой и 3-ей возрастных группах (от 45 до 54 лет; от 55 до 65 лет). Имело место так же преобладание мужчин с тяжелой степенью в возрастной группе от 35 до 44 лет.

В 1-ой возрастной группе (от 35 до 44 лет) среди пациентов с тяжелой степенью ХГП мужчины составили 7,3%, в то время как женщины – 4,5%. Во 2-ой возрастной группе (от 45 до 54 лет) среди пациентов со средней степенью ХГП мужчины составили 8,4% (женщины 6,4%), в группе пациентов с тяжелой степенью, мужчины составили -11,35% и женщины -8,4%. В 3-ей возрастной группе (от 55 до 65 лет), среди пациентов со средней степенью мужчины составили 6,4%, тогда как у женщин ХГП средней степени был диагностирован лишь в 5,8%, в группе пациентов с тяжелой степенью соответственно 11,7% и 10,98%. Наиболее выраженные гендерные различия у пациентов со средней и тяжелой степенью ХГП выявлены во 2-ой возрастной группе (от 45 до 54 лет).

Сопряжение возрастного фактора и степени тяжести ХГП было связано тесно и не требовало учета никаких других предикторов (Таблица 4).

Таблица 4 - Характеристики сопряжения степени тяжести ХГП и возраста пациентов

<i>Диагноз</i>	<i>Возраст, года</i>			<i>Всего</i>
	<i>35-44</i>	<i>45-54</i>	<i>55-65</i>	
<i>ХГП легкой степени</i>	20	19	15	54
<i>ХГП средней степени</i>	48	79	65	192
<i>ХГП тяжелой степени</i>	63	106	122	291
Критерий χ^2 , p	$\chi^2=8,82$, p=0,045			
Критерий χ^2 с непараметрической поправкой, p	$\chi^2=8,46$, p=0,042			
Коэффициент Спирмана, p	r=0,21 p=0,009			
Критерий Крамера	0,19			

Высокие значения статистических критериев позволили сформировать заключение о том, что с повышением возраста степень тяжести ХГП усиливается.

Возраст играл определяющую и статистически значимую роль в развитии ХГП тяжелой степени (Таблица 5). Сила сопряжения и статистическая значимость ассоциации двух изучаемых признаков повышались.

Таблица 5 - Характеристики предикторной роли возраста пациентов на развитие ХГП тяжелой степени

Возраст, года	ХГП тяжелой степени		Всего
	<i>Есть</i>	<i>Нет</i>	
35-44	63	68	131
45-54	106	98	204
55-65	122	80	202
Критерий χ^2 , p	$\chi^2=5,8$, p=0,041		
Критерий χ^2 с непараметрической поправкой, p	$\chi^2=5,5$, p=0,058		
Коэффициент Спирмана, p	r=0,35 p=0,002		
Критерий Крамера	0,33		

На следующем этапе было изучено, влияет ли возраст с поправкой на пол на тяжесть воспалительно-деструктивного поражения пародонта (Таблица 6).

Таблица 6 - Характеристики сопряжения степени тяжести ХГП пациентов и возраста с поправкой на пол

Диагноз	Возраст, года						Всего
	35-44		45-54		55-65		
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	
ХГП легкой степени	10	10	9	10	9	6	54
ХГП средней степени	25	23	45	34	34	31	192
ХГП тяжелой степени	39	24	61	45	63	59	291
Критерий χ^2 , р	$\chi^2=11,3$, p=0,033						
Критерий χ^2 с непараметрической поправкой, р	$\chi^2=11,0$, p=0,035						
Коэффициент Спирмана, р	r=0,21 p=0,02						
Критерий Крамера	0,17						

Учет возраста и пола позволил установить, что степень тяжести ХГП выше у мужчин второй и третьей возрастной группы. У женщин только после 55 лет повышался риск неблагоприятного течения ХГП.

Результаты дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA влияния факторов риска на тяжесть поражения пародонта при ХГП позволили установить, что ожирение имело наибольшую значимость для развития тяжелой степени поражения пародонта. Критерий Фишера F для ожирения 59,73 ($p < 0,001$) имел наибольшее значение (Таблица 7). Возраст как отдельный фактор риска находился на втором месте по влиянию на тяжесть ХГП ($F=4,06$, $p=0,018$). Пол приобретал значимость для утяжеления ХГП только с коррекцией на возраст ($F=3,2$, $p=0,043$) либо с учетом наличия ожирения ($F=23,0$, $p < 0,001$). Возраст и ожирение усиливали свое влияние на развитие тяжелой степени поражения пародонта при ХГП ($F=18,5$, $p < 0,001$). Влияние пола, скорректированного одновременно на возраст и ожирение, было несколько выше по сравнению с наличием возрастной поправки и ожирения. ($F=28,56$ $p < 0,001$).

Таблица 7 - Результаты дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA влияния факторов риска на тяжесть поражения пародонта при ХГП

Фактор	F	p
Пол	0,84	0,36
Возраст	4,06	0,018
Ожирение	59,73	<0,001
Пол*Возраст	3,2	0,043
Пол*Ожирение	23,0	<0,001
Возраст*Ожирение	18,5	<0,001
Пол*Возраст*Ожирение	28,56	<0,001

Изучение стоматологического статуса показало, что у большинства обследованных пациентов гигиена рта была неудовлетворительной. В целом по группе при ХГП и МС без учета пола средние значения индекса гигиены Silness–Löe составляли $2,27 \pm 0,21$. По результатам индексной оценки по Mühlemann–Cowell признаки воспаления тканей пародонта в виде кровоточивости различной степени выраженности имелись у всех обследованных пациентов. Среднее значение индекса кровоточивости у всех пациентов с ХГП и МС составляло

2,42±0,15. У мужчин эти значения составляли – 2,38±0,06, а у женщин средние значения индекса кровоточивости были ниже и соответствовали 2,19±0,11, различия между группами мужчин и женщин были статистически достоверными (p<0,05).

При исследовании иммунологического состава ПК, была установлена тенденция к увеличению концентрации исследуемых цитокинов во всех возрастных группах в зависимости от степени тяжести ХГП (Таблица 8).

Таблица 8 - Зависимость содержания цитокинов в содержимом ПК у пациентов с ХГП различной степени тяжести и МС от возраста.

Показатель	35-44 лет	45-54 лет	55-65 лет	По всей группе
ЛЕГКАЯ СТЕПЕНЬ ХГП				
ФНО-α (пг/мл)	581,2±20,11	624,1±22,1	662,06±24,2	622,5±24,2
ИЛ-1β (пг/мл)	176,5±28,5	160,2±33,4	125,5±35,3	147,4±33,6
ИЛ-4(пг/мл)	19,9±2,3	16,8±2,05	16,5±1,8	17,9±2,1
ИЛ-6(пг/мл)	2,5±0,17	2,3±0,2	2,3±0,2	2,45±0,3
СРЕДНЯЯ СТЕПЕНЬ ХГП				
ФНО-α (пг/мл)	660,97±33,3	623,43±22,8	695,6±21,3	642,3±28,7
ИЛ-1β (пг/мл)	180,9±32,3	163,8±31,3	133,1±35,09	160,3±34,6
ИЛ-4(пг/мл)	22,9±2,1	19,3±1,8	18,4±2,1	20,2±2,07
ИЛ-6(пг/мл)	2,9±0,2	2,6±0,3	2,6±0,3	2,75±0,3
ТЯЖЕЛАЯ СТЕПЕНЬ ХГП				
ФНО-α (пг/мл)	895,08±	1025,8±36,1	1288,05±33,6	1069,9±34,1*
ИЛ-1β (пг/мл)	181,3±33,9	166,5±31,7	131,9±27,8	160,5±30,7
ИЛ-4(пг/мл)	24,8±2,3	20,2±1,9	19,7±1,9	21,6±2,2
ИЛ-6(пг/мл)	3,2±0,2	2,9±0,3	2,8±0,2	2,96±0,24*

Примечание: * - достоверные различия по группам, p<0,05

Уровень повышения в содержимом ПК ФНО-α и ИЛ-6 коррелировал со степенью тяжести ХГП у пациентов на фоне МС: более высокие значения цитокинов соответствовали более тяжелому поражению пародонта. Для этих цитокинов определялась четкая гендерная зависимость: при всех степенях тяжести и во всех возрастных группах у женщин отмечались более высокие уровни ФНО-α и ИЛ-6 по сравнению с мужчинами. Уровень ФНО-α также коррелировал с возрастом обследованных пациентов (Рисунок 1). Данное

обстоятельство может быть причиной дополнительного риска тяжелого воспалительно-деструктивного поражения при ХГП.

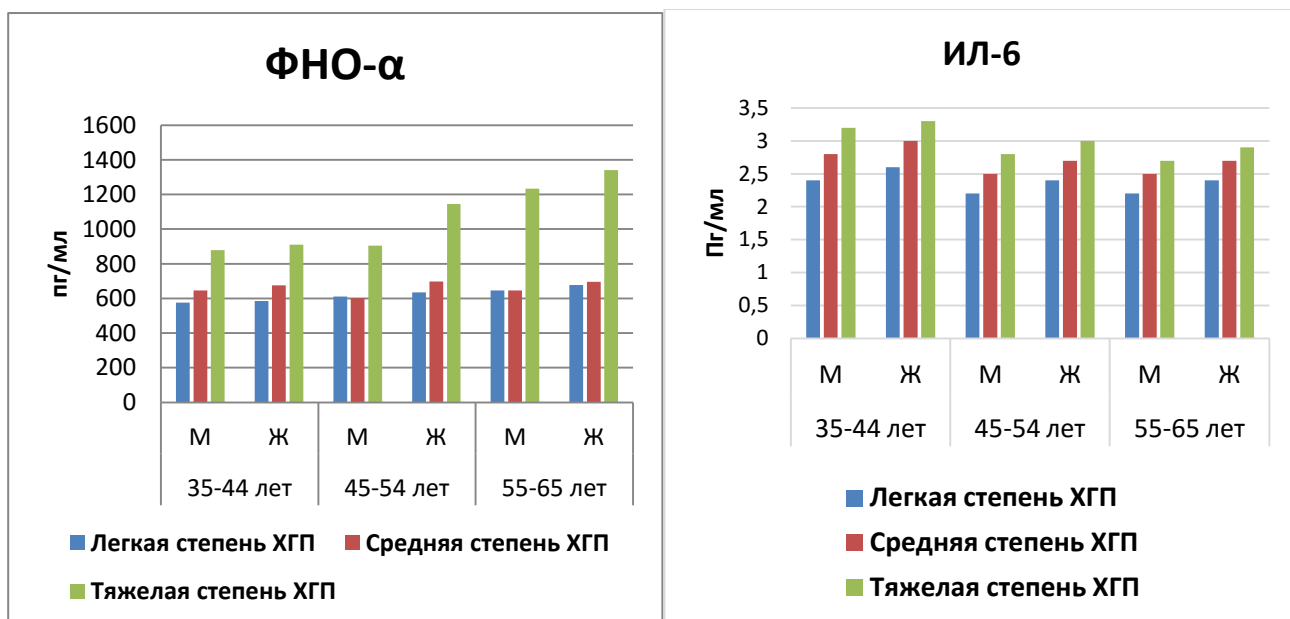


Рисунок 1 - Зависимость уровня ФНО-α и ИЛ-6 в содержимом ПК от тяжести течения ХГП в анализируемых группах с учетом возраста и пола.

Для оценки добавочного риска усугубления воспалительно-деструктивного поражения при ХГП в зависимости от местного цитокинового профиля, была разработана модель, которая имела математическое выражение:

$$W = -3,2 + 1,2 \cdot \log_{10}(Y),$$

где **W** – добавочный риск утяжеления воспалительно-деструктивного поражения пародонта при ХГП в зависимости от цитокинового профиля полости рта,

Y – концентрация ФНО-α в содержимом ПК в пг/мл.

Графическая иллюстрация зависимости риска развития тяжелого поражения пародонта при ХГП от концентрации ФНО-α в содержимом ПК представлена на рисунке: с повышением концентрации ФНО риск ХГП тяжелой степени возрастает. Для каждого больного в исследовательской группе был рассчитан добавочный риск **W** развития тяжелого поражения пародонта при ХГП в зависимости от концентрации ФНО-α в содержимом ПК (Рисунок 2).

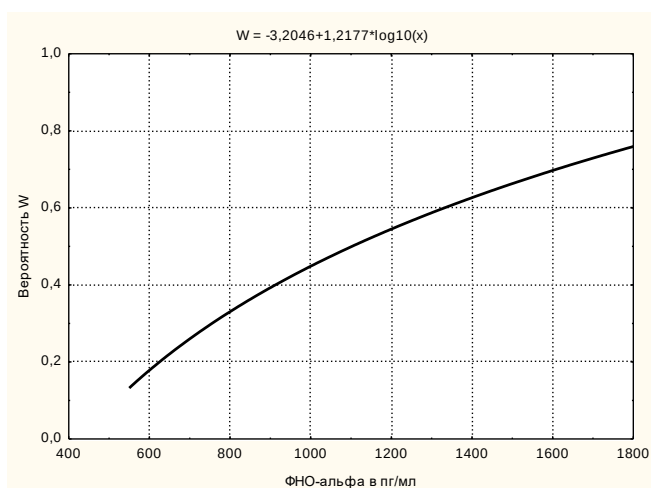


Рисунок 2 - График зависимости риска утяжеления воспалительно-деструктивного поражения пародонта при ХГП от концентрации ФНО-α в содержимом ПК.

Далее методом ROC-анализа определено критическое значение **W** (точка cut-off), равное 0,3, при превышении которого с максимальными диагностической чувствительностью и специфичностью формировалось заключение о высоком добавочном риске развития тяжелого поражения пародонта при ХГП (Таблица 9).

Таблица 9 - Соотношение чувствительности и специфичности при различных значениях коэффициента прогноза W.

Показатель W	Диагност. чувствительность	ДИ ДЧ	Диагност. специфичность	ДИ ДС
>0,29	94,44	81,3 - 99,3	62,50	40,6 - 81,2
>0,3 *	91,67	77,5 - 98,2	70,83	48,9 - 87,4
>0,32	86,11	70,5 - 95,3	70,83	48,9 - 87,4
>0,33	83,33	67,2 - 93,6	70,83	48,9 - 87,4
>0,34	80,56	64,0 - 91,8	70,83	48,9 - 87,4
>0,35	72,22	54,8 - 85,8	70,83	48,9 - 87,4
>0,36	69,44	51,9 - 83,7	75,00	53,3 - 90,2
>0,38	66,67	49,0 - 81,4	79,17	57,8 - 92,9
>0,4	63,89	46,2 - 79,2	83,33	62,6 - 95,3
>0,41	61,11	43,5 - 76,9	87,50	67,6 - 97,3
>0,45	61,11	43,5 - 76,9	91,67	73,0 - 99,0
>0,46	55,56	38,1 - 72,1	91,67	73,0 - 99,0
>0,5	44,44	27,9 - 61,9	91,67	73,0 - 99,0
>0,51	36,11	20,8 - 53,8	91,67	73,0 - 99,0
>0,52	27,78	14,2 - 45,2	100,00	85,8 - 100,0

Примечание: * - разделительная точка cut-off

Таким образом, в работе было доказано, что возраст, пол, метаболический синдром более точно определяют риск развития тяжелого поражения пародонта при ХГП при учете сразу трех предикторов. Добавочную уточняющую роль для оценки риска развития тяжелого поражения пародонта при ХГП имела величина концентрации ФНО- α в содержимом пародонтальных карманов.

Разработанная двухэтапная оценка риска развития тяжелого поражения пародонта при ХГП позволила предложить врачам-стоматологам инструмент для выделения когорты пациентов с неблагоприятным течением заболевания с учетом одновременно гендерных, возрастных, метаболических и местных иммунологических факторов.

Выводы

1. Выраженность воспалительно-деструктивных изменений тканей пародонта находится в прямой зависимости от ИМТ ($r_{\text{ИМТ-ХГП}} = 0,51, p < 0,001$) и возраста ($r = 0,21, p = 0,009$). У пациентов мужского пола по сравнению с женским кровоточивость десны (индекс Mühlemann-Cowell $2,38 \pm 0,06$ против $2,19 \pm 0,11$), глубина ПК ($4,99 \pm 0,25$ мм против $4,23 \pm 0,15$ мм), подвижность зубов (индекс Miller-Fleszar $2,08 \pm 0,12$ против $1,75 \pm 0,11$) имеют большую выраженность.

2. У пациентов с ХГП на фоне МС выявлены превышение объема общей фракции воды в организме и массы внеклеточной жидкости, что способствует отекам и застойным явлениям, а также инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия без формирования различий по полу.

3. У пациентов с ХГП на фоне МС в содержимом ПК уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α многократно повышен. Со степенью тяжести ХГП сочетанное повышение концентрации в содержимом ПК выявляется только для ФНО- α и ИЛ-6. Для величин ФНО- α и ИЛ-6 в содержимом ПК имеется четкая гендерная зависимость: при всех степенях тяжести и во всех возрастных группах у женщин отмечаются более высокие уровни концентрации по сравнению с мужчинами. С возрастом пациентов в содержимом ПК повышается только уровень ФНО- α .

4. Возраст старше 55 лет ($p=0,029$), метаболический синдром ($p<0,0001$) и ожирение 3 степени ($p<0,0001$) являются самостоятельными факторами риска развития тяжелой степени ХГП. Пол ($p=0,36$) как предиктор тяжелой степени ХГП не имеет самостоятельного значения и требует одновременного учета возраста ($p=0,043$ при совместном учете двух факторов). Наиболее высокая значимость для развития тяжелой степени поражения пародонта отмечена для ожирения ($F=59,73$, $p<0,001$), второй по значимости выступает фактор возраста ($F=4,06$, $p=0,018$). Возраст и ожирение усиливали свое влияние на развитие тяжелой степени поражения пародонта при ХГП ($F=18,5$, $p<0,001$). Влияние пола, скорректированного одновременно на возраст и ожирение, было несколько выше по сравнению с наличием возрастной поправки и ожирения. ($F=28,56$ $p<0,001$).

5. Разработана двухэтапная система оценки риска неблагоприятной динамики ХГП на фоне МС с учетом пола, возраста, степени ожирения по ИМТ, позволяющая с диагностической чувствительностью 88,5% и специфичностью 91,2%, а также с учетом концентрации ФНО- α в содержимом ПК, выделить пациентов с потенциально тяжелым воспалительно-деструктивным поражением пародонта. Согласно разработанной модели сочетание мужского пола с повышением возраста, степени ожирения и концентрации ФНО- α в содержимом ПК увеличивает вероятность неблагоприятного пути развития ХГП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска развития тяжелого поражения пародонта при ХГП рекомендуется учитывать пол, возраст пациента и оценивать его метаболический статус по ИМТ.

2. Для расчета риска развития тяжелого поражения пародонта при ХГП необходимо использовать модель логистической регрессии:

$$K = \frac{\exp(z)}{1 + \exp(z)}, \text{ где}$$

K – прогностический коэффициент

z – коэффициент линейной регрессии, рассчитываемый по формуле:

$$z = (-6,5 + 0,59 \cdot X_1 + 0,75 \cdot X_2 + 2,5 \cdot X_3)$$

X1 – пол: 1 – мужской и 0 - женский

X2 – возраст: 1 – 35-44 года, 2 – 45-54 лет и 3 - 55-65 лет

X3 – ожирение: 0 - избыточная масса тела (ИМТ=25,0 – 29,9 кг/м²), 1 - ожирение легкой степени (ИМТ= 30,0 – 34,9 кг/м²), 2 – ожирение средней степени (ИМТ= 35,0 – 39,9 кг/м²), 3 - ожирение тяжелой степени (ИМТ=40,0 и более г/м²). Если **K**≥0,46, то риск ХГП тяжелой степени высокий, а при **K**<0,46 – низкий.

3. При заключении о низком риске развития тяжелого поражения пародонта при ХГП по гендерным, возрастным и метаболическим факторам необходимо оценить добавочный риск **W** в зависимости от уровня ФНО-α в содержимом пародонтального кармана по разработанной формуле:

$$W = -3,2 + 1,2 \cdot \log_{10}(Y),$$

где **W** – добавочный риск развития тяжелого поражения пародонта при ХГП в зависимости от цитокинового профиля содержимого ПК.

Y – концентрация ФНО-α в содержимом ПК в пг/мл.

4. При заключении о высоком риске развития тяжелого поражения пародонта при ХГП, пациенту рекомендуется наблюдение у врача общего профиля 1 раз в 6 месяцев для коррекции метаболического синдрома, а также клинические осмотры у врача- стоматолога с периодичностью 1 раз в 3 месяца, для коррекции пародонтологического статуса и своевременного отслеживания динамики заболевания. При заключении о низком риске неблагоприятной динамики ХГП, пациенту необходимо проходить плановые осмотры у врача-стоматолога 1 раз в 6 месяцев.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Петрухина, Н.Б. Динамика показателей углеводно-липидного обмена и микробиоценоза пищеварительного тракта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне комплексной терапии метаболического синдрома/ Н.Б. Петрухина, О.А. Зорина, Л.Е. Серебрякова, Е.В. Кудрявцева (Е.В. Картышева) // **Российский стоматологический журнал.** – 2015. –Т. 19. - №5. - С. 18-22.

2. Зорина, О.А. Сравнительные результаты антропометрии и биоимпедансного исследования у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом/ О.А. Зорина, И.М. Рабинович, Н.Б. Петрухина, **Е.В. Кудрявцева (Е.В. Картышева)** // **Стоматология.** – 2016. – Т. 95. - №6-2. - С.91-92.

3. Зорина, О.А. Изучение показателей углеводного и липидного обмена и микробиоценоза пищеварительного тракта у пациентов с пародонтитом на фоне метаболического синдрома / О.А. Зорина, Н.Б. Петрухина, О.А. Борискина, **Е.В. Кудрявцева (Е.В. Картышева)** // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новое в этиологии, патогенезе и совершенствовании способов профилактики и лечения стоматологических заболеваний». – 2016. – С 133-136.

4. Петрухина, Н.Б. Характеристика микробиоценозов поддесневой биопленки и содержимого кишечника при хроническом генерализованном пародонтите у пациентов с метаболическим синдромом/ Н.Б. Петрухина, О.А. Зорина, Е.В. Ших, **Е.В. Картышева** // **Стоматология.** – 2017. – Т. 96. - №4. - С. 11-20.

5. Зорина, О.А. Эффективность комплексного лечения с применением симбиотиков и антиоксиданта у пациентов с заболеваниями пародонта и метаболическим синдромом/ О.А. Зорина, Н.Б. Петрухина, **Е.В. Картышева**, М.В. Салтовец // **Вопросы питания.** – 2017. – Т.86. - №1. – С. 85-91

6. Зорина, О.А. Особенности комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом: учебное пособие / О.А. Зорина, Н.Б. Петрухина, И.С. Беркутова, О.А. Борискина, **Е.В. Картышева** – Москва. - 2017. – 72 с.

7. Петрухина, Н.Б. Медикаментозная терапия хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом/ Н.Б. Петрухина, Е.В. Ших, О.А. Зорина, **Е.В. Картышева** // **Стоматология.** - 2018. – Т.97. - №6-2. - С. 45-46

8. Петрухина, Н.Б. Изменение провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне метаболического синдрома в зависимости от пола и возраста/Н.Б. Петрухина, О.А. Зорина, Е.В. Ших, **Е.В. Картышева**, А.В. Кудрявцев, И.С. Беркутова // **Стоматология**. – 2018. – Т. 97. - №6. - С. 38-45.

Список принятых сокращений

АД – артериальное давление

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ИЛ (IL) – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

МС – метаболический синдром

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ПК- пародонтальный карман

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ХГП – хронический генерализованный пародонтит