

КОРРЕКЦИЯ pH РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ ПОСЛЕ ПРИЕМА ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ БИСФОСФОНАТОВ

М.О. Сухоруких^{1*}, М.В. Козлова¹, Б.М. Мануйлов², Е.А. Есина¹, Т.А. Глыбина¹

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»

CORRECTION OF pH ORAL FLUIDS IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AFTER BISPHTHOSPHONATE TABLETS

M.O. Sukhorukikh^{1*}, M.V. Kozlova¹, B.M. Manuilov², E.A. Esina¹, T.A. Glybina¹

¹ Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

E-mail: marietta2323@mail.ru

Аннотация

В лечении постменопаузального остеопороза широко используются бисфосфонаты (БФ) в таблетированной форме, длительный прием которых может провоцировать развитие ряда побочных эффектов, в том числе девиацию кислотно-основного равновесия ротовой жидкости в кислую сторону.

Цель исследования: изучить изменения pH смешанной слюны у пациентов после приема таблетированных БФ и оценить влияние резорбируемых десневых фитопластин с кальцием на динамику показателей кислотно-основного баланса слюны.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 женщин с постменопаузальным остеопорозом в возрасте от 55 до 65 лет, которые находились на диспансерном лечении и наблюдении в ревматологическом отделении ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ. Пациентки принимали еженедельно внутрь по схеме алендроновую кислоту (70 мг) в таблетках не менее 3 лет, а также с профилактической целью препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ ежедневно). Контролем служили 30 женщин аналогичного возраста без остеопороза. В работе изучались показатели pH смешанной слюны обследуемых во время приема таблетированных форм БФ. Затем было проведено экспериментальное исследование влияния резорбируемых десневых пластин на кислотность ротовой жидкости.

Результаты. Выявлено, что в 100% случаев прием БФ в таблетках вызывает смещение pH смешанной слюны в сторону кислых значений ($4,81 \pm 0,08$). В процессе изучения особенностей применения десневых пластин природного происхождения с кальцием впервые доказано их положительное влияние на девиацию показателей pH секрета полости рта у данной категории больных.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, pH слюны, десневые пластины.

Abstract

Bisphosphonates (BP) in the tableted form are widely used in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Their long-term administration can provoke a number of side effects, including shifting of acid-base balance in the oral fluids towards the acidic side.

Purpose. To study pH changes in the mixed saliva in patients after taking tableted bisphosphonates and to assess the effect of resorbable gingival phytoplastes with calcium at the dynamics of acid-base balance in the saliva.

Materials and methods. 30 women with postmenopausal osteoporosis aged 55–65 who were on the dispensary list in the rheumatologic department of Polyclinic No 1 of the Department of Presidential Affairs of Russian Federation in Moscow. The studied patients took tableted alendronic acid (70 mg) weekly per os not less than for three years as well as calcium (1000 mg per day) and vitamin D (800 IU daily) preparations for prophylactic purposes. 30 women of the same age without osteoporosis were taken as controls. In the presented work, pH indices of mixed saliva of the subjects who took BP were studied. Then, an experimental assessment of the influence of resorbable gingival plates at the acidity of the oral fluid was done.

Results. It been found that in 100% of cases tableted bisphosphonates cause pH shift in the mixed saliva towards the acidic values (4.81 ± 0.08). While studying specific effects of gingival plates of natural origin with calcium, it has been proven – for the first time – that these plates have a positive effect at pH shifting in the oral secretion in this category of patients.

Key words: osteoporosis, bisphosphonates, saliva pH, gingival plates.

Ссылка для цитирования: Сухоруких М.О., Козлова М.В., Мануйлов Б.М., Есина Е.А., Глыбина Т.А. Коррекция pH ротовой жидкости у женщин с постменопаузальным остеопорозом после приема таблетированных форм бисфосфонатов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 1: 48–51.

В современных исследованиях стоматологов отмечено, что системный остеопороз (ОП), вызванный дефицитом эстрогенов у женщин в климактерическом периоде, проявляется изменениями стоматологического статуса рта [1, 2].

Установлено, что дисбаланс процессов костного ремоделирования является фактором риска развития и прогрессирования заболеваний твердых тканей зуба и пародонта [3]. Работы ряда авторов показали значимую

клиническую и патогенетическую взаимосвязь хронического пародонтита и остеопоротических изменений в периферическом скелете [4].

Многие годы «эталонной» терапией постменопаузального ОП являются препараты антирезорбтивного действия — бисфосфонаты (БФ) в таблетированной форме, фармакокинетика которых варьирует, что связано с особенностями химической структуры и объемом терапевтических доз [5]. Следует отметить, что они имеют низкую биодоступность, а также обладают рядом побочных эффектов — в первую очередь оказывают влияние на состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта [6].

D.M. Black и соавт. (2012) отмечают, что в 20–30% случаев прием пероральных БФ вызывает кислые гастроэзофагеальные рефлюксы, достигающие слизистой оболочки рта. В результате забрасывания соляной кислоты происходит снижение pH смешанной слюны ниже 7,0 [6].

Ранее А.П. Леус (2007) доказал важное значение буферных свойств ротовой жидкости. При понижении pH до 6,4 слюна приобретает деминерализирующие свойства, что впоследствии обуславливает возникновение кариеса твердых тканей зуба [7].

Е.Е. Брещенко, И.М. Быков (2018) утверждают, что при снижении pH нарушается ассоциация белков слюны с кальцием, который осаждается на поверхности зуба. За счет насыщения налета кристаллами фосфата кальция образуется наддесневой зубной камень, вызывая воспаление тканей пародонта [8]. Кроме того, вирулентность пародонтопатогенной флоры увеличивается в кислой среде слюны, и в то же время микроорганизмы пародонтального кармана вызывают смещение pH ниже нормальных значений. Синергический эффект перечисленных факторов усугубляет состояние пародонтального комплекса [9].

Одним из способов коррекции хронических воспалительных болезней пародонта и твердых тканей зуба является применение фитотерапевтических средств. Одно из них, широко используемое в стоматологии, — десневые органические лечебно-профилактические пластины на желатиновой основе, содержащие в своем составе глицерофосфат кальция, водорастворимые экстракты календулы, зверобоя, тысячелистника, солодки, шиповника, шалфея, комплекс витаминов группы С и В, минеральные вещества [10–12].

Данные резорбируемые десневые фитопластины с кальцием обладают многосторонним фармакологическим действием: противовоспалительным, противомикробным, дезинфицирующим; улучшают регенеративные и обменные процессы в пораженных тканях, стимулируют местный иммунитет, обладают ангиопротективным и гемостатическим действием. Применяются как аппликации в полости рта и полностью лизируются под воздействием ферментов слюны в течение 3–4 часов [14].

Несмотря на широкий спектр свойств препарата, ранее не уделялось внимание влиянию резорбируемых десневых фитопластин с кальцием и длительности их воздействия на девиацию показателей pH ротовой жидкости.

Целями исследования являлись изучение изменения pH смешанной слюны у пациентов после приема таблетированных БФ и оценка влияния резорбируемых десневых фитопластин с кальцием на динамику показателей кислотно-основного баланса слюны.

Задачи исследования:

- 1) идентифицировать воздействие таблетированных форм БФ на изменение водородного показателя

ротовой жидкости пациенток с постменопаузальным ОП;

- 2) определить эффективность влияния резорбируемых десневых фитопластин с кальцием на кислотность смешанной слюны;
- 3) оценить длительность регуляции pH секрета слюны у пациенток с ОП при использовании данных резорбируемых десневых фитопластин с кальцием.

Материалы и методы

Исследование осуществлялось на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Обследованы 30 женщин с постменопаузальным ОП в возрасте от 55 до 65 лет, которые находились на диспансерном лечении и наблюдении в ревматологическом отделении ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ. Пациентки принимали еженедельно внутрь по схеме алендроновую кислоту (70 мг), а также с профилактической целью препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ ежедневно).

Критериями включения в исследование были терапия БФ не менее 3 лет, отсутствие патологий желудочно-кишечного тракта.

Контролем служили 30 женщин аналогичного возраста без ОП.

Для решения поставленных задач исследование проводилось в три этапа.

Первый этап: у всех пациенток для индикации кислотно-щелочного равновесия смешанную слюну собирали в стерильную чашку Петри («Медполимер», d = 60 мм) дважды — через час после приема таблетки БФ и перед следующим введением (через неделю). Показатель регулятора кислотности ротовой жидкости определяли с помощью универсальной индикаторной бумаги («Лач-Нер»).

Второй этап (экспериментальный): в полученную смешанную слюну пациенток, принимающих таблетированную форму БФ, добавляли резорбируемые десневые фитопластины с кальцием, затем чашки Петри с содержимым помещали в термостат, поддерживающий температуру 36,6 °С, приближенную к среде полости рта (рис. 1).



Рис. 1. Резорбируемые десневые фитопластины с кальцием в стерильной чашке Петри



Рис. 2. Резорбируемые десневые фитопластины с кальцием в полости рта

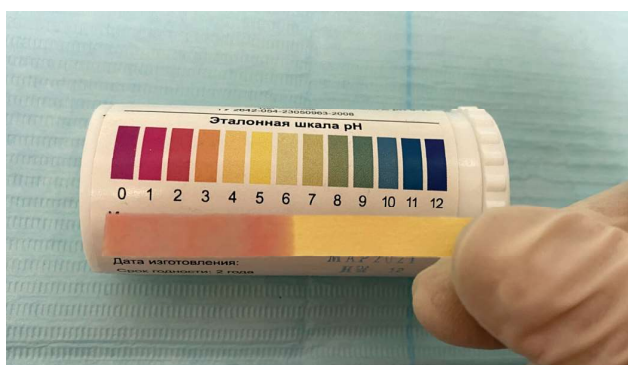


Рис. 3. Показатель уровня pH смешанный слюны у женщин с постменопаузальным ОП, принимавших БФ в таблетках

Мониторинг изменения кислотно-основного баланса секрета проводили в течение 12 минут с периодичностью каждые 3 минуты.

Третий этап: 30 пациенткам с постменопаузальным ОП спустя час после приема БФ были зафиксированы резорбируемые десневые фитопластины с кальцием на слизистую десны альвеолярной части и отростка челюстей. После их рассасывания производили забор смешанной слюны в чашку Петри для определения длительности динамики цифровых показателей pH слюны в период 1, 2, 3, 4 и 7 часов (рис. 2).

От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие.

Статистический анализ полученных данных проводили методом вариационной статистики, применяли критерий Стьюдента (t) с уровнем значимости (p), который обеспечивал вероятность ошибки $p < 0,05$, в программном обеспечении Statistica 10.0 (StatSoft, Ink., США).

Результаты

В контрольной группе обследованных без ОП показатель кислотно-щелочного равновесия был равен

Действие резорбируемых десневых фитопластин на динамику изменения pH слюны пациенток (n = 30) после приема алендроновой кислоты

Универсальная лакмусовая бумага	Время экспозиции, минуты	Уровень pH (M ± m)
	3	4,8 ± 0,02
	6	5,8 ± 0,03
	9	6,2 ± 0,05
	12	6,7 ± 0,06

6,79 ± 0,06, что соответствовало нормальным значениям, совпадающим с литературными данными [13].

Выявлено, что в 100% случаев у женщин с постменопаузальным ОП через час после приема БФ в таблетированной форме происходила девиация pH смешанной слюны в сторону кислых значений (4,81 ± 0,08), что в 1,4 раза ниже контрольных значений ($p = 0,001$).

Следует отметить, что смещение исследуемого параметра сохранилось в течение недели после введения антирезорбтивного препарата (*per os*) (4,56 ± 0,06, $p = 0,001$) (рис. 3).

На втором (экспериментальном) этапе в чашку Петри со слюной исследуемых пациенток с pH 4,81 ± 0,08 добавили резорбируемые десневые фитопластины с кальцием. В течение каждых 3 минут установлена динамика смещения кислотно-основного баланса секрета в сторону увеличения, но при этом на 12-й минуте были достигнуты показания контроля (таблица).

Третий этап: у пациенток, находящихся на терапии антиостеопоротическими препаратами, через час после рассасывания резорбируемых десневых фитопластин с кальцием pH смешанной слюны был в пределах контрольных значений (6,6 ± 0,07).

Аналогичные параметры сохранялись во временном отрезке от 2 до 4 часов, после чего достигли уровня 6,2 ± 0,08, что, по данным П.О. Яковлевой, Ю.В. Ерышкиной (2017), является критическим и уже представляет собой деминерализирующую жидкость [14].

Необходимо подчеркнуть, что данный показатель ротовой жидкости был в состоянии константы до 7 часов с последующим резким смещением в кислую сторону (5,9 ± 0,08).

Обсуждение

Можно утверждать, что рекомендуемая кратность применения десневых пластин составляет 2 раза в день. Это позволяет сохранять pH смешанной слюны в нейтральных значениях. Таким образом,

пациенткам с постменопаузальным ОП, принимающим БФ в форме таблеток, необходимо назначать резорбируемые десневые фитопластины с кальцием после утреннего и вечернего приема пищи и гигиенических мероприятий.

Выводы

Согласно поставленным задачам, которые заключались в обследовании женщин с постменопаузальным остеопорозом, находящихся на антиостеопоротической терапии, нами было выявлено, что БФ в таблетированной форме меняют водородный показатель слюны в кислую сторону ($4,81 \pm 0,08$).

В процессе изучения особенностей применения десневых пластин природного происхождения с кальцием на основе желатина впервые доказано их положительное влияние на девиацию показателей pH секрета полости рта у данной категории больных.

В целом лекарственные пластины характеризуются многосторонним терапевтическим эффектом, являются высокоэффективными средствами, а также проявляют выраженное кислотно-нормализующее действие в отношении смешанной слюны, обуславливая ее реминерализующие свойства.

Литература

1. Schoenaker D.A., Jackson C.A., Rowlands J.V., Mishra G.D. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents // *Int J Epidemiol.* — 2014. — V. 43. — P. 1542–1562.
2. Deepa D., Jain G. Assessment of periodontal health status in postmenopausal women visiting dental hospital from in and around Meerut city: cross-sectional observational study // *J Midlife Health.* — 2016. — V. 7. — № 4. — P. 175–179.
3. Атрушкевич В.Г., Дмитриева Л.А., Мкртумян А.М. Сравнительная оценка состояния зубочелюстной системы у женщин с различной степенью минерализации скелета в постменопаузальном периоде // *Российская стоматология.* — 2011. — Т. 4. — № 4. — С. 3–9. [Atrushkevich V.G., Dmitrieva L.A., Mkrtyunyan A.M. Comparative assessment of the condition of the dentition in women with varying degrees of skeletal mineralization in the postmenopausal period // *Russian Dentistry.* — 2011. — Т. 4. — № 4. — P. 3–9. In Russian].
4. Максьюков С.Ю., Гаджиева Д.Н., Шахбазов О.И., Беликова Е.С. Возрастные и гендерные аспекты изменения минеральной плотности опорно-двигательного аппарата, зубов и пародонта // *Фундаментальные исследования.* — 2012. — № 5–1. — С. 74–79. [Maksyukov S.Yu., Gadzhieva D.N., Shakhbazov O.I., Belikova E.S. Age and gender aspects of changes in the mineral density of the musculoskeletal system, teeth and periodontium // *Fundamental research.* — 2012. — № 5–1. — P. 74–79. In Russian].
5. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women* // *Osteoporos Int.* — 2019. — V. 30. — № 1. — P. 3–44.
6. Higuchi D., Sugawa C., Shah S.H. et al. Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: a 10-year experience in an urban emergency hospital // *Gastrointest Surg.* — 2003. — V. 7. — № 7. — P. 836–842.
7. Леус П.А. Профилактическая коммунальная стоматология. — М.: Медицинская книга, 2008. — С. 444. [Leus P.A. Prophylactic communal dentistry. — Moscow: Medical book, 2008. — P. 444. In Russian].
8. Биохимия полости рта, ротовой и десневой жидкостей: учебно-методическое пособие. — Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ, 2018. — С. 63. [Biochemistry of the oral cavity, oral and gingival fluids: teaching aid. — Krasnodar: FGBU VO KubGMU, 2018. — P. 63. In Russian].
9. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости: учебное пособие / ред. Ф.Н. Гильмияровой. — М.: Известия, 2012. — С. 346. [Analytical approaches to the study of indicators of metabolism in the oral fluid: textbook / Ed. by F.N. Gilmiyarova. — Moscow: Izvestia, 2012. — P. 346. In Russian].
10. Гончарова Е.И. Растительные средства в профилактике и лечении заболеваний пародонта // *Российский стоматологический журнал.* — 2012. — № 3. — С. 48–52. [Goncharova E.I. Herbal remedies in the prevention and treatment of periodontal diseases // *Russian Dental Journal.* — 2012. — № 3. — P. 48–52. In Russian].
11. Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В., Бурлакова Ю.С. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии // *Пародонтология.* — 2016. — Т. 21. — № 1 (78). — С. 34–39. [Orekhova L.Yu., Kudryavtseva T.V., Burlakova Yu.S. Drugs local delivery system in periodontology // *Parodontologiya.* — 2016. — V. 21. — № 1 (78). — P. 34–39. In Russian].
12. Янушевич О.О., Атрушкевич В.Г., Айвазова Р.А., Сокколова Е.Ю. Микробиологическая оценка эффективности метода локальной доставки антисептических средств в терапии хронического генерализованного пародонтита // *Cathedra.* — 2016. — № 58. — С. 34–39. [Yanushevich O.O., Atrushkevich V.G., Aivazova R.A., Sokolova E.Yu. Microbiological evaluation of the effectiveness of the method of local delivery of antiseptics in the treatment of chronic generalized periodontitis // *Cathedra.* — 2016. — № 58. — P. 34–39. In Russian].
13. Быков И.М., Алексеенко Е.А., Попов К.А. и др. Перспективы изучения ротовой жидкости в лабораторной диагностике нарушений окислительного метаболизма // *Кубанский научный медицинский вестник.* — 2016. — № 4. — С. 16–20. [Bykov I.M., Alekseenko E.A., Popov K.A. et al. Prospects of studying of oral liquid in laboratory diagnostics of oxidative metabolism disturbances // *Kuban Scientific Medical Bulletin.* — 2016. — № 4. — P. 16–20. In Russian].
14. Яковлева П.О., Ерышкина Ю.В. Основные принципы гигиены ротовой полости. Роль слюны. Учебно-методическое пособие. — Тюмень: ТюмГМУ, 2017. — С. 40. [Yakovleva P.O., Eryshkina Yu.V. Basic principles of oral hygiene. The role of saliva. — Tyumen: Tyumen state medical university, 2017. — P. 40. In Russian].