

На правах рукописи

КАЧЕСОВА ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЧЕТАННОЙ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАРОДОНТИТА**

14.01.14 – Стоматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный Руководитель:

доктор медицинских наук, зав. кафедрой
терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО
«Приволжский исследовательский медицинский
университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород)

*Успенская
Ольга Александровна*

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапевтической стоматологии
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Казань

*Блашкова
Светлана Львовна*

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапевтической стоматологии
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет», г. Новосибирск

*Петрова
Татьяна Геннадьевна*

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Москва.

Защита состоится « 23 » ноября 2018 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета
Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
(614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им.
академика Е. А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и
на сайтах www.pdma.ru и <http://vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания пародонта являются одной из серьезных проблем современной стоматологии, так как наблюдается неуклонный рост заболеваемости среди населения молодого и среднего возраста: более 50% жителей нашей страны к 25-30 годам имеют разнообразные клинические проявления (Бактимерова О. О., 2016; Блашкова С. Л., 2016; Дурново Е. А., 2013, Мизиева С. М., 2009; Мирсаева Ф. З., 2011). Последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты распространенности заболевания пародонта, имеющие агрессивное, практически непрерывно рецидивирующее течение (Булкина Н. В., 2012; Грудянов А. И., 2017). Особенности развития и несвоевременная диагностика приводят к разрушению зубочелюстной системы человека в молодом возрасте, психологическим проблемам и социальной дезадаптации (Безрукова И. В., 2008; Гажва С. И., 2013; Гилева О. С., 2013, Жулев Е. Н., 2016; Максимовская Л. Н., 2009) В связи с этим необходимо совершенствование комплексных программ по своевременной диагностике данного заболевания (Аверьянов С. В., 2017; Ахмадова М. А., 2016; Барер Г. М., 2006; Григорян С. С. 2010; Каракон К. Г., 2016; Петрова Т. Г., 2018).

Ведущим этиологическим фактором, запускающим механизм развития воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, является микробный (Баяхметова А. А., 2017; Григорьян А. С., 2007; Казарина Л. Н., 2017; Круглова Н. В., 2015; Руманова А. И., 2017). Установлено, что одним из важных факторов, предрасполагающих к развитию генерализованного пародонтита и оказывающих влияние на его течение, является системный остеопороз (Ашуров Г. Г., 2016; Исмаилова О. А., 2017). Несмотря на высокую степень минерализации, в костной ткани постоянно происходит обновление входящих в ее состав веществ, отражением которого служат уровни циркулирующих во внеклеточной жидкости кальция, фосфора, а также гормонов, регулирующих их обмен (Дмитриева Л. А., 2006; Мокрова Е. А., 2016). Доказана высокая патогенетическая связь воспалительных изменений слизистой оболочки и изменений в костной части пародонта. (Щербич В. М., 2009).

Указанные выше позиции определяют необходимость включения в комплексное лечение быстропрогрессирующего пародонтита препараты, устраняющие негативное действие микрофлоры полости рта и последствия нарушения метаболизма в тканях пародонта, а также повышающие сроки ремиссии заболевания.

Степень разработанности темы. В научном пространстве медицины широко обсуждается проблема лечения заболеваний пародонта в связи с почти 100%-ой

распространенностью и слабой реакцией на предлагаемое лечение (Грудянов А. И., 2017; Зорина О. А., 2013; Мирсаева Ф. З., 2016; Молоков В. Д., 2008; Цепов Л. М., 2007).

До сих пор дискуссионным остается вопрос об этиологии и патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита. Всесторонне изучены механизмы микробиологического и иммунологического влияния на возникновение заболеваний пародонта, однако остальные факторы до конца не выявлены (Адамчик А. А., 2016; Закиров Т. В., 2015; Иванов С. Ю., 2017; Орехова Л. Ю., 2016; Полушина Л. Г., 2017; Силин А. В., 2014). В литературе изложены некоторые данные о взаимосвязи пародонтита и остеопороза, однако малоизученным вопросом остается исследование лабораторных показателей метаболизма костной ткани, а также гормонов, регулирующих минеральный обмен, у молодых пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом (Атрушкевич В. Г., 2017; Леонова Л. Е., 2013; Фирсова И. В., 2017; Цимбалистов А. В., 2008).

До настоящего времени остается актуальным поиск медикаментозных средств как для местного, так и для общего применения, способствующих не только скорейшему наступлению клинического улучшения, но и сокращению количества рецидивов у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом (Арутюнов С. Д., 2017; Крихелм Н. И., 2013; Ревазова З. Э., 2015; Февралева А. Ю., 2007; Янушевич О. О., 2017).

Цель: повышение эффективности лечения агрессивных форм пародонтита путем применения медикаментозного комплекса на основе гликолана и остеотропных препаратов на основании результатов клинико-лабораторных исследований.

Задачи исследования

1. Провести клиническую оценку состояния тканей пародонта, определить минеральную плотность костной ткани с использованием метода денситометрии у пациентов с агрессивными формами пародонтита.

2. Изучить биохимические показатели костного метаболизма ротовой жидкости (кальций общий, фосфор, щелочная фосфатаза) и сыворотки крови (кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, паратиреоидный гормон, кальцитонин, кальцидиол, остеокальцин, щелочная фосфатаза и продукты распада коллагена 1-го типа) у пациентов с агрессивными формами пародонтита.

3. Исследовать динамику клинических показателей состояния тканей пародонта в процессе лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита при использовании различных схем медикаментозной терапии.

4. Проанализировать биохимические показатели костного метаболизма ротовой жидкости и сыворотки крови в динамике лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита с использованием различных программ медикаментозного лечения.

5. В сравниваемых исследованиях обосновать целесообразность и преимущества применения оригинального медикаментозного комплекса на основе гликолана и остеотропных препаратов для лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита; разработать, апробировать и внедрить новую методику в пародонтологическую практику.

Научная новизна. Впервые для определения исходного пародонтологического статуса, а также для оценки эффективности лечения пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом использованы лабораторные методики изучения показателей метаболизма костной ткани и триады гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен.

Впервые по результатам сравнительного проспективного клинико-лабораторного исследования доказана высокая эффективность и преимущества использования препарата на основе гликолана в местном лечении пациентов с агрессивным пародонтитом в сочетании с остеотропными препаратами системного действия.

Разработан новый эффективный способ лечения быстро прогрессирующего пародонтита, основанный на сочетании применения гликолана для топической терапии и остеотропных препаратов для системного использования (Патент РФ №2628880 от 22.08.2017).

Теоретическая и практическая значимость. Теоретически обоснована и подтверждена в серии клинико-лабораторных исследований целесообразность включения в комплекс лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита гликолана и препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани, для достижения противовоспалительного, антирезорбтивного, остеотропного эффектов.

Высокая эффективность новых методологических подходов к консервативной терапии пародонтита подтверждена положительной динамикой клинико-лабораторных показателей в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Разработана и внедрена в пародонтологическую практику новая схема лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита, основанная на сочетании использования препаратов на основе гликолана в местном применении и остеотропных препаратов системного действия.

Преимущества разработанной схемы медикаментозной терапии перед традиционными подходами проявились в показателях скорости достижения клинического результата и продолжительности клинической ремиссии.

Методология и методы исследования. Проведено открытое рандомизированное контролируемое проспективное исследование, методологической базой которого явилось использование методов общенаучного познания с приемами формальной логики, а также

применение актуальных клинических, рентгенологических, лабораторных методов исследования, результаты которых обрабатывались обоснованными статистическими методами. Объект исследования – пациент с быстро прогрессирующим пародонтитом. Предмет исследования – диагностические критерии и методы лечения быстро прогрессирующего пародонтита. Выводы сформулированы с позиций доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Анализ уровня триады гормонов и биохимических показателей сыворотки крови и ротовой жидкости позволяет достоверно оценить состояние тканей пародонта и обеспечивает эффективное персонализированное планирование этиотропного и патогенетического лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита.

2. Сочетанное применение препаратов на основе гликолана (местно) и остеотропных препаратов (системно) в оригинальной методике позволяет обеспечить высокую эффективность лечения пациентов с агрессивными формами пародонтита в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Внедрение результатов. Основные положения и результаты работы включены в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ; внедрены в клиническую практику стоматологической поликлиники ПИМУ, ГАУЗ НО «Областная стоматологическая поликлиника», Сормовского филиала №1 ГАУЗ НО «Областная стоматологическая поликлиника», Канавинского филиала ГАУЗ НО «Областная стоматологическая поликлиника», Нижегородского филиала №2 ГАУЗ НО «Областная стоматологическая поликлиника».

Степень достоверности работы. Достоверность полученных результатов данной научной работы подтверждается репрезентативным объемом выборки, четко сформулированными критериями включения и исключения, выбором оптимального метода рандомизации пациентов. Дизайн исследования основан на принципах доказательной медицины. Достоверность работы обусловлена использованием соответствующих цели задач, методов исследования, современного оборудования, применением обоснованных методов обработки информации и статистического анализа данных.

Апробация работы. Результаты и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: XXI международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (Белгород, 2016); III Всероссийской 14-й межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» (г. Н. Новгород, 15-16 марта 2017г.); Межрегиональной научно-практической

конференции «Актуальные вопросы стоматологии», посвященной 70-летию Республиканской стоматологической клиники (г. Саранск, 2 июня 2017 г.); Межрегиональной Поволжской научно-практической конференции «Инновационное образование – будущее медицины» (г. Саранск, 8-9 сентября 2017 г.); Научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды» (Нижний Новгород, 21-22 марта 2018 г.)

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании Проблемной комиссии «Стоматология» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России 15.05.2018 г. (Протокол №2) и на заседании научно-координационного совета по стоматологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России 09.06.2018 г. (Протокол №112).

Личный вклад автора. Автором самостоятельно произведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по основным направлениям исследования. Совместно с научным руководителем составлен план исследования, поставлены цель, задачи, определены клинические и лабораторные методы исследования, выбрана медикаментозная схема в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом. Лично автором проведено стоматологическое клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами, в том числе с использованием автоматизированной системы «Florida Probe», забор ротовой жидкости для биохимического исследования, консервативная терапия пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести. Автором самостоятельно проведена систематизация данных, их анализ, статистическая обработка результатов исследования, обобщены полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации результатов исследования. По теме диссертационного исследования опубликовано 10 работ, в том числе 7 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из которых 1 в научном издании, включенном в базу Scopus. Получен патент РФ № 2628880 от 22.08.2017 «Способ лечения быстро прогрессирующего пародонтита (БПП)».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 366 источников из них 224 отечественных и 142 зарубежных. Работа изложена на 167 листах машинописного текста и приложений, иллюстрирована 12 таблицами и 34 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследование, лечение и наблюдение пациентов проводилось на базе кафедры терапевтической стоматологии и университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России с октября 2014 года по май 2018 года. Ортопантомография была выполнена на базе стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и частного центра рентгенодиагностики «Пикассо». Лабораторные исследования ротовой жидкости осуществлялись на базе кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Денситометрия проводилась на базе отделения рентгенологии университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Для лабораторных исследований крови пациенты направлялись в диагностическую лабораторию «Гемохелп» (ООО "ТИАС ЛОТУС", лицензия: ЛО-52-01-0059-65).

Проведено обследование 218 пациентов в возрасте от 26 до 35 лет с диагнозом хронический генерализованный пародонтит (ХГП) средней и тяжелой степени тяжести. Диагноз ставился согласно МКБ 10 (1997). По характеру течения заболевание относится к агрессивному пародонтиту в соответствии с классификацией, принятой на заседании Президиума секции пародонтологии Российской Академии стоматологии в 2001 г. Диагноз может быть уточнен как быстро прогрессирующий пародонтит, тип Б на основании классификации Page R. C. и Schroeder H.E. (1982), дополненной Suzuki J. (1988 г.).

На участие в исследование было получено информированное согласие всех пациентов, а также разрешение Этического комитета.

Критерии включения в исследование: возраст пациента от 26 до 35 лет, наличие ХГП средней или тяжелой степени тяжести, добровольное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: наличие тяжелой соматической патологии (сахарный диабет, заболевания почек и печени и другие) в стадии декомпенсации, иммунодефицитные состояния, острые инфекционные заболевания, онкология, беременность, лактация, постменопауза, алкогольная и наркотическая зависимость, курение, отказ от участия в исследовании.

По результатам комплексного обследования были отобраны 100 пациентов, вошедших в исследование, в соответствии с критериями включения и исключения.

В зависимости от назначаемого лечения все пациенты были разделены методом стратифицированной рандомизации по 25 человек на 4 группы, сопоставимые по возрастнополовым характеристикам и основным стоматологическим показателям (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение обследуемых пациентов по возрасту, полу и степени тяжести заболевания

Структура группы № группы	Степень тяжести		Пол		Средний возраст (лет)
	Средняя степень	Тяжелая степень	Женщины	Мужчины	
	Количество человек				
1 группа	15	10	21	4	30,0 ± 2,47
2 группа	14	11	20	5	30,3 ± 2,69
3 группа	16	9	19	6	31,0 ± 2,06
4 группа	13	12	21	4	30,7 ± 2,20
Всего (% от числа пациентов с ХГП)	58%	42%	81%	19%	-
Контрольная группа	–	–	20	5	30,8 ± 1,71

Контрольную группу составили 25 практически здоровых человек без клинических признаков пародонтита, из них 5 мужчин и 20 женщин, средний возраст составил $30,8 \pm 1,71$ лет.

При лечении пациентов использовались лекарственные средства, разрешенные к применению:

1. Эплан - противовоспалительный, бактерицидный, ранозаживляющий, обезболивающий препарат. Основное действующее вещество – гликолан (комплексное соединение лантана азотнокислого и триэтиленгликоля - $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_4 \cdot m\text{H}_2\text{O}$), а также этилкарбитол, триэтиленгликоль, глицерин. Код EAN: 4620000840015; № RU.77.99.21.001.E.002989.02.12, 2012-02-06, Оберон НПП/ГОСНИИОХТ (Россия);
2. Метронидазол – противомикробное и противопротозойное средство, производное 5-нитроимидазола (2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-этанол); № Р N003467/01, ООО «Озон», Россия
3. Тевабон – комбинированный препарат для лечения остеопороза, состоящий из двух лекарственных форм: таблеток алендроновой кислоты (ингибитор костной резорбции) и капсул альфакальцидола (регулятор кальциево-фосфорного обмена); код EAN: 7290102063574, № ЛСР-008970/10, 2010-08-3, Тева Фармацевтические предприятия Лтд (Израиль)

4. Кальцецин - комбинированный препарат, содержащий кальций, витамин D₃, остеотропные минералы, регулирующие обмен кальция; № П N015890/01, АО «БАЙЕР», Россия.

Местное лечение пациентов с ХГП включало профессиональную гигиену полости рта с использованием ультразвукового аппарата Piezon-Master, снятие ставшихся поддесневых зубных отложений и полирование корней зубов проводили с использованием ультразвуковой системы Vector, пародонтальные карманы промывали 0,05% водным раствором «Хлоргексидина». В первой и третьей группе пациентам в пародонтальные карманы закладывали кашицу из 250 мг метронидазола, замешенной на 5-7 каплях дистиллированной воды. Во второй и четвертой группе в пародонтальные карманы закладывали смесь в виде кашицы, приготовленной ex tempore, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы. Процедура всем пациентам проводилась ежедневно в течение 7 дней. Повторное лечение во все сроки динамического наблюдения в течение 18 месяцев осуществлялось по показаниям. Всем пациентам было проведено шинирование зубов в срок от 2 недель до 1 месяца наблюдения.

Общее лечение в первой и второй группе включало назначение препарата «Кальцецин» в дозировке по 1 таблетке (250 мг кальция + 50 МЕ колекальциферола) 2 раза в день во время еды в течение 3 месяцев. Третья и четвертая группа пациентов получали препарат «Тевабон»: по 1 таблетке алендроната (70 мг) 1 раз в неделю, по 1 капсуле альфакальцидиола (1 мкг) 1 раз в сутки ежедневно вечером, курс – 3 месяца.

Таблица 2 – Распределение пациентов по группам в зависимости от лечения

	Препараты топической терапии	Препараты системного действия
1 группа	Метронидазол	Кальцецин
2 группа	Метронидазол Эплан	Кальцецин
3 группа	Метронидазол	Тевабон
4 группа	Метронидазол Эплан	Тевабон

Всем пациентам была рекомендована полноценная диета с достаточным количеством белков и минералов, ограниченным употреблением «быстрых» углеводов, использование в рационе овощей и фруктов.

На каждого пациента была заведена медицинская карта стоматологического больного, форма № 043/у. Клиническое обследование пациентов с ХГП включало сбор

анамнеза, жалоб пациента, внешний осмотр и осмотр полости рта, что фиксировалось в карте обследования пародонтологического больного. Данные клинического обследования тканей пародонта, проводимого с помощью автоматизированной системы Florida Probe (Florida Probe Corporation, США), заносились в электронную пародонтологическую карту.

Определение интенсивности кариеса зубов проводили с помощью индекса КПУ (ВОЗ, 1962). Уровень гигиены полости рта фиксировали по упрощенному индексу гигиены ИГР-У. Состояние тканей пародонта определяли с помощью различных параметров: папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) (С. Parma, 1960), комплексного пародонтального индекса (КПИ) (П.А. Леус, 1988), а также подробного пародонтологического обследования с измерением глубины пародонтальных карманов, регистрацией кровоточивости, подвижности с помощью диагностической системы Florida Probe. Данные исследования проводили на сроках: до лечения, на 3-й и 7-й день лечения, через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения.

Рентгенологическое исследование включало ортопантомографию, компьютерную томографию, а также денситометрию проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника (определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ)).

Лабораторные исследования крови пациентам с ХГП проводили на сроках: до лечения, через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения, пациентам контрольной группы – однократно. В сыворотке крови определяли содержание неорганического фосфора (ультрафиолетовый метод без протеинизации), общего кальция (фотометрический метод), ионизированного кальция (метод проточного ион-селективного электрода). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли кинетическим методом, уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) – электрохемилюминесцентным иммуноанализом, кальцидиола – иммуноанализом, кальцитонина – твердофазным иммуноферментным анализом «сэндвич»-типа, остеокальцина (ОК) – твердофазным двухстадийным хемилюминесцентным иммунометрическим анализом, продуктов распада коллагена 1 типа (β -CrossLaps) – электрохемилюминесцентным иммуноанализом.

Исследование биохимических показателей ротовой жидкости пациентам с ХГП проводили на сроках: до лечения, через 3, 7 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения, пациентам контрольной группы – однократно. В ротовой жидкости фотометрическим методом определяли уровень общего кальция, фосфора, активность щелочной фосфатазы (ЩФ).

Обработка данных производилась с помощью статистического пакета STADIA, а также статистического пакета надстройки Microsoft Excel (2010 г.). Распределения

исследуемых признаков анализировались на близость к нормальному распределению (распределению Гаусса) с помощью критериев Колмогорова, омега-квадрат, хи-квадрат. Сравнение выборок выполнялось с помощью критерия Стьюдента (при нормальном распределении, описывали с помощью среднего (M) и средне-квадратичного отклонения (σ) в виде $x = M \pm \sigma$) и непараметрических методов статистики: критериев Вилкоксона-Манна-Уитни, Ван дер Вардена и критерия знаков (записывали с помощью медианы (Me) и межквартильного размаха, первый (I) и третий квартили (III) в виде $x = Me (I-III)$).

Для оценки статистической значимости различий относительных показателей (качественных характеристик выборки) использовались критерий χ^2 Пирсона.

Различия между сравниваемыми выборками считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты нашей работы выявили высокий уровень индекса ИГР-У у пациентов с ХГП до лечения. После проведения лечебно-профилактических мероприятий было замечено достоверное отличие в значении индекса гигиены полости рта у пациентов разных групп. Достоверное снижение данного показателя во 2-й и 4-й группе на 3-й день лечения по сравнению с 1-й и 3-й группой связано, видимо, с включением в схему лечения препарата «Эплан», благодаря которому гигиеническое состояние после проведения профессиональной гигиены полости рта сохранялось долгое время. На 3-й и 7-й день лечения индекс ИГР-У во 2-й и 4-й группе был ниже, чем в контрольной группе, при этом показатели в 1-й и 3-й группе за весь период наблюдения были достоверно выше контрольных значений. Через 1 месяц показатели во всех группах пациентов имели тенденцию к росту, однако достоверные отличия за все время наблюдения ($p < 0,001$) были обнаружены во всех группах по сравнению с первоначальным результатом, что связано с достаточно сильной мотивацией пациентов, которая играет немаловажную роль в сохранении наилучшего гигиенического состояния полости рта.

Клиническое обследование пациентов выявило высокие уровни РМА, КПИ и индекса кровоточивости у пациентов с ХГП ($p < 0,001$). Сочетанное применение препаратов «Эплан» и «Тевабон» показало достоверное снижение воспалительных процессов в тканях пародонта уже на 3-й день лечения, исчезновение признаков воспаления на 7-й день лечения и стойкое сохранение данных результатов в течение 12 месяцев.

В 1-й и 3-й группе достоверное снижение индексов было зафиксировано только на 7-й день терапии, при этом показатели отличались от результатов во 2-й и 4-й группе на этом же сроке. По результатам обследования с использованием системы «Florida Probe» в 4-й группе на 3-й день лечения наблюдалось снижение пародонтальных карманов за счет уменьшения отека.

Кроме того, было замечено снижение подвижности зубов через 14 дней лечения, более выраженное при использовании в местном лечении препарата «Эплан».

Такие результаты клинического обследования связаны, очевидно, с антимикробным, дегидратирующим, ранозаживляющим действием «Эплана», который способствует очищению раны от некротических тканей, предотвращает повторное инфицирование. Препарат «Эплан» не только самое длительное время может находиться в пародонтальных карманах, но, по-видимому, препятствует вымыванию и метронидазола, усиливая его действие (Рисунок 1).



а) до лечения



б) 7-й день



в) через 6 месяцев наблюдения

Рисунок 1 - Клиническая картина пациентки Б., 28 лет, K05.31 - хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести

Обезболивающий и ранозаживляющий эффект препарата «Эплан» подтвердили пациенты 2-й и 4-й группы, которые заметили снижение кровоточивости и болевых ощущений уже на 2-й день лечения.

Достоверные отличия индекса КПИ в 3-й группе обследуемых по сравнению с 1-й через 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$) наблюдения связаны, видимо, с воздействием алендроната в сочетании с альфакальцидолом на восстановление тканей пародонта. Кроме того, доказан противовоспалительный эффект препаратов витамина D. Механизм такого действия заключается в следующем: эпителиальные клетки десны продуцируют антимикробные пептиды β -дефесины и кателицидин, которые модулируют врожденный иммунитет, при этом активная форма.

Особенно важно для улучшения качества жизни пациентов увеличение длительности ремиссий, что мы могли наблюдать в 4-й группе при сочетанном применении «Эплана» и «Тевабона», в которой из 25 пациентов в течение 20 месяцев наблюдения обострение заболевания было зафиксировано в 2 случаях, при этом в 1-й группе с традиционной схемой лечения за этот же период было зарегистрировано 24 случая обострения у 25 человек.

Таким образом, результаты клинического обследования свидетельствовали о повышении эффективности терапии хронического генерализованного пародонтита при включении в схему лечения препаратов «Эплан» и «Тевабон».

Биохимическое исследование ротовой жидкости продемонстрировало повышение содержание кальция и фосфора на фоне приема «Кальцемина» в 1-й группе и «Тевабона» в 3-й группе уже на 3-й день лечения. При этом во 2-й и 4-й группе, где применялись те же препараты, наблюдалась обратная тенденция, что, должно быть, связано с усилением метаболизма в тканях пародонта, за счет применения препарата «Эплан», при этом идет использование кальция в качестве строительного материала. Несмотря на увеличение поступления кальция извне и улучшение его всасывания, метаболизм в тканях пародонта на 3-й и 7-й день оказался довольно активным в группах, где применялся «Эплан», и суммарным результатом стало снижение кальция в ротовой жидкости. При этом через месяц увеличение содержание кальция стало заметно во всех группах.

Снижение содержания кальция и фосфора в ротовой жидкости через 3 месяца ($p < 0,001$) лечения у пациентов, принимавших алендронат и альфакальцидол, может быть связано с началом активного остеогенеза в этот период на фоне приема данных препаратов, образованием первичных очагов кристаллизации с участием кальция и фосфора.

Исходное содержание общего и ионизированного кальция и фосфора в крови пациентов с ХГП было в пределах нормы. Однако уровень общего кальция оказался ниже, чем в контрольной группе, а уровень ионизированного кальция и фосфора был выше, чем в контрольной группе. Возможно, это связано с повышенным содержанием ПТГ, снижением кальцитриола и усиленным метаболизмом костной ткани, сдвинутым в сторону резорбции, при которой происходит мобилизация кальция и фосфатов из костей и повышение его в крови. Кроме того, гиперфосфатемия способствует снижению числа Ca-рецепторов, через которые кальций может стимулировать синтез кальцитриола в почках и ингибировать 1-гидроксилазу, осуществляющую синтез активной формы витамина D.

В нашем исследовании при изначально повышенном уровне ионизированного кальция в крови через 1 месяц наблюдалось еще большее его повышение во всех группах,

что связано с его активным поступлением в организм вследствие назначенного лечения (Рисунок 2).

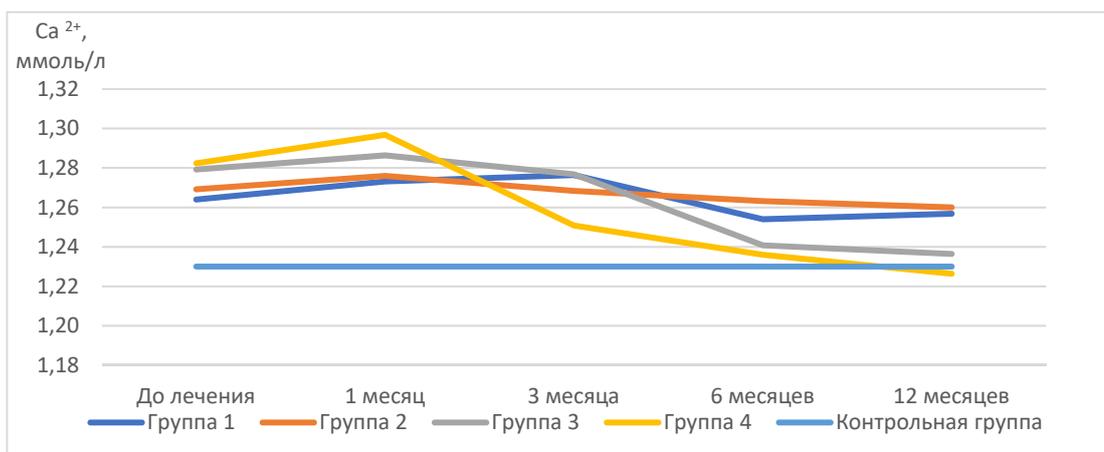


Рисунок 2 – Динамика концентрации ионизированного кальция в крови у пациентов с ХГП в различные периоды наблюдения

Снижение Ca^{2+} у пациентов, принимавших алендронат, было зарегистрировано к 4-му и 7-му месяцу наблюдения. Подобная тенденция наблюдалась и при изучении содержания фосфора в крови. Такие результаты в этот период можно объяснить активным остеогенезом, при котором кальций и фосфор являются строительным материалом и депонируются из кровеносного русла в кость.

В нашем исследовании было зафиксировано повышение общего кальция через 3 и 6 месяцев наблюдения, особенно выраженное в группах, где применялся «Тевабон» ($p < 0,001$). Это объясняется, видимо, воздействием комбинированного применения алендроната и альфакальцидола.

Следует отметить, что в 3-й и 4-й группе содержание Са и Р в крови и ротовой жидкости через 6 и 12 месяцев не отличались от контрольной группы.

Таким образом, применение препарата «Тевабон» в лечении ХГП привело к восстановлению минерального обмена. Сформулированные выводы подтверждаются и результатами исследования гормонального статуса.

Повышенное содержание ПТГ в крови пациентов с ХГП, выявленное в нашем исследовании, может быть одним из факторов возникновения и развития заболевания.

Гормон провоцирует активацию остеокластов, остеолиз и мобилизацию кальция из костей во внеклеточную жидкость. Вторичный гиперпаратиреоз у 46% пациентов мог быть следствием дефицита витамина Д, который наблюдался в нашем исследовании у 94% пациентов с ХГП. При недостатке кальцитриола нарушается образование аморфного фосфата кальция и кристаллов гидроксиапатита в органическом матриксе костной ткани, что приводит к остеомалации.

Снижение ПТГ у пациентов, принимавших «Тевабон», фиксировалось на всех сроках наблюдения, при этом через 6 и 12 месяцев не было различий в показателях по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3).

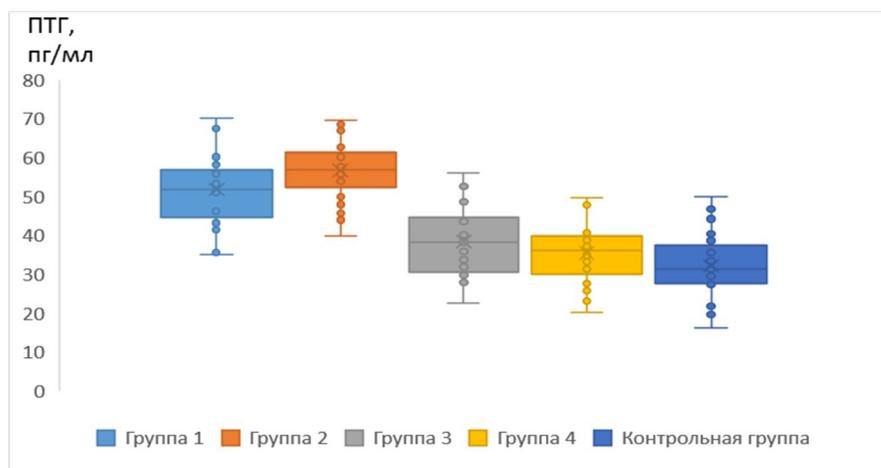


Рисунок 3 – Содержание паратиреоидного гормона в крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом через 6 месяцев наблюдения

Подавление ПТГ альфакальцидолом может быть как косвенным, так и прямым. Первый путь осуществляется благодаря увеличению синтеза кальций-связывающего белка, чувствительности к кальцию и соответственно повышению его абсорбции в кишечнике и аккумуляции клетками костной ткани. Непосредственное влияние производных витамина Д на уровень ПТГ в сыворотке крови происходит за счет подавления пролиферации клеток в паращитовидных железах, снижения синтеза гормона, оказывающего влияние на транскрипцию гена ПТГ, и соответственно уменьшения его продукции. Таким образом, можно утверждать, что снижение ПТГ в нашем исследовании происходило за счет комбинированного воздействия алендроната и альфакальцидола. В то же время уровень кальцидиола под воздействием этих препаратов повышался. Однако его повышение в нашем исследовании было отмечено и в группах, где назначался препарат «Кальцемин», но при этом значительного снижения ПТГ в этих группах в течение первых трех месяцев не наблюдалось.

У всех пациентов с ХГП уровень кальцитонина был достоверно ниже, чем в контрольной группе. Повышение содержания кальцитонина наблюдалось в группах, где был назначен «Тевабон». Возможно, происходило компенсаторное увеличение его уровня, вследствие изменения фосфорно-кальциевого обмена, а также под воздействием альфакальцидола. Кроме того, снижение уровня ПТГ (с $65,0 \pm 9,90$ пг/мл до $50,3 \pm 9,57$ пг/мл) и повышение содержания кальцитонина (с $2,21$ ($1,64-2,52$) пг/мл до $3,36$ ($3,17-3,58$) пг/мл) в крови через 1 месяц лечения было особенно выражено в основной группе, где в местной

терапии применялся метронидазол в сочетании с «Эпланом». Кальцитонин, подавляя активность остеокластов, тормозит резорбцию костного матрикса, в результате чего деминерализация костной ткани и отток из нее кальция снижается, при этом уровни секреции кальцитонина и ПТГ связаны обратной связью. Можно предположить, что активные регенераторные процессы в пародонте, в том числе восстановление костной ткани при местном применении данных препаратов, оказали системное влияние на костный метаболизм в целом. Кроме того, доказана фосфат-связывающая активность лантана при системном применении, которая приводит к снижению уровня ПТГ в крови, уменьшению чрезмерно высокого метаболизма костной ткани. Вследствие этих данных можно предположить, что частичное всасывание препарата «Эплан» в полости рта оказывает и системное влияние на гормональный статус пациентов.

Таким образом, сочетанная терапия «Тевабона» и «Эплана» привела к быстрой нормализации гормонального статуса и костного метаболизма. Более показательными маркерами обмена костной ткани являются уровни ОК, ЩФ и β -CrossLaps.

При этом многими авторами повышение концентрации ОК в крови рассматривается как индикатор усиления остеопороза. Нами была изучена динамика показателей метаболизма не только костеобразования (ОК и ЩФ), но и костной резорбции (β -CrossLaps), которая выявила повышенное содержание ОК и β -CrossLaps у пациентов с ХГП по сравнению с контрольной группой.

В связи с этим, можно сделать вывод об усилении резорбции костной ткани у пациентов с ХГП. Через 3 месяца лечения наблюдалось повышение уровня остеокальцина (Рисунок 4), особенно выраженное в группах, где применяли «Тевабон» (с $33,6 \pm 8,78$ нг/мл до $42,1 \pm 9,18$ нг/мл, $p < 0,001$).

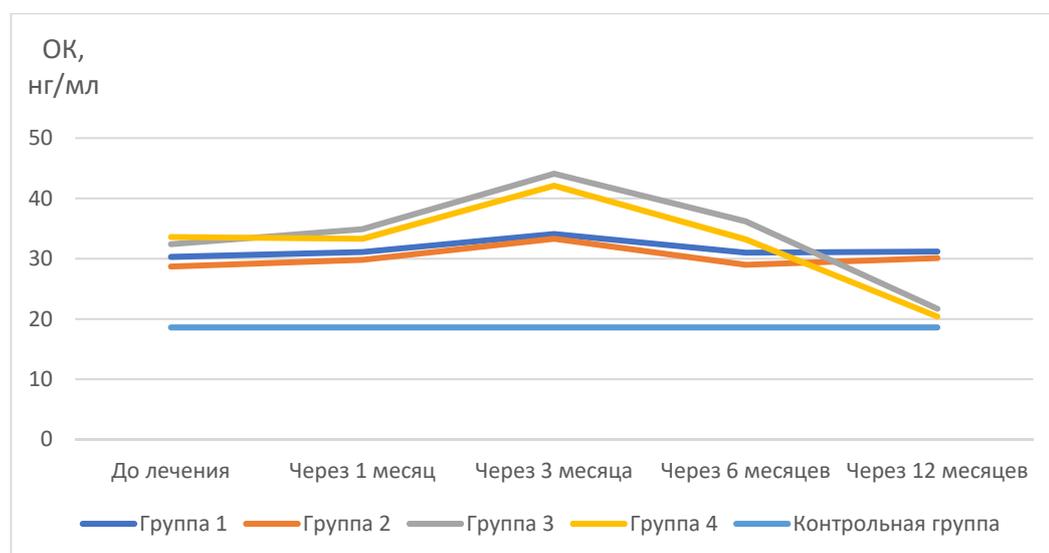


Рисунок 4 – Динамика содержания остеокальцина в крови у пациентов с ХГП в различные периоды наблюдения

Это, видимо, связано с активной фазой остеогенеза в этот период, минерализацией и прогрессивной дифференцировкой остеобластов, что приводит к усиленной выработке остеокальцина. Кроме того, в этот период наших наблюдений регистрировалось снижение маркера костной резорбции β -CrossLaps, следовательно, повышение уровня ОК в крови в этом случае не связано с усилением rareфикации костной ткани. ОК, синтезируемый остеобластами, имеет высокое сродство к гидроксиапатитам и, формируя с ними комплексы, включается в костный матрикс, однако часть его поступает в кровяное русло. При повышенном метаболизме костной ткани, но сниженных процессах минерализации синтезируемый ОК остается невостребованным и выходит в большом количестве в кровь.

Динамика, похожая на изменения содержания ОК в крови, была обнаружена нами при изучении активности ЩФ крови. До лечения уровень фермента был выше контрольных значений. Первоначальное повышение ОК и ЩФ крови в нашем исследовании связано с активацией остеобластов, участием их в созревании костного матрикса и его минерализацией. ЩФ гидролизует эфиры фосфорной кислоты, активизирует минерализацию костной ткани, переносит $(PO_4)^{3-}$ к компонентам органического матрикса, участвуя в образовании ядер кристаллизации, обеспечивая остеогенез. Через 6 месяцев наблюдалось снижение маркеров метаболизма костной ткани.

Результаты нашего исследования показали повышенную активность ЩФ ротовой жидкости у пациентов с ХГП (Рисунок 5).

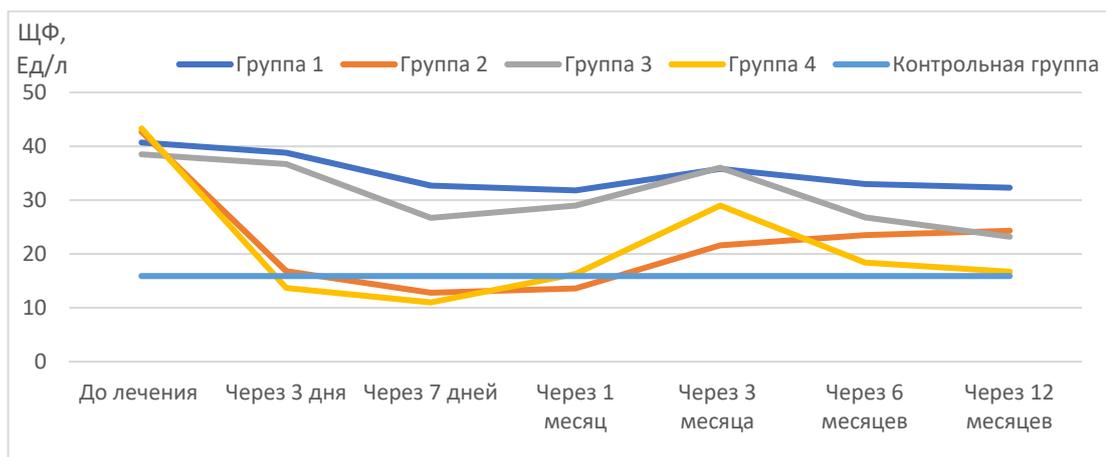


Рисунок 5 – Изменение активности щелочной фосфатазы ротовой жидкости у пациентов с ХГП в различные сроки наблюдения

Это связано с активностью микроорганизмов и является отражением степени воспаления тканей пародонта. Снижение активности ЩФ ротовой жидкости на 7-й день лечения во всех группах свидетельствовало об эффективности местной терапии, при этом, применение препарата «Эплан» позволило добиться снижения уровня ЩФ до контрольных

значений уже на 3-й день лечения (16,8 (15,0-17,9) Ед/л для 2-й группы и 13,8 (7,36-15,9) Ед/л для 4-й группы при значениях в группе контроля 15,6 (10,9-17,2) Ед/л). Это можно объяснить антимикробной активностью «Эплана», а также противовоспалительными свойствами данного препарата. Повышение активности ЩФ через 3 месяца лечения у пациентов с ХГП, особенно выраженное в группах, где применялся препарат «Тевабон», видимо, объясняется усилением минерализации в костной ткани, поскольку возобновления воспалительных процессов в тканях пародонта, судя по уровню индекса РМА и результатам обследования на системе «Florida Probe», в этот период не наблюдалось.

В нашем исследовании также было обнаружено снижение МПКТ у пациентов с ХГП. Результаты нашей работы демонстрируют ее повышение через 12 месяцев наблюдения в группах, где пациентам назначался «Тевабон». Отмечены анаболические эффекты алендроната, их способность блокировать апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулируя образование новой кости. Наше исследование показало увеличение МПКТ в результате применения алендроната и альфакальцидола, а также под воздействием «Эплана», что можно объяснить системным влиянием соединений лантана на костную ткань, а также за счет его фосфат-связывающей активности.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали необходимость определения у пациентов с ХГП таких показателей, как содержание кальция, фосфора, гормонов, регулирующих минеральный обмен, и маркеров костного метаболизма в связи с их влиянием на процессы, происходящие в пародонте при развитии заболевания. Кроме того, отмечались некоторые изменения гормонального фона (снижение кальцитриола и кальцитонина, повышение ПТГ), которые могут быть одним из этиологических факторов ХГП.

Результаты нашего исследования также продемонстрировали клиническое улучшение, нормализацию гормонального фона, показателей метаболизма костной ткани на фоне применения в схеме комплексного этиопатогенетического лечения препаратов «Эплан» и «Тевабон».

ВЫВОДЫ

1. Результаты клинического обследования продемонстрировали высокий уровень воспалительных процессов и увеличение комплексного пародонтального индекса по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$), при этом у 98% обследованных пациентов до лечения обнаружена неудовлетворительная гигиена полости рта. Результаты денситометрии проксимального отдела бедра выявили снижение

- показателей минеральной плотности костной ткани у всех обследуемых по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$)
2. Анализ исходных биохимических показателей ротовой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом указывает на повышение уровня кальция общего, фосфора неорганического и щелочной фосфатазы по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$). Результаты исходного биохимического обследования сыворотки крови выявили нарушения минерального обмена и костного метаболизма: повышение паратиреоидного гормона в 46% случаев, снижение кальцитриола у 94% пациентов по сравнению с нормативными значениями, повышенные показатели костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин) и костной резорбции (β -CrossLaps), снижение уровня кальцитонина по сравнению с контрольными наблюдениями ($p < 0,001$).
 3. Динамика исследуемых клинических показателей на этапах лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом обосновывает преимущества использования препарата на основе гликолана «Эплан» в качестве эффективного средства местной медикаментозной терапии в сочетании с препаратом «Тевабон» для системного применения. На 3-й день лечения при использовании оригинальной схемы медикаментозной терапии наблюдалось снижение комплексного пародонтального индекса в 1,5 раза, а париллярно-марганально-альвеолярного индекса – почти в 2 раза ($p < 0,001$), уменьшение глубины пародонтальных карманов в 1,4 раза.
 4. В результате сочетанной терапии препаратами на основе гликолана, алендроната и альфакальцитриола наблюдались наиболее выраженные изменения, при которых через 12 месяцев наблюдения биохимические показатели ротовой жидкости и сыворотки крови соответствовали контрольным значениям, отмечалась нормализация гормонального статуса и маркеров костного метаболизма, что свидетельствовало о наилучшем результате при лечении пациентов с агрессивным пародонтитом.
 5. Сравнительный проспективный анализ эффективности применения различных схем медикаментозного лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом выявляет преимущества использования препаратов на основе гликолана и алендроната с альфакальцитриолом для ускорения процессов восстановления тканей пародонта, сокращения продолжительности терапии и достижения стойкой длительной ремиссии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с агрессивным пародонитом должно проводиться комплексное обследование с оценкой гормонального статуса и определением уровня показателей костного метаболизма для составления индивидуализированной этиопатогенетической схемы лечения.
2. При составлении плана комплексного лечения агрессивного пародонтита необходима консультация стоматолога-хирурга, стоматолога-ортопеда, специалистов других профилей (эндокринологов, гинекологов, ортопедов).
3. Для повышения эффективности терапии больных с агрессивным пародонитом рекомендуется включать в схемы лечения препараты, влияющие на обмен костной ткани, на основе алендроната и альфакальцидиола.
4. В составе местной терапии наиболее эффективно применение препарата «Эплан», обладающего антимикробным, противовоспалительным, дегидратирующим, ранозаживляющим действием.
5. Схема и методика лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонитом:

- местное лечение хронического генерализованного пародонтита должно включать профессиональную гигиену полости рта, полирование корней зубов с использованием ультразвуковой системы Вектор, промывание пародонтальных карманов антисептическим 0,05% раствором «Хлоргексидина», закладывание в пародонтальные карманы смеси в виде кашицы, приготовленной *ex tempore*, содержащей 250 мг метронидазола, смешанного с 5-7 каплями препарата «Эплан» жидкой формы. Процедуру проводить ежедневно в течение 7 дней;

- общее лечение включает назначение препарата «Тевабон» в дозировке: по 1 таблетке алендроната по 70 мг 1 раз в неделю и по 1 капсуле альфакальцидиола по 1 мкг ежедневно в течение 3 месяцев.

Важная роль в сокращении количества обострений и увеличении сроков ремиссии заболевания отводится динамическому наблюдению пациентов, которое должно проводиться каждые 3 месяца с целью коррекции гигиены полости рта и проведения по показаниям повторного курса местного лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Патент: Пат. 2628880 Российская Федерация, МПК А61К 31/4164 А61К 31/66 А61К 47/10 А61Р 1/02. Способ лечения быстро прогрессирующего пародонтита (БПП)/ Е. С. Качесова, О. А. Успенская; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «НиЖГМА» Минздрава России. - № 216141782; заяв. 24.10.2016; опубли. 22.08.2017, Бюл. №24, С.1.

2. Качесова, Е. С. Усовершенствование местного лечения пародонтита / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Современные тенденции развития науки и технологий: сборник по материалам XXI междунар. науч.-практ. конф. – 2016. – № 12, ч. 2. – С. 106-110.
3. Качесова, Е. С. Повышение эффективности местного медикаментозного лечения быстро прогрессирующего пародонтита / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Кафедра. – 2017. – № 59. – С. 28-30. (из перечня ВАК)
4. Качесова, Е. С. Изменение биохимических показателей крови при лечении быстро прогрессирующего пародонтита / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, №2. – С. 33-38. (из перечня ВАК)
5. Качесова, Е. С. Особенности обмена кальция при лечении быстро прогрессирующего пародонтита / Е. С. Качесова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 10, стр. 91-93. (из перечня ВАК)
6. Качесова, Е. С. Применение «Эплана» в местном лечении генерализованного пародонтита тяжелой степени / Е. С. Качесова // Dental Forum. – 2017. – № 4 (67). – С. 38. (из перечня ВАК)
7. Качесова, Е. С. Роль общих и местных факторов в возникновении и развитии хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. – С.188. (из перечня ВАК)
8. Качесова, Е. С. Новая схема комплексного лечения агрессивных форм пародонтита / Е. С. Качесова, Е. А. Шевченко, О. А. Успенская // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 209 – 216. (из перечня ВАК, входит в международную базу цитирования Scopus)
9. Качесова, Е. С. Изменение гормонального статуса на фоне лечения быстро прогрессирующего пародонтита / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, №1. – С. 60-64. (из перечня ВАК)
10. Качесова, Е. С. Биохимические показатели ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – Казань. – 2018. – С. 452-456.
11. Качесова, Е. С. Влияние лантана на содержание кальция и фосфора в ротовой жидкости у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Е. С. Качесова // Клинический случай: сборник тезисов научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды». – 2018. – С. 216-217.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИГР-У – упрощенный индекс гигиены полости рта

КПИ – комплексный пародонтальный индекс

МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем Всемирной организации здравоохранения десятого пересмотра.

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ОК – остеокальцин

ПТГ – паратиреоидный гормон (паратгормон)

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ЩФ – щелочная фосфатаза

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

β -CrossLaps – β -СТх – β -изомеризованные С-концевые телопептиды, продукты распада коллагена I типа

Качесова Евгения Сергеевна
Клинико-лабораторное обоснование сочетанной медикаментозной терапии пародонтита
Автореф. дисс. на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.
Подписано в печать 15.09.2018. Заказ № _____
Формат 60×84^{1/16}. Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз.