

ЭТИДРОНАТ НАТРИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ

ETIDRONATE SODIUM IN COMPLEX TREATMENT WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS: EFFICACY EVALUATION VARIOUS METHODS

R. Ilyina
L. Muhamedzhanova

Summary. Research result of using etidronate sodium by two methods — peroral administration and intraoral washing are presented. Increase level of pyridinoline was found in patient with chronic generalized periodontitis. Decrease level of pyridinoline and improvement periodontal index was identified by peroral administration. Statistically non-significant decreasing of pyridinoline, hygienic and periodontal index was discover by intraoral washing etidronate sodium.

Keywords: etidronate sodium, chronic generalized periodontitis, pyridinoline in blood, osteoporosis, periodontal index.

Ильина Роза Юрьевна

*К.м.н., доцент, Казанская государственная
медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
ilroza@yandex.ru*

Мухамеджанова Любовь Рустемовна

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Чувашский
государственный университет им. И. Н. Ульянова»
Министерства науки и высшего образования России
lr71@bk.ru*

Аннотация. Представлены результаты использования этидроната натрия двумя методами у пациентов с хроническим генерализованным пародонтизом: перорального приема препарата и в виде внутриворотковых орошений. У пациентов с хроническим пародонтизом было выявлено высокое значение пиридинолина в крови. При пероральном приеме этидроната натрия отмечалось снижение уровня пиридинолина и улучшение значения пародонтальных индексов. При внутриворотковом орошении препаратом было выявлено снижение гигиенического, пародонтального индексов и достоверное снижение уровня пиридинолина в сыворотке крови.

Ключевые слова: этидронат натрия, хронический генерализованный пародонтит, пиридинолин, остеопороз, пародонтальные индексы.

Отечественный препарат «Ксидифон» (этидронат натрия) относится к химической группе бисфосфонатов и в настоящее время является, с нашей точки зрения, недооцененным на рынке отечественных лекарственных средств, хотя его зарубежный аналог — этидронат, один из самых популярных бисфосфонатов во многих странах мира [9,10]. Отличительными особенностями этидроната натрия являются: высокая эффективность, хорошая переносимость, низкая стоимость, небольшое количество побочных эффектов, удобство перорального приема.

Этидронат натрия («Ксидифон», ПО «Мосхимфарм-препараты») нашёл применение и в стоматологии. К фармакологическим эффектам препарата относится регуляция обмена кальция, который образует на поверхности зубной эмали хемосорбционный слой, препятствующий образованию налёта на зубах и зубного камня [4]. Кроме того, препарат входит в состав зубного эликсира «Ксидент». Селезнев А. Н. и соавт., 2002, использовали регулирующие свойства «Ксидифона» в отношении регионарного гомеостаза Ca^{2+} , что позволило компенсировать патологический механизм развития воспалительного процесса при пародонтизме. Авторы рекомендовали вну-

триротковые ополаскивания полости рта 2% раствором препарата 2–3 раза в день в течение недели и достигли при этом противоотёчного, противовоспалительного эффекта [7].

При хроническом генерализованном пародонтизме происходит остеокласт-опосредованная деструкция костной ткани альвеолярного отростка челюстей, приводящая к вертикальной / горизонтальной убыли трабекулярной кости альвеолы. В связи с этим, многие авторы рекомендуют включать в состав комплексной терапии при пародонтизме антирезорбенты [1]. Для контроля эффективности проводимого лечения используются маркёры резорбции костной ткани [3,5]. Одним из широко используемых биохимических маркёров распада коллагена костного матрикса является определение уровня пиридинолина в крови. Метод основан на количественной оценке поступивших в сыворотку крови продуктов деградации коллагена I и II типа, присутствующих в костях и хрящах [5,12]. При этом данный продукт костного метаболизма тонко реагирует на изменения в костном обмене даже на ранних сроках антирезорбентной терапии. Поэтому определение уровня пиридинолина в сыворотке крови часто используется в экспериментальной

и клинической медицине и для оценки эффективности результатов лечения.

По данным некоторых авторов, при возникновении периимплантита в крови повышается содержание пиридинолина, что свидетельствует об активном резорбтивном процессе в костной ткани [8,11]. Однако нами не найдено литературных сведений об использовании пиридинолина для оценки тяжести процесса при хроническом пародонтите.

Целью настоящего исследования явилось сравнение двух методов применения препарата «Ксидифон» (перорального приёма и интратротова орошения полости рта) при лечении хронического генерализованного пародонтита методом оценки уровня маркера резорбции костной ткани в сыворотке крови.

Материалы и методы исследования

Для реализации цели исследования в ООО «Твой стоматолог» (г. Казань) были обследованы 45 пациентов,отягощенных хроническим генерализованным пародонтитом (25 женщин и 20 мужчин). Методом случайной выборки пациенты были ранжированы на две группы. Пациенты 1-й группы (23 человека) принимали 20% раствор препарата «Ксидифон» (этидронат натрия) в дозе 5–7 мг/кг массы тела 1 раз в день (утром) за 30 минут до еды в течение месяца. Лечение препаратом сочетали с приёмом солей кальция (глюконат кальция по 1 таб. 2 раза в день в течение 14 дней) во второй половине дня. Препарат не назначали пациентам с заболеваниями почек, а также при гипокальциемии и беременности (Протокол № 4/05 Комитета по Этике ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, 2014 г.). Пациенты 2-й группы применяли 2% раствор препарата «Ксидифон» в виде интратротовых ванночек после каждого приёма пищи в течение месяца. Рекомендовалось интенсивное ополаскивание раствором в течение 2–3 минут после предварительного гигиенического ухода за полостью рта и воздержание от приёма пищи в течение 1 часа после процедуры.

В качестве контрольной группы были обследованы 18 пациентов с интактным пародонтом (10 женщин и 8 мужчин). Средний возраст пациентов составил $45,61 \pm 8,12$ лет и во всех группах обследованных выборка была рандомной по возрасту. Максимальный возраст составил 55 лет, минимальный — 33 года, медиана возраста составила 44,9 года.

Клиническое исследование включало сбор анамнеза, осмотр, зондирование, пародонтометрию. Для определения степени тяжести заболевания применялся пародонтальный индекс Рассела (ПИ), учитывающий тяжесть поражения пародонта у каждого зуба — от гингивита

до деструкции тканей пародонта и подвижности зубов. Для оценки степени распространенности воспалительного процесса применялась проба Свракова (йодное число Свракова — ЙЧС) [2]. При этом проводилось окрашивание прилегающей к нижним фронтальным зубам десны 2% раствором йода и по степени окрашивания вычислялось ЙЧС.

У всех обследуемых пациентов проводили оценку гигиенического состояния полости рта с помощью индекса Грина-Вермильона (ГИ) [Greene J.S., Vermillion J.R., 1964], который вычислялся как сумма показателей зубного налета и зубного камня в области шести зубов.

Всем пациентам было проведено индивидуальное обучение гигиене полости рта с контролем качества гигиенической очистки зубов, комплекс профессиональной гигиены рта в виде снятия супра- и субгингивальных зубных отложений. Хирургическое лечение включало проведение кюретажа пародонтальных карманов с последующей обработкой антисептическими и противовоспалительными препаратами.

Для определения уровня пиридинолина в сыворотке крови у пациентов натощак забиралось 2 мл крови из локтевой вены. Уровень пиридинолина контролировался до начала лечения пациентов и после курса проведенной терапии этидронатом натрия. Анализ образцов проводился в биохимической лаборатории ГАУЗ РКПБ (г. Казань) с использованием иммуноферментного набора ЗАО «БиоХимМак».

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи программы «SPSS-14 for Windows». Проверка выборки на нормальность распределения проводилась по критерию Колмогорова-Смирнова, выборка принята нормальной с $p > 0,05$. Вычислялась средняя арифметическая — M , стандартное отклонение — m . Достоверность полученных данных оценивали с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони на множественность сравнения (С. Гланц, 1999). Для выяснения зависимости между отдельными показателями применялся корреляционный анализ Пирсона. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У пациентов с активным течением хронического генерализованного пародонтита после проведенного комплексного лечения наблюдалось значительное улучшение состояния тканей пародонта. Так, у пациентов, получавших этидронат перорально, в 2,1 раза уменьшились значения индекса Рассела (таб. 1). Пациенты отмечали уменьшение кровоточивости дёсен при чистке зубов, уменьшение степени подвижности зубов. Больные

Таблица 1. Показатели пародонтальных и гигиенического индексов у больных ХГП с различным типом приема этидроната натрия

Показатели	Контрольная группа		Больные ХГП			
			пероральный приём этидроната натрия		внутриротовы орошения этидронатом натрия	
	n=18		n=15		n=17	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Йодное число Свракова	1,12±0,24	1,08±0,18	4,32±0,31**	2,44±0,17**Δ	4,18±0,35**	3,12±0,20**Δ
Пародонтальный индекс	0,56±0,02	0,48±0,03	4,38±0,15**	2,09±0,11**Δ	4,47±0,12**	2,97±0,33**Δ
Гигиенический индекс	1,81±0,19	1,52±0,13	3,21±0,28**	1,92±0,13*Δ	2,93±0,15*	1,77±0,12*Δ

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — статистическая достоверность различий между группами больных ХГП и контрольной; Δ — $p < 0,05$ — статистическая достоверность различий между группами больных ХГП с различным типом применения этидроната натрия. Остальные различия статистически недостоверны.

ХГП, принимавшие этидронат в виде орошения полости рта, также отмечали улучшение. Значения индекса Рассела у них уменьшились в 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями до начала терапии препаратом. Если до начала терапии у пациентов с ХГП определялась тяжёлая степень воспалительного процесса, то после проведённого курса лечения удалось перевести заболевание в среднюю степень тяжести.

Индекс Рассела оценивает также деструкцию костной ткани, которая проявляется в виде подвижности зубов и невозможности их функциональной нагрузки. Устранение зубного налёта, как причинного фактора развития хронического пародонтита, введение антирезорбента в состав комплексного лечения — факторы, значительно влияющие на эффективность лечения.

При оценке ИЧС также были выявлены положительные изменения состояния пародонта (таб.1). У пациентов 1 группы ИЧС уменьшилось после эксперимента в 1,8 раза, а 2-й — в 1,3 раза. Противовоспалительный и противоотёчный эффекты проявлялись у всех пациентов после проведения комплекса профессиональной гигиены рта. Однако в 1-й группе пациентов результат лечения существенно отличался от аналогичных показателей пациентов 2-й группы. При купировании воспалительного процесса снижается активность костной щелочной фосфатазы, в крови возрастает титр факторов специфической и неспецифической иммунной защиты. Появляются благоприятные условия для запуска процесса синтеза костной ткани, которое невозможно при воспалении [1]. Пероральный приём этидроната натрия активизирует процесс регенерации костной ткани, который проявляется у пациентов с ХГП.

В обеих исследуемых группах было выявлено снижение гигиенического индекса (таб. 1). Профессиональное удаление зубного налёта, обучение гигиене полости рта

благоприятно отражалось на состоянии полости рта. После месяца приёма этидроната натрия в 1-й и 2-й группе наблюдалось уменьшение количества мягкого зубного налёта и незначительный прирост зубного камня в зонах ретенции. Выраженного уменьшения зубного налёта и образования камня, описанного в работах Селезнева А. Н. (2002), нами обнаружено не было. На наш взгляд, только активное участие пациента в уходе за полостью рта может обеспечить стабильный результат и длительную ремиссию воспалительного процесса. Использование этидроната натрия в качестве ополаскивателя полости рта благоприятно отражается на тканях пародонта, но полностью предотвратить образование неминерализованных и минерализованных зубных отложений не в состоянии.

При анализе уровня пиридинолина в крови отмечалось существенное увеличение значения до начала терапии в группах пациентов с ХГП, в 2,7 раза в 1-й группе и 2,6 раза во 2-й. При этом средний возраст пациентов не соответствовал времени наступления сенильного остеопороза. Статистически значимых различий между группами пациентов по полу мы также не обнаружили, хотя в выборке присутствовали женщины в возрасте наступления постменопаузы и в литературе описана активизация процесса деструкции костной ткани в пародонте при снижении уровня эстрогена у женщин [6]. Кроме того, в контрольной группе, рандомной по возрасту, показатели уровня пиридинолина в сыворотке крови соответствовали норме (рис. 1). Следовательно, высокое содержание в крови маркера резорбции костной ткани может свидетельствовать об активности процесса в челюстных костях, разрушении кости в фуркационных зонах, что мы и наблюдаем при хроническом пародонтите.

Контроль эффективности применения антирезорбента отражался на значениях уровня пиридинолина в сы-

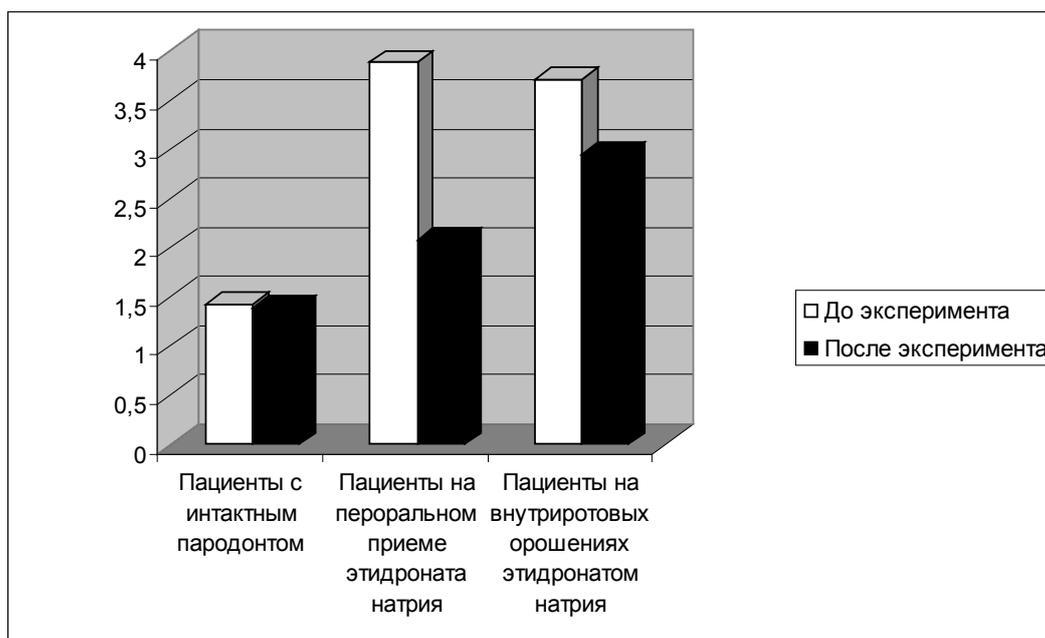


Рис. 1 Значения уровня пиридинолина сыворотки крови (в нмоль/л) у пациентов исследуемых групп.

воротке крови. У пациентов 1-й группы уровень маркера резорбции костной ткани достоверно снизился по сравнению с параметрами до начала курса лечения в 1,9 раза ($p < 0,05$) (рис. 1). Комплексное лечение пародонтита с устранением агрессивного воздействия микрофлоры позволило устранить воспалительно-деструктивный компонент. Совместный же прием этидроната натрия позволил затормозить процесс, что отразилось на значении уровня маркера резорбции костной ткани.

В группе пациентов, применявших методику внутривороткового орошения этидроната натрия, также снизились значения уровня пиридинолина в 1,3 раза ($p > 0,05$), однако недостоверно по сравнению с показателями до начала курса лечения.

На наш взгляд, профессиональная гигиена полости рта, санация пародонтальных карманов оказывают благоприятное воздействие на состояние костной ткани в очаге поражения. Применение этидроната натрия при орошении способствовало механическому вымыванию микробного налета, стабилизирующему эффекту в отношении гомеостаза Ca^{2+} в слюне, снижению количества зубного налета (таб. 1). Поэтому применение этидроната натрия в виде ополаскивателя полости рта вполне оправданно, но активных изменений в костной ткани пародонта, при этом ожидать не следует.

Мы выявили высокую положительную корреляционную зависимость между значением уровня пиридинолина в крови и индексом Рассела — 0,815 ($p = 0,0262$). Сред-

няя положительная корреляция была выявлена между ИЧС и уровнем пиридинолина — 0,613 ($p = 0,0344$). Таким образом, определяется прямая зависимость между степенью воспаления в пародонте и значением продукта распада коллагена (пиридинолином).

В течение курса лечения у пациентов не было зарегистрировано случаев побочных эффектов или жалоб на ухудшение самочувствия при применении этидроната натрия.

Обсуждение результатов

Хронический генерализованный пародонтит протекает на фоне интенсивной остеокласт-опосредованной резорбции костной ткани челюстей, которая не всегда связана с системным остеопорозом [1,3,11]. Многие исследователи с целью купирования воспалительно-деструктивных изменений в костной ткани пародонта обсуждают использование фармакотерапевтических препаратов, способствующих стимуляции остеогенеза [1,2]. Бисфосфонаты, в том числе и этидронат натрия, не стимулируют образование новой костной ткани, они оказывают своего рода «консервирующий» эффект и не дают дальше развиваться резорбтивному процессу. Однако включение антирезорбентов в комплексное лечение пародонтита способствует также купированию воспалительного процесса. Требуется дополнительные исследования для определения прогноза длительности ремиссии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при использовании бисфосфонатов, поскольку основная проблема

в лечении этого заболевания — добиться стабильности процесса. Возможно, эффективнее применять данную группу препаратов в период активизации воспалительного процесса, а в период ремиссии включать в комплекс фармакотерапевтических мероприятий лекарственные средства с остеостимулирующим эффектом, направленным на активизацию процессов костеобразования путём стимуляции функциональной активности клеток остеобластной линии.

Использование в эксперименте методики определения уровня пиридинолина, как маркера резорбции костной ткани, оказалось достаточно эффективным. Мы рекомендуем его использование в стоматологической практике для оценки тяжести деструктивного процесса в пародонте и определения эффективности проводимого лечения. При этом у пациента должен быть исключен системный остеопороз (сенильный, лекарственный, постменопаузальный и др.), т.к. его наличие ухудшает течение пародонтита и проявляется резистентность к проводимому лечению.

Результаты проведенного нами исследования показали более высокую эффективность применения перорального приёма этидроната натрия, чем внутривидовых орошений. Залогом эффективности лечения пародонтита в настоящее время считается комплексный подход, который учитывает многофакторность патогенеза данного заболевания. По этой причине совместное воздействие на костную ткань путём устранения про-

дуктов метаболизма микробной среды и замедления процесса резорбции дало достоверный положительный результат. Тем не менее, можно рекомендовать использование орошения полости рта раствором этидроната натрия при хроническом пародонтите пациентам, у которых есть противопоказания к пероральному приёму препарата, тенденция к активному образованию минерализованного зубного налёта в качестве средства личной гигиены. Рекомендуется использовать препарат курсом в течение месяца, с перерывом в 3–4 месяца, под контролем лечащего врача-стоматолога.

Вывод

Выявленные изменения в метаболизме костной ткани свидетельствуют об активных процессах резорбции у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и доказывают необходимость включения в комплексную терапию препаратов антирезорбтивного действия. Определение уровня пиридинолина в сыворотке крови может быть использовано для мониторинга метаболических процессов в костной ткани пародонтологических пациентов (оценки активности деструктивного процесса в пародонте) и контроля эффективности проводимого лечения. Пероральное использование этидроната натрия более эффективно по сравнению с внутривидовым орошением им полости рта. Рекомендуется пероральное использование раствора этидроната натрия у пациентов в период обострения хронического пародонтита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атрушкевич В. Г. Остеопороз в клинике болезней пародонта // Российский стоматологический журнал. 2007. № 5. С. 42–46.
2. Безрукова И.В., Грудянов А. И. Классификация агрессивных форм воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология. 2002. № 5. С. 45–48.
3. Ильина Р.Ю., Мухамеджанова Л. Р. Опыт применения препарата «Ксидифон» для лечения хронического генерализованного пародонтита // Врач-аспирант. 2012. № 3(52). С. 79–84.
4. Михеева Е. А. Применение ксидифона в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2-го типа: автореф. дисс. канд. мед. наук. Смоленск. 2004. 18 с.
5. Насонов Е. Л. Проблемы остеопороза: изучение биохимических маркеров костного метаболизма // Клиническая медицина. 1998. № 5. С. 20–25.
6. Островская Л.Ю., Ханина А. И. Лечение хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Том 11. № 1. С. 69–73.
7. Селезнев А. Н., Петрович Ю. А., Колобкова Л. Н. Патогенетическое обоснование применения ксидифона в комплексной терапии болезней пародонта // Стоматология. 2002. № 2. С. 23–26.
8. Arkan F., Buduneli L., Lappin DF. C-telopeptide pyridinoline crosslinks of type I collagen, soluble RANKL, and osteoprotegerin levels in crevicular fluid of dental implants with peri-implantitis: a case-control study // Int J Oral Maxillofac Implants. 2011. Vol.26(2). P. 282–9.
9. Byun JH, Jang S, Lee S. The Efficacy of Bisphosphonates for Prevention of Osteoporotic Fracture: An Update Meta-analysis // J Bone Metab. 2017 Feb. 24(1). P. 37–49.
10. Delmas PD., Marcus R. Utility of biochemical markers in osteoporosis // Osteoporosis. 1996. P. 1075–1088.
11. Rakic M, Lekovic V., Nikolic-Jakoba N. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study // Clin Oral Implants Res. 2012. Vol.4. P. 1233–1245.
12. Risteli L, Risteli J. Biochemical markers of bone metabolism // Ann. Med. 1993. Vol.25. P. 385–393.