

Л.П. Герасимова,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой
терапевтической стоматологии с курсом
ИДПО

Т.С. Чемикосова,
к.м.н., доцент кафедры терапевтической
стоматологии с курсом ИДПО

Ф.Х. Камилов,
д.м.н., профессор кафедры биологической
химии

Т.Н. Шаймарданов,
аспирант кафедры терапевтической
стоматологии с курсом ИДПО

Башкирский государственный
медицинский университет

Применение нанодисперсной формы глюконата кальция при дентальной имплантации у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Резюме. Изучалось применение нанодисперсной формы глюконата кальция при дентальной имплантации у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) для усиления процессов остеосинтеза, минерализации и остеоинтеграции. В исследовании участвовали 89 пациентов 35–44 лет после пародонтологической подготовки, которых лечили по стандартному протоколу (I группа, 44 человека) и с включением в схему лечения нанодисперсной формы кальция (II группа, 45 человек). Контрольную группу составили 30 человек того же возраста. Во всех группах сравнивали результаты клинических, рентгенологических и биохимических исследований. Через 6 и 12 месяцев после лечения в I группе показатели минерального обмена и маркеры ремоделирования костной ткани в плазме крови достоверно не изменились. Во II группе включение нанодисперсной формы кальция при подготовке и проведении дентальной имплантации способствовало коррекции минерального обмена костного ремоделирования с улучшением остеосинтеза, увеличению минеральной плотности костной ткани и отсутствию клинических осложнений.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, дентальная имплантация, нанодисперсная форма глюконата кальция

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) является наиболее распространенным заболеванием, на его долю приходится 80–95% стоматологических заболеваний, и он является основной причиной потери зубов у взрослого населения [9]. В современной стоматологии для коррекции дефектов зубного ряда широко применяется дентальная имплантация. Несмотря на очевидный прогрессивный характер данного метода лечения, появляется все больше сведений о риске развития осложнений, особенно отдаленных [4, 12, 15]. Актуальность ситуации подчеркивается и тем, что отягощенность ХГП негативно влияет на отдаленные результаты имплантации [13]. Успех имплантационного лечения при ХГП связан с функциональным состоянием,

Summary. The use of nanodispersed form of calcium gluconate in dental implantation in patients with chronic generalized periodontitis (CGP) was studied to enhance the processes of osteosynthesis, mineralization and osseointegration. In the study, 89 patients aged 35–44 years participated, after parodontological training, who were treated according to the standard protocol (Group I, 44 patients) and included in the treatment regimen nanodispersed form of calcium (group II, 45 people). The control group consisted of 30 people of the same age. In all groups, the results of clinical, radiologic and biochemical studies were compared. After 6 and 12 months after treatment in group I, the parameters of mineral metabolism and markers of bone tissue remodeling in blood plasma did not change significantly. In group II, the inclusion of a nanodispersed form of calcium in the preparation and carrying out of dental implantation helped to correct the mineral metabolism of bone remodeling with the improvement of osteosynthesis, an increase in the bone mineral density and the absence of clinical complications.

Key words: chronic generalized periodontitis, dental implants, nano-disperse form of calcium gluconate

иммунным статусом организма, а также характером течения местных и общих метаболических процессов при приживлении имплантатов. Заметную роль в интеграции имплантата и кости играет фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм кости. Ингибирование остеорезорбции, активация костеобразования и минерализации могут оптимизировать остеоинтеграцию имплантатов.

С этих позиций представляют интерес клинические данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с заболеваниями пародонта, приводящими к адентии, нередко выявляются низкие показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [1, 2]. Ключевым компонентом профилактики и лечения снижения МПКТ, включая кости лицевого скелета, является оптимизация

обмена кальция [11]. В литературе имеются сведения о положительном эффекте применения антирезорбтивных, остеонаболических средств и препаратов кальция в лечении больных с заболеваниями пародонта с потерей МПКТ лицевого скелета [1, 5]. Адекватное поступление кальция в организм при ХГП в сочетании с метаболическими остеопатиями является безопасной и оправданной стратегией активации остеогенеза, включая и процессы остеоинтеграции имплантата.

Кальций, как и ряд других элементов, в определенной степени напрямую усваивается в кишечнике в зависимости от концентрации в пище [8], однако основной механизм, обеспечивающий его всасывание, связан с витамин-D-зависимым активным транспортом, и совершенно справедливо для профилактики и лечения остеопении и остеопороза рекомендуется прием препаратов, содержащих одновременно соли кальция и витамина D [11].

Значительного повышения биодоступности кальция и обеспечения его адекватного поступления можно добиться путем превращения фармакопейного глюконата в нанодисперсную форму путем механоактивированного диспергирования с образованием 50–100 нм частиц [7, 10]. Высокая дисперсность наноматериалов приводит к появлению у них способности проникать через биологические барьеры [3]. Глюконат в нанодисперсной форме способствует усвоению кальция и оказывает эффективное действие на обмен костной ткани при экспериментальной остеопении [7].

В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных применению нанодисперсной формы глюконата кальция при дентальной имплантации у пациентов с ХГП, что и определило цель исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После предварительного обследования для дентальной имплантации выбрали 89 пациентов 35–44 лет, которых поделили на две группы: I (сравнения) – 44 человека (20 мужчин и 24 женщины) и II (основную) – 45 человек (20 мужчин и 25 женщин). Контрольную III группу составили 30 человек (10 мужчин и 20 женщин) того же возраста, обратившихся по поводу профилактической гигиены полости рта. Критериями отбора был возраст, средняя степень тяжести ХГП, потеря от 1 до 3 зубов на половине челюсти, отсутствие диагностированного системного остеопороза, сахарного диабета, онкологических и хронических заболеваний в стадии обострения, а также снижение МПКТ в пределах $-1,1$; $-2,5$ Т-индекса при двухэнергетической рентгеновской денситометрии – остеометрии позвонков поясничного отдела. Пациентам обеих групп была проведена традиционная пародонтологическая подготовка и дентальная имплантация по принятому протоколу. Пациенты I группы в течение 3 месяцев после имплантации принимали таблетки препарата «Кальций-Д₃ Никомед» (1,25 г карбоната кальция с 5 мкг витамина D₃), а во II группе – нанодисперсную форму глюконата

кальция внутрь и местно. Внутрь нанодисперсная форма препарата использовалась в виде капсул «БиоНакт» («Королев Фарм», Россия) по 4 штуки 2 раза в день за две недели до имплантации и в течение 3 месяцев после имплантации с месячными перерывами между приемами, местно – в форме стоматологического карандаша. Капсула «БиоНакт» содержит 250 мг нанодисперсной формы глюконата кальция, стоматологический карандаш – нанодисперсную форму глюконата кальция – 0,4 г, парафин и вазелиновое масло – по 0,4 г, эмульгатор E433 – 0,6 г, низкомолекулярный полиэтилен – 2,0 г, лутрол F 127 (полоксамер 407) – 0,02 г [6]. Стоматологический карандаш использовали в течение 2 недель до имплантации и в течение месяца после, проводя горизонтальные движения на соответствующем сегменте челюсти с обеих сторон плавными движениями без усилий ежедневно 3 раза.

Всем пациентам проводили клинические, рентгенологические и биохимические исследования. Клиническое обследование включало анализ жалоб, анамнеза и показателей, отражающих общее состояние пациента и местных изменений. Использовали стандартные схемы стоматологического обследования, на основе рекомендаций ВОЗ (1987 г.) рассчитывали индексы КПУ, ОНI-S, РМА, SPITN; проводили ортопантомографию или конусно-лучевую томографию; оценивали МПКТ по Т-индексу двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позвонков L1–L4 на аппарате «Explorer» (США). В плазме крови определяли концентрацию Ca, P и Mg (наборы реагентов «Вектор Бест», Россия). О метаболизме костной ткани судили по концентрации в плазме крови С-концевых телопептидов коллагена I типа (β -СТХ; реагенты Nordic Bioscience Diagnostic, Дания) и костной щелочной фосфатазы (КЩФ; реагенты Quidel, США), определение которых осуществляли на комплексе анализатора «Униплан» (Россия).

Проводился контроль индивидуальной гигиены и профессиональная гигиена рта через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом обследовании через 1 месяц после дентальной имплантации у всех пациентов жалоб на общее состояние и на дискомфорт в полости рта не выявлено. При осмотре отмечен нормальный цвет десны и всей слизистой оболочки рта, индекс гигиены удовлетворительный – $0,97 \pm 0,03$ в I группе и $0,99 \pm 0,04$ во второй ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев в I группе индекс гигиены составил $1,03 \pm 0,21$, а у 12 (27,27%) пациентов выявлен периимплантит. Предъявлялись жалобы на неприятные ощущения в десне в области имплантатов, запах изо рта, кровоточивость в области имплантатов при чистке зубов. При осмотре в области 15 имплантатов выявлена гиперемия. При пальпации отмечена нестабильность имплантатов, глубина десневых карманов 3,1–4,8 мм. Рентгенологически – незначительная потеря костной

Таблица 1. Состояние тканей, окружающих имплантаты, в I группе

Показатель	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Жалобы на болезненность в области имплантатов	У 12 (27,27%) пациентов в области 15 имплантатов	Усилилась у 12 пациентов
Запах изо рта	Имеется	В меньшей степени
Кровоточивость при зондировании	У 12 пациентов в области 15 имплантатов	У 12 пациентов в области 15 имплантатов
Гиперемия десны у имплантатов	У 12 пациентов в области 15 имплантатов	На маргинальной части десны у 15 имплантатов
Глубина пародонтальных карманов, мм	4,0–4,8	4,8–5,7
Нестабильность имплантатов	Незначительная у 15 имплантатов	Значительная у 8 имплантатов

Таблица 2. Динамика реинтеграции имплантатов у пациентов I и II группы

Показатель	6 месяцев		12 месяцев	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Количество периимплантитов	15 у 12 пациентов	3 у 2 пациентов	10 у 8 пациентов	—
Глубина пародонтальных карманов, мм	3,4–4,8	3,4	4,8–5,7	3,1–3,3
Нестабильность имплантатов	15 у 12 пациентов	3 у 2 пациентов	10 у 8 пациентов	—

ткани по горизонтали у шеек имплантатов. У 32 пациентов этой группы изменений в области имплантатов не выявлено.

Через 12 месяцев индекс гигиены в I группе составил $1,09 \pm 0,08$, во II группе — $1,12 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). При пальпации у 12 пациентов I группы выявлена нестабильность имплантатов, гиперемии вокруг шеек супраструктур, болезненности в области имплантатов не наблюдали. При осмотре глубина карманов вокруг имплантатов составила 4,8–5,1 мм. Горизонтальная перкуссия болезненна. На прицельной рентгенограмме в области указанных имплантатов значительные потери костной ткани по горизонтали и вертикали (табл. 1).

Во II группе через 6 месяцев у 2 пациентов выявлен периимплантит в области 3 имплантатов. Клиническая и рентгенологическая картина аналогична периимплантиту в I группе. Глубина пародонтальных карманов составила 3,4–3,5 мм. Проведено противовоспалительное лечение в обеих группах.

Таблица 3. Минеральная плотность костной ткани позвонков L1—L4 (среднее значение и 1-й и 3-й квартили)

Группа	До имплантации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
I	-1,90 [-1,71; -2,0]	-1,77 [-1,61; -2,11]	-1,80 [-1,72; -2,14]
II	-2,0 [-1,62; -2,3]	-1,42* [-1,26; -1,84]	-1,36* [-0,98; -1,74]

* Достоверное ($p < 0,05$) отличие от значений до и после имплантации и показателей II группы.

Через 12 месяцев пациенты II группы жалоб не предъявляли. При обследовании отсутствовала гиперемия вокруг шеек супраструктур, пальпация безболезненна, выявлена незначительная нестабильность имплантатов. У 2 пациентов (3 имплантата) на прицельных рентгенограммах умеренная потеря кости по горизонтали и минимальная по вертикали (глубина пародонтальных карманов 3,1–3,3 мм; табл. 2).

Объективные данные клинических показателей процессов реинтеграции в период наблюдения доказали преимущество использования современного малоинвазивного метода усиления процессов остеоинтеграции при проведении дентальной имплантации. Сравнение традиционной методики с предложенным алгоритмом позволяет сделать вывод о клиническом благополучии в процессе дентальной имплантации у пациентов с ХГП.

Изучение МПКТ поясничного отдела позвоночника до имплантации выявило в обеих группах близкие значения, соответствующие уровню остеопении (табл. 3).

Через 6 месяцев в основной группе отмечалось повышение МПКТ, которое в последующем через 12 месяцев стало достоверно выше, чем в группе сравнения. При стандартном протоколе ведения больных изменения МПКТ менее существенны.

Определение показателей минерального обмена в плазме крови у пациентов перед дентальной имплантацией выявило, что по сравнению с контрольной группой концентрация Ca и Mg существенно не изменилась, а фосфора — снизилась (табл. 4).

Однако перед дентальной имплантацией тенденция к снижению концентрации Ca и повышению концентрации Mg отразилась на соотношении этих элементов в плазме крови. Этот показатель был статистически значимо снижен в сравнении с группой здоровых лиц ($Ca/Mg=2,57$). Выявленные изменения в минеральном обмене подчеркивают вероятность метаболизма костной ткани, так как основная масса этих элементов в организме человека сосредоточена в костной ткани (99% Ca, 80% P и 66% Mg), которая выполняет роль депо для них, поддерживая их уровень в крови и других биологических жидкостях [9].

В I группе показатели минерального обмена в плазме крови достоверно не изменились. Во II группе через 6 и 12 месяцев после имплантации выявили более высокое содержание Ca и P, повышение соотношения Ca/Mg до уровня контрольной группы, что характеризует улучшение состояния фосфорно-кальциевого обмена.

О терапевтическом эффекте применения нанодисперсной формы препарата кальция при дентальной имплантации пациентов с ХГП свидетельствовали и результаты изучения содержания в плазме крови маркеров костного ремоделирования (табл. 5).

У пациентов обеих групп концентрация β -СТХ, являющегося маркером резорбции кости, до имплантации была статистически достоверно выше, чем в контрольной группе (1,85 [1,34; 1,95] нг/мл), что указывает на некоторое усиление деградации костной ткани. В то же время активность КЩФ — маркера выраженности образования новой кости — не отличалась от контроля, характеризуя течение остеогенеза как достаточно стабильное. Очевидно, что обнаруживаемое снижение МПКТ является результатом дискоординации процесса ремоделирования костной ткани с превалированием остеорезорбции.

Включение в комплекс терапии при подготовке и после проведения дентальной имплантации нанодисперсной формы глюконата кальция способствовало коррекции процессов костного ремоделирования с повышением интенсивности костеобразования и снижением резорбции костной ткани, что отразилось в конечном итоге на увеличении у пациентов основной группы МПКТ.

Клиническое обследование пациентов после имплантации не выявило ранние осложнения, однако через 6 месяцев симптомы периимплантита были выявлены у 12 (27,3%) пациентов I группы и лишь у 2 пациентов II группы. Несмотря на проведение противовоспалительного лечения, через 12 месяцев в I группе у 8 пациентов сохранилась нестабильность 10 имплантатов, свидетельствуя об отрицательных результатах имплантации. В I группе через 12 месяцев нестабильность имплантатов не установлена. Таким образом, использование в протоколе ведения дентальной имплантации нанодисперсной формы глюконата кальция показало более выраженный клинический эффект, чем при стандартном протоколе ведения больных с ХГП. По данным литературы, после дентальной имплантации у 28–56% пациентов могут наблюдаться воспалительные осложнения [4, 14, 16].

Таблица 4. Показатели минерального обмена в плазме крови до и после имплантации (среднее значение и 1-й и 3-й квартили)

Показатель	Группа	До имплантации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Са, моль/л	I	2,04 [1,96; 2,16]	2,12 [1,96; 2,14]	2,05 [1,93; 2,14]
	II	2,03 [1,98; 2,11]	2,18 ^{†*} [2,01; 2,31]	2,19 ^{†*} [2,10; 2,27]
P, моль/л	I	0,84 [*] [0,80; 0,93]	0,87 [*] [0,76; 0,95]	0,88 [*] [0,74; 0,94]
	II	0,83 [*] [0,76; 1,13]	1,06 ^{*†*} [0,88; 1,23]	1,03 ^{*†*} [0,93; 1,24]
Mg, моль/л	I	0,91 [0,80; 1,06]	0,90 [0,72; 0,96]	0,96 [0,82; 1,05]
	II	0,90 [0,77; 0,98]	0,88 [0,76; 0,94]	0,86 [0,76; 0,93]
Ca/Mg	I	2,24 [*] [2,07; 2,42]	2,36 [*] [2,11; 2,60]	2,33 [*] [2,12; 2,53]
	II	2,25 [*] [2,04; 2,41]	2,36 [†] [2,26; 2,94]	2,33 ^{†*} [2,30; 2,72]

Примечание. Здесь и в табл. 5 достоверное ($p < 0,05$) отличие от значений: * — контрольной группы, † — до и после имплантации, * — между группами.

Таблица 5. Содержание маркеров ремоделирования костной ткани до и после имплантации

Показатель	Группа	До имплантации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
β -СТХ, нг/мл	I	2,68 [*] [2,4–3,04]	2,56 [*] [2,41–3,01]	2,55 [*] [2,43–3,02]
	II	2,78 [*] [2,49–3,08]	2,16 ^{*†} [2,03–2,34]	2,04 ^{*†*} [1,88–2,38]
КЩФ, мкг/л	I	21,1 [18,1–25,2]	22,4 [18,1–24,8]	20,07 [17,9–24,3]
	II	20,8 [18,6–22,9]	24,4 [†] [22,7–26,0]	24,5 ^{*†} [22,9–26,9]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ХГП у лиц зрелого возраста в 64,2% случаев является низкая МПКТ. Основной причиной снижения МПКТ у таких пациентов является дискоординация ремоделирования кости с превалированием процессов резорбции. Использование нанодисперсной формы глюконата кальция внутрь и в форме стоматологического карандаша при подготовке больного и после проведения дентальной имплантации способствует коррекции минерального обмена и ремоделирования костной ткани, повышению МПКТ и остеоинтеграции имплантата, улучшению клинических результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Арутюнов С.Д., Верткин А.Л., Плещановская Н.В. и др. Особенности пародонтального статуса пациентов с потерей минеральной плотности костной ткани периферического скелета. — *Стоматология*. — 2008; 2: 61—5.

2. Атрушкевич В.Г. Влияние системного остеопороза на развитие генерализованного пародонтита. — *Лечение и профилактика*. — 2012; 2 (3): 42—7.

3. Болдырев В.В. Методы получения и модификации лекарственных препаратов, основанные на достижениях

химии твердого тела. — *Бюллетень СО РАМН*. — 2000; 2 (6): 143—8.

4. Гударьян А.А., Идашкина Н.Г., Ширинкин С.В. Сравнительная эффективность использования резорбируемых мембран из полимолочной кислоты и коллагена при регенерации костных дефектов у больных периимплантитом. — *Медицинские перспективы*. — 2014; 1: 91—6.

5. Кабирова М.Ф., Усманова И.Н. Показатели эффективности лечебно-профилактических мероприятий стоматологических заболеваний нефтехимического производства. — *Вестник РУДН*. — 2009; 4: 487—90.

6. Камилев Ф.Х., Шикова Ю.В., Иванова Г.В. и др. Стоматологический карандаш с наносубстанцией кальция глюконата для лечения заболеваний, связанных с недостатком кальция. — Патент на изобретение № 2533264 от 14.12.2014 г.

7. Коньгин Г.Н., Стрелков Н.С., Рыбин Д.С. и др. Механоактивированные аморфные и аморфно-кристаллические кальциевые соли глюконовой кислоты: композиции, способы получения, фармацевтические препараты и способ лечения на их основе. — Патент на изобретение № 2373185 от 20.11.2009 г.

8. Пермяков Е.А. Металлсвязывающие белки: структура, свойства, функции. — М.: Научный мир, 2012. — 598 с.

9. Рабинович И.М. Отдаленные результаты лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием системы Vector. — *Клиническая стоматология*. — 2011; 4 (60): 38—9.

10. Стрелков Н.С., Коньгин Г.Н., Рыбин Д.С. и др. Нанодисперсная аморфная форма кальция глюконата: биохимическая совместимость и терапевтическая эффективность при лечении заболеваний, связанных с обменом кальция в организме. — *Альманах клинической медицины*. — 2008; 17—2: 366—70.

11. Торопцева Н.В. Нужно ли назначать препараты кальция и витамина Д: аргументы за и против. — *Медицинский совет*. — 2013; 4—2: 70—5.

12. Улитовский С.Б., Алексеев Е.С., Васянина А.А. Проблемы пародонтологии и современные пути их решения. — *Пародонтология*. — 2015; 2—4 (76): 33—6.

13. Kim K.K., Sung H.M. Outcomes of dental implant treatment in patients with generalized aggressive periodontitis: a systematic review. — *J Adv Prosthodont*. — 2012; 4 (4): 210—7.

14. Lindke J., Meyle J. Periimplant diseases: consensus Report the Sixth European Workshop on Periodontology. — *J Clin Periodontol*. — 2008; 35 (8 suppl): 282—5.

15. Nogueira-Filho G., Iacopino A.M., Tenenbaum H.C. Prognosis in implant Dentistry: A system for classifying the degree of periimplant mucosal inflammation. — *J Can Dent Assoc*. — 2011; 77: b8.

16. Okayasu K., Wang H.L. Decision tree for the management of periimplant diseases. — *Implant Dent*. — 2011; 20 (4): 256—61.