

5. **Агапов В. С.** Комплексная озонотерапия ограниченного вялотекущего гнойного воспаления мягких тканей челюстно-лицевой области / В. С. Агапов, С. Н. Смирнов, В. В. Шулаков, В. Н. Царев // Стоматология. – 2001. – №3. – С. 23-27.

6. **Левицкий А. П.** Лечебно-профилактические зубные эликсиры: (учебное пособие) / А. П. Левицкий. – Одесса, 2010. – 258 с.

7. **Левицкий А. П.** Биофлавоноиды как регуляторы физиологических функций / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2001. – № 1. – С. 71-76.

8. **Левицкий А. П.** Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

9. **Косенко К. Н.** Профилактическая гигиена полости рта / К. Н. Косенко, Т. П. Терешина. – Одесса: КП ОГТ, 2003. – 296 с.

10. **Агапов В. С.** Применение медицинского озона в комплексном лечении хронических и вялотекущих гнойных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / В. С. Агапов, В. В. Шулаков, С. Н. Смирнов, Н. А. Фомченко // Клиническая стоматология. – 2000. – №3. – С. 22-25.

11. **Lin. H. C.** Oral mucosal lesions in adult Chinese. H. C. Lin, E. F. Corbet, E. C. Lo // Dent Res. – 2002. – May, 80 (5). – P. 1486-90.



УДК 616.314.17-008.1+612.396.32-612.015.31+577.16

М. С. Зяблицкая, В. Г. Атрушкевич, д. мед. н.

ГОУ ВПО Московский государственный
медико-стоматологический университет
г. Москва, Россия

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D

Витамин D обладает широким диапазоном биологических функций, важнейшими из которых являются участие в кальциевом гомеостазе и иммуностропные эффекты, что делает интересным изучение его статуса у пациентов с генерализованным пародонтитом. В проведенном исследовании была выявлена недостаточность витамина D у пациентов с ХГП, а также повышение уровня ионизированного кальция на фоне дисбаланса в системе кальцийрегулирующих гормонов: снижения уровня кальцитонина и нормальных значений паратгормона. Низкие значения остеокальцина свидетельствуют о снижении скорости костеобразования. Подобное состояние системы кальцийрегулирующих гормонов может быть следствием недостаточности витамина D, что делает перспективным дальнейшее изучение вопроса.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, нарушения метаболизма кальция, витамин D.

М. С. Зябліцька, В. Р. Атрушкевіч

ДОУ ВПО Московський державний
медико-стоматологічний університет
м. Москва, Росія

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТУ НА ФОНІ ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ КАЛЬЦІЮ І ВІТАМІНУ D

Вітамін D володіє широким діапазоном біологічних функцій, найважливішими з яких є участь в кальцієвому гомеостазі і імунотропні ефекти, що робить цікавим вивчення його статусу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом. У проведеному дослідженні було виявлено недостатність вітаміну D у пацієнтів з ХГП, а також підвищення рівня іонізованого кальцію на тлі дисбалансу в системі кальційрегулюючих гормонів: зниження рівня кальцитоніну і нормальних значень паратгормону. Низькі значення остеокальцину свідчать про зниження швидкості кісткоутворення. Подібний стан системи кальційрегулюючих гормонів може бути наслідком недостатності вітаміну D, що робить перспективним подальше вивчення питання.

Ключові слова: генералізований пародонтит, порушення метаболізму кальцію, вітамін D.

M. S. Ziablitsiaja, V. G. Atrushkevich

SCOE HPE Moscow State Medical-Dental University, Moscow, Russia

PATHOGENETICAL BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS SIMULTANEOUS TO THE DISORDERS IN METABOLISM OF CALCIUM AND VITAMIN D

Vitamin D possesses a wide range of biological functions major of which is participation in calcium homeostasis and immunotropic effects which make studying of its status in patients with generalized periodontitis interesting. In our research insufficiency of vitamin D in patients with generalized periodontitis was found, and also increase of level of the ionized calcium against a disbalance in system hormonal regulation of calcium homeostasis has been revealed: decrease in a calcitonin levels and normal values of PTH. Low osteocalcin values testify to decrease in speed of bone formation. The similar condition of calcium homeostasis can be a consequence of insufficiency of vitamin D that makes the further studying of this question perspective.

To reveal the pathogenetic mechanisms of the influence of disorders in metabolism of vitamin D upon the development of generalized periodontitis.

The patients with general somatic pathology, able to affect the state of mineral metabolism (pathology of thyroid gland, diabetes mellitus, etc.), were not included into the investigation. During the analysis of the stomatological state of the patients with CCG the statistically important differences in the state of hard tissues and periodontologic indices in comparison to the control group were found.

Key words: *Generalized periodontitis, the disorders in metabolism, vitamin D.*

Влияние системных нарушений минерального обмена на развитие пародонтита привлекает все большее внимание исследователей в последние годы [3, 5, 7, 10].

Поскольку одним из ведущих звеньев в патогенезе пародонтита является резорбция альвеолярной кости, дисбаланс процессов костного ремоделирования может являться благоприятным фоном для воздействия пародонтопатогенной микрофлоры. Стоит также отметить общность факторов риска развития пародонтита и метаболических остеопатий, которые включают нарушение системной регуляции фосфорно-кальциевого обмена, повышение уровней провоспалительных цитокинов и возрастные изменения костной ткани.

В ранее проведенном исследовании [1] было выявлено, что пациенты молодого и среднего возраста, страдающие генерализованным пародонтитом (ГП), имеют характерные особенности костного ремоделирования, а именно, снижение скорости костеобразования на фоне нормальной скорости костной резорбции, что наблюдается на фоне дисбаланса в системе кальцийрегулирующих гормонов: повышения уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и снижения уровня кальцитонина (КТ). Одной из возможных причин подобного дисбаланса системы кальциевого гомеостаза и кальцийрегулирующих гормонов может являться недостаточность витамина D.

Активная форма витамина D (кальцитриол) по современным представлениям проявляет себя в организме как стероидный гормон, принимающий участие в регуляции кальциевого гомеоста-

за. Он повышает уровень кальция в сыворотке крови за счет усиления его всасывания в кишечнике, повышения реабсорбции в почках. На костную ткань витамин D оказывает двойное влияние, принимая участие и в процессе резорбции, и в процессе костеобразования.

Влияние кальцитриола на остеобласты связано с тем, что он увеличивает синтез местных факторов, стимулирующих пролиферацию и дифференцировку остеобластов: ТФР- β и ИФР-II, увеличивает количество рецепторов к ИФР-I и повышает связывание с ИФР-I, этот фактор роста стимулирует активность остеобластов и синтез ими костного матрикса. Кальцитриол регулирует в остеобластах экспрессию ряда генов, усиливая синтез щелочной фосфатазы, остеопонтина и остеокальцина, и снижает синтез коллагена I типа [2].

1,25(OH) $_2$ D $_3$ увеличивает экспрессию RANKL на поверхности остеобластов. Закрепление RANKL к RANK вызывает сигнальный каскад, приводящий к дифференцированию клеток-предшественников макрофагально-моноцитарного роста в остеокласты. Кальцитриол также подавляет экспрессию OPG (остеопротегерина), «ложного», растворимого рецептора, который связывает RANKL и предотвращает RANK-установленный остеокластогенез [2, 8]. Также витамин D влияет на содержание М-КСФ (макрофагального колоние-стимулирующего фактора), усиливающего процессы остеокластогенеза. Кроме того, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ и паратгормон стимулируют образование интегринов (молекул адгезии) и остеопонтина, которые могут принимать участие во взаимодействии предшественни-

ков остеокластов с остеобластами [2]. Витамин D контролирует секрецию ПТГ по типу отрицательной обратной связи, предотвращая, таким образом, костную ткань от резорбции, вызванной ПТГ.

За последние годы было открыто множество функций витамина D помимо участия в кальциевом гомеостазе. Это и модуляция воспалительных реакций, иммунного ответа, роста и дифференцировки клеток. Рецепторы витамина D (VDR) обнаружены на большом количестве иммунных клеток, таких как моноциты, макрофаги, нейтрофилы, N-киллеры, Т-лимфоциты, В-лимфоциты [9, 12]. Влияние витамина D на неспецифический иммунитет опосредовано активирующим влиянием на деятельность естественных клеток-киллеров и увеличением фагоцитарной активности макрофагов [12].

Врожденные иммунные реакции организма против инфекций слизистых оболочек тесно связаны с антибактериальными пептидами, такими как β -defensin 4 и cathelicidin. Витамин D активирует их секрецию. β -Defensin обладает антимикробной активностью против микрофлоры полости рта, в том числе пародонтопатогенных штаммов (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*), а также *Candida albicans*. Дефицит антибактериальных пептидов, таких как β -defensin 4 и cathelicidin также был выявлен у пациентов с хроническим ГП.

Кальцитриол непосредственно изменяет цитокиновые профили Т-клеток, ингибируя продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-2, интерферон- γ [11]. У больных ГП отмечается изменение цитокинового профиля с повышением уровня провоспалительных и снижением уровня противовоспалительных цитокинов.

Таким образом, иммуотропные свойства витамина D и его кальций-регулирующая функция делают интересным изучение его статуса у пациентов с генерализованным пародонтитом.

Цель исследования. Выявить патогенетические механизмы влияния нарушений метаболизма витамина D на развитие генерализованного пародонтита.

Материалы и методы. В исследование были включены 74 пациента обоего пола. В основную группу были отобраны 34 пациента в возрасте от 21 до 47 лет (средний возраст $37,97 \pm 1,51$ лет) с диагнозом: Хронический генерализованный пародонтит (ХГП), из них 20 мужчин (средний возраст $37,55 \pm 2,21$ лет) и 14 женщин (средний возраст $38,57 \pm 2,34$ лет). Критерием включения являлось раннее начало заболевания (в 18-20 лет). В исследование не включались пациенты с

общесоматической патологией, способной повлиять на состояние минерального обмена (патология щитовидной железы, сахарный диабет и др.). Критерием исключения был отказ пациента от обследования и лечения. Контрольную группу составили 40 человек (20 мужчин и 20 женщин) аналогичного возраста, без воспалительной патологии пародонта.

Лабораторная оценка состояния минерального обмена включала: измерение сывороточных концентраций кальция общего (Ca общ.), кальция ионизированного (Ca²⁺), паратормона (ПТГ), кальцитонина (КТ), остеокальцина (ОК) и маркера резорбции β -CrossLaps. Статус витамина D определялся по сывороточной концентрации его метаболита 25-ОН-D.

Оценка интенсивности кариеса зубов проводилась с помощью индекса КПУ. Индексная оценка состояния пародонта включала индекс гигиены (Hygiene Index (HI), Lindhe, 1983), индекс кровоточивости (Papilla Bleeding Index (PBI), Sexer & Muhlemann, 1975), оценку состояния десны (Gingival assessment), глубину пародонтального кармана (Record pockets), потерю клинического прикрепления (CAL), подвижность зубов.

Таблица 1

Показатели стоматологического статуса у пациентов с ХГП

Показатель	Основная группа (n=34)	Контрольная группа (n=20)	p-значение критерия Стьюдента(t)
КПУ	11,8 ± 0,3	21,8 ± 0,4	p<0,0001 (t=20,5)
К	2,0 ± 0,7	1,1 ± 0,3	p>0,05 (t=0,96)
П	7,3 ± 0,5	19,3 ± 0,8	p<0,0001 (t=13,4)
У	2,6 ± 0,8	1,4 ± 0,2	p>0,05 (t=1,14)
HI	24,0 ± 2,4	62,3 ± 1,6	p<0,0001 (t=13,2)
PBI	1,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	p<0,001 (t=3,65)
GI	1,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	p<0,0001 (t=7,1)
ПК	4,1 ± 0,3	0,7 ± 0,1	p<0,0001 (t=8,4)
CAL	4,7 ± 0,4	1,1 ± 0,1	p<0,0001 (t=6,8)
Подвижность	0,7 ± 0,2	-	-

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе проведения анализа стоматологического статуса пациентов с ХГП были выявлены статистически значимые различия в состоянии

твердых тканей и пародонтологических индексов по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Так, показатель КПУ был достоверно выше в контрольной группе ($p < 0,0001$, $t = 20,5$), чем в группе с ХГП. Количество зубов, пораженных кариесом, оказалось выше у пациентов основной группы, однако эти отличия не были статистически достоверны. В то же время, пациенты группы контроля имели достоверно большее число запломбированных зубов ($p < 0,001$, $t = 5,9$). Количество удаленных зубов в обеих группах статистически не отличалось. Таким образом, можно отметить, что пациенты, страдающие генерализованным пародонтитом, имеют значительно меньшее количество кариозных и запломбированных зубов в полости рта, чем пациенты такого же возраста без патологии пародонта. Возможно, данная тенденция может быть объяснена ранее описанной способностью пародонтопато-

генной флоры подавлять кариесогенную, снижая, таким образом, интенсивность кариеса.

При анализе статистических данных по пародонтологическим индексам были выявлены статистически значимые различия по всем показателям. Пациенты контрольной группы имели более высокие показатели индекса гигиены ($62,3 \pm 1,6$) по сравнению с пациентами с ХГП ($24,0 \pm 2,4$). В целом, можно отметить несоответствие между выраженностью воспалительных явлений (PBI, GI) и показателями, характеризующими деструкцию тканей пародонта (глубина зондирования ПК и степень потери прикрепления CAL) в группе с ХГП.

В ходе статистической обработки лабораторных данных были получены следующие результаты (табл. 2, 3).

Таблица 2

Показатели минерального и костного обмена у женщин с ХГП

Показатели минерального и костного обмена	Женщины с ХГП (n=14)	Контроль (n=20)	p-значение критерия Стьюдента(t)
Кальций общий, ммоль/л	$2,47 \pm 0,05$	$2,40 \pm 0,04$	$p > 0,05$ ($t = 1,1$)
Кальций ионизированный, ммоль/л	$1,17 \pm 0,02$	$1,06 \pm 0,02$	$p < 0,001$ ($t = 3,67$)
Паратиреоидный гормон, пг/мл	$49,63 \pm 7,29$	$42,30 \pm 3,00$	$p > 0,05$ ($t = 0,93$)
Кальцитонин, нг/л	$2,30 \pm 0,33$	$4,91 \pm 0,52$	$p < 0,001$ ($t = 3,94$)
Остеокальцин, нг/мл	$4,21 \pm 0,87$	$8,95 \pm 0,61$	$p < 0,001$ ($t = 4,6$)
Маркер резорбции костей β -CrossLaps, нг/мл	$0,335 \pm 0,050$	$0,280 \pm 0,020$	$p > 0,05$ ($t = 1,15$)

Таблица 3

Показатели минерального и костного обмена у мужчин с ХГП

Показатели минерального и костного обмена	Мужчины с ХГП (n=20)	Контроль (n=20)	p-значение критерия Стьюдента(t)
Кальций общий, ммоль/л	$2,50 \pm 0,02$	$2,48 \pm 0,02$	$p > 0,05$ ($t = 0,66$)
Кальций ионизированный, ммоль/л	$1,16 \pm 0,02$	$1,08 \pm 0,01$	$p < 0,001$ ($t = 3,89$)
Паратиреоидный гормон, пг/мл	$45,20 \pm 7,52$	$43,90 \pm 3,80$	$p > 0,05$ ($t = 0,15$)
Кальцитонин, нг/л	$2,30 \pm 0,15$	$4,60 \pm 0,12$	$p < 0,001$ ($t = 11,95$)
Остеокальцин, нг/мл	$7,04 \pm 0,97$	$13,1 \pm 0,30$	$p < 0,001$ ($t = 5,97$)
Маркер резорбции костей β -CrossLaps, нг/мл	$0,391 \pm 0,04$	$0,301 \pm 0,020$	$p > 0,05$ ($t = 2,01$)

Как у женщин, так и у мужчин с ХГП, наблюдались статистически значимые отличия по уровню кальция ионизированного, он был статистически выше в основной группе по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$, $t = 3,67$; $p < 0,001$, $t = 3,89$). Уровень ПТГ у пациентов с ХГП значимо не отличался от контрольных значений. В основной группе отмечалось статистически значимое снижение уровней кальцитонина у женщин ($p < 0,001$, $t = 3,94$) и у мужчин ($p < 0,001$, $t = 11,95$), а также – остеокальцина у женщин ($p < 0,001$, $t = 4,6$)

и у мужчин ($p < 0,001$, $t = 5,97$) по сравнению с контролем.

По показателю костной резорбции β -CrossLaps не было выявлено достоверных различий ни среди женщин, ни среди мужчин. Снижение уровня остеокальцина на фоне нормальных значений β -CrossLaps говорит о снижении скорости костеобразования при нормальных темпах костной резорбции.

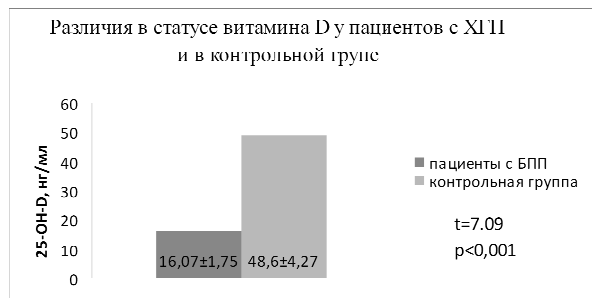


Рис. Уровни витамина D у пациентов с ХГП и в контрольной группе.

При анализе статуса витамина D выявлено (рис.) статистически значимое снижение концентрации 25-OH-D в группе пациентов с ХГП по сравнению с контрольной группой ($t=7,09$, $p<0,001$). Уровень 25-OH-D $16,07\pm 1,75$ нг/мл соответствует недостаточности витамина D (10-30 нг/мл). Низкий уровень витамина D в основной группе может опосредованно влиять на кальциевый обмен, способствуя развитию дисбаланса в системе кальций-регулирующих гормонов. Повышение уровня ПТГ на фоне дефицита 25-OH-D возможно создает благоприятный фон для резорбции костной ткани, вызванной активностью пародонтопатогенной микрофлоры.

Заключение. Таким образом, в данном исследовании выявлено, что пациенты, страдающие генерализованным пародонтитом, имеют меньшую интенсивность кариеса в сравнении с пациентами без воспалительных заболеваний пародонта, что, предположительно, может быть связано с подавлением кариесогенной микрофлоры пародонтопатогенными штаммами.

Кальциевый гомеостаз пациентов с ХГП характеризуется повышенным уровнем ионизированного кальция по сравнению с контрольными значениями.

Недостаточность витамина D, выявленная у пациентов с пародонтитом, может являться причиной дисбаланса в системе кальций-регулирующих гормонов: снижения кальцитонина на фоне нормальных значений паратгормона. Низкие уровни остеокальцина у пациентов с ХГП также могут быть связаны с недостаточностью витамина D. На наш взгляд, дальнейшее изучение взаимосвязи дефицита витамина D с развитием генерализованного пародонтита способно внести значительный вклад в представления об этиопатогенезе данной патологии.

Список литературы

1. **Атрушкевич В. Г.** Диагностика и лечение заболеваний пародонта при нарушении минерального обмена : дисс. ...докт. мед. наук : 14.00.21 / Атрушкевич В. Г. – Москва, 2010. – 425 с.
2. **Беневоленская Л. И.** Руководство по остеопорозу / Л. И. Беневоленская. – Москва: Бином, 2003. – 523 с.
3. **Атрушкевич В. Г.** Нарушение системной регуляции костного ремоделирования у пациентов с ранним началом хронического генерализованного пародонтита / В. Г. Атрушкевич, А. М. Мкртумян // Медицина критических состояний. – 2009. – № 3. – С. 20-27.
4. **Chantal M.** Vitamin D and the immune system: getting it right / M. Chantal // IBMS BoneKEy. – 2011. – Vol. 8, N. 4. – P. 178-186.
5. **Osteoporosis: "A risk factor for periodontitis"** / R. R. Koduganti, C. Gorthi, P. V. Reddy [et al.] // J. Indian Soc. Periodontol. – 2009. – Vol. 13, N. 2. – P. 90-96.
6. **Upregulation of interleukin-1 β production by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in activated human macrophages** / B. N. Lee, T. H. Kim, J. B. Jun [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2011. – Vol. 38, N. 3. – P. 2193-2201.
7. **Megson E.** Relationship between periodontal disease and osteoporosis / E. Megson, K. Kapellas, P. M. Bartold // Int. J. Evid. Based Health. – 2010. – Vol. 8, N. 3. – P. 129-139.
8. **Kochupillai N.** The physiology of vitamin D: Current concepts / N. Kochupillai // Indian J. Med. Res. – 2008. – Vol. 127. – P. 256-262.
9. **1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes** / D. M. Provedini, C. D. Tsoukas, L. J. Deftos [et al.] // Science. – 1983. – Vol. 16; 221(4616). – P. 1181-1183.
10. **Sultan N.** Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: a cross sectional study / N. Sultan, J. Rao // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2011. – Vol. 16, N. 3. – P. 440-447.
11. **Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response** / J. Tang, R. Zhou, D. Luger [et al.] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 182, N. 8. – P. 4624-4632.
12. **Veldman C. M.** Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system / C. M. Veldman, M. T. Cantorna, H. F. DeLuca // Arch. Biochem. Biophys. – 2000. – Vol. 374, N. 2. – P. 334-338.
13. **Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin** / J. M. Yuk, D. M. Shin, H. M. Lee [et al.] // Cell Host Microbe. – 2009. – Vol. 6, N. 3. – P. 231-234.

