

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.314-06:616.348]-089.28-07

А. В. Лепилин, О. В. Еремин, И. В. Козлова

## ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ (410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112)

*Цель исследования – у пациентов с заболеваниями кишечника изучить клинико-морфологическую характеристику пародонта, маркеры ремоделирования костной ткани и определить рациональные подходы к протезированию дефектов зубных рядов. Обследованы 55 пациентов с язвенным колитом и 80 – с синдромом раздраженного кишечника с включенными дефектами зубных рядов, протезированных металлическими, металлокерамическими протезами и протезами на внутрикостных имплантах.*

*Изучали маркеры костного метаболизма в сыворотке крови и в ротовой жидкости, пролиферативную активность эпителиоцитов пародонта оценивали по морфометрическим показателям маркеров пролиферации Ki-67, циклину D<sub>p</sub>, ингибитора апоптоза bcl2. Установлена связь выраженности пародонтита с характером поражения толстой кишки.*

*Металлические зубные протезы были дополнительными факторами риска генерализованного пародонтита при язвенном колите. Определена диагностическая ценность маркеров пролиферации в оценке степени повреждения пародонта при применении протезов из различных материалов.*

**Ключевые слова:** болезни кишечника, протезирование дефектов зубных рядов, остеопороз, маркеры пролиферации

### FEATURES OF PROSTHETICS OF DEFECTS OF TOOTH ALIGNMENTS AT PATIENTS WITH CHRONIC COLON DISEASES

A.V. Lepilin, O. V. Eremin, I.V. Kozlova

*The aim of research: at patients with colon diseases to study the kliniko-morphological characteristic of parodont diseases, markers of density of a bone fabric and to define rational approaches to prosthetics of defects of tooth alignments.*

*55 patients with ulcerous colitis, even 80- with the syndrome of the irritable bowel disease with the switch oned defects of dental numbers, furnished with prosthesis by metallic, cermet prostheses and the having prostheses on the intraosseous of implant. Markers of bone metabolism in the blood serum and in the oral liquid, the proliferating activity of the epitheliocytes of periodontium was evaluated according to the morphometric indices of the markers of the proliferation Of Ki-67, tsikliu D<sub>p</sub>, the inhibitor of apoptosis of bcl-2 were inspected. Connection of expressed of periodontitis is set with character of colon disease. Metallic dental prostheses were the complementary factors of the risk of the development of parodont diseases in patients with ulcerous colitis. It was determined the diagnostic value of the markers of proliferation in diagnostics of parodont diseases during the application of prostheses from different materials.*

**Key words:** disease of colon, prosthetics of the defects of dental numbers, osteoporosis, the markers of proliferation

Дефекты жевательного аппарата, связанные с потерей зубов, приводят к значительным функциональным и структурным нарушениям в органах ротовой полости, желудочно-кишечном тракте и организме в целом. Ортопедическое стоматологическое лечение, восстанавливающее функциональную полноценность зубных рядов, становится важной мерой профилактики возникновения и рецидивирования хронических заболеваний органов пищеварения [1]. Для большинства пациентов независимо от возраста характерна полиморбидность. Наиболее частым является сочетание патологии ротовой полости и желудочно-кишечного тракта [2, 5].

На рубеже XX–XXI веков отмечен неуклонный рост числа больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Системность поражения при язвенном колите проявляется патологией слизистых оболочек ротовой полости, тканей пародонта, что создает предпосылки для потери зубов [7]. Патология толстой кишки приводит к иммунным нарушениям, снижению неспецифической резистентности организма, развитию стойкого дисбиоза, остеопении, способствует негативному воздействию на пародонт имеющейся в полости рта микрофлоры [2, 3]. Механизм морфологических изменений пародонта при гингивите и пародонтите у больных с воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника изучен недостаточно. Определенная роль в этих изменениях принадлежит нарушениям пролиферации и апоптоза [1]. Существует множество факторов, регулирующих апоптоз. К ним относят семейство белков bcl2, включающее более двух десятков протеинов: bcl2, BAX и некоторые другие. Их роль в развитии болезней пародонта находится на этапе изучения [8].

Материалы, применяемые для протезирования дефектов зубных рядов, не являются индифферентными. Они могут либо усугублять имеющуюся стоматологическую и соматическую патологию, либо нивелировать ее. С увеличением продолжительности их пребывания в полости рта нарастают их негативные воздействия на организм [4, 6]. При патологии органов пищеварения значительно повышается проницаемость слизистой оболочки и тканей полости рта для различных метаболитов и ухудшается их трофика [2]. Влияние зубных протезов на функциональное и морфологическое состояние пародонта и организм в целом продолжает привлекать внимание стоматологов-ортопедов, поскольку неправильный выбор варианта протезирования, материала, из которого изготовлен протез, может привести к ухудшению состояния зубочелюстной системы, к прогрессированию соматической патологии и к ухудшению качества жизни в целом.

**Еремин Олег Вячеславович** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики стоматологических заболеваний, e-mail:ereminandrei@rambler.ru

Цель исследования – у пациентов с заболеваниями кишечника изучить клинико-морфологическую характеристику пародонта, состояние костной прочности, маркеры ремоделирования костной ткани и определить рациональные подходы к протезированию дефектов зубных рядов.

### Материал и методы

Обследовано 55 пациентов с НЯК и 80 – с СРК. У всех обследованных были включены дефекты зубных рядов, из них 25 пациентов с НЯК имели металлические зубные протезы (МЗП), а 30 – металлокерамические (МКЗП). У 30 пациентов с СРК были МКЗП, у 25 – МЗП и 25 имели внутрикостные дентальные имплантаты. Продолжительность использования зубных протезов составляла не менее 6 мес. В контрольной группе было 20 практически здоровых лиц. Возраст обследованных колебался от 21 года до 53 лет. Средний возраст обследованных основных групп и групп сравнения –  $37,4 \pm 1,7$  года, контрольной –  $35,2 \pm 1,4$  года.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: зубочелюстные аномалии и деформации, патологическая стираемость, наличие ортодонтических аппаратов; сахарный диабет; опухоли любой локализации; ВИЧ-инфекция; активный туберкулез; наличие заболеваний, влияющих на костный метаболизм (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром и болезнь Иценко–Кушинга, ревматические болезни, синдром мальабсорбции, тяжелая почечная недостаточность); отказ больного от обследования.

Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе были изучены изменения тканей пародонта, состояние костной прочности, маркеры ремоделирования костной ткани у пациентов с СРК и НЯК. На втором этапе проведен анализ маркеров ремоделирования костной ткани и процессов пролиферации эпителиальных клеток пародонта у пациентов с заболеваниями кишечника и дефектами зубных рядов, протезированных различными протезами.

Рентгенологическое обследование зубочелюстной системы включало внутриротовые контактные снимки отдельных групп зубов и ортопантомографию. Степень атрофии альвеолярного гребня оценивали на основании ортопантограмм с использованием индекса Фукса. Оценку минеральной плотности костной ткани (денситометрию) проводили методом дихроматической рентгеновской абсорбциометрии на денситометре Prodigy-5 («Luna», США). Изучали маркеры костного метаболизма в сыворотке крови: активность костной щелочной фосфатазы – КЩФ («Lahema», Чехия), активность тартратрезистентной кислой фосфатазы – ТРКФ («Sigma», США), в ротовой жидкости изучали концентрацию остеокальцина («Nordic Bioscience», Дания) и уровень С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена типа I (Serum CrossLaps One Step; «Nordic Bioscience», Дания).

Материал для морфологического исследования забирали из слизистой оболочки в области межзубного сосочка после проведения местного обезболивания 2% раствором лидокаина. Проллиферативную активность эпителиоцитов пародонта изучали иммуногистохимическим методом с применением моноклональных мышинных антител к Ki-67 (1:100; «Novocastra», Великобритания), циклину D1 (1:500; «Novocastra») изучали антиапоптозный белок bcl-2 (1:100; «Novocastra»). Морфометрический анализ проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» («ВидеоТест», Россия). Использовали два количественных показателя – относительную площадь и оптическую плотность экспрессии. Относительную площадь экспрессии (S, %) вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата. Оптическую плотность экспрессии вычисляли по формуле:  $A = \text{elc}$ , где  $A = -\ln(I/I_0)$ , I – интенсивность светового потока, прошедшего через слой светопоглощающего вещества;  $I_0$  – интенсивность падающего

светового потока; c – концентрация вещества, моль/л; l – толщина светопоглощающего слоя, см;  $\epsilon$  – молярный коэффициент поглощения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Stanistica с использованием критериев достоверности Стьюдента и Манна–Уитни. Исследование одобрено комитетом по этике Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского.

### Результаты и обсуждение

Проведенный клинико-инструментальный анализ состояния пародонтальных тканей позволил установить, что клиническое течение и тяжесть поражения пародонта ассоциированы с характером и активностью поражения кишечника, при этом у пациентов с СРК диагностировали хронический генерализованный катаральный гингивит (52,5%), хронический пародонтит легкой степени (32,5%) и среднетяжелый генерализованный пародонтит (15%). У пациентов с НЯК преобладал хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (58,2%), реже наблюдали пародонтит легкой (25,5%) или тяжелой (16,3%) степени (см. рисунок). Стоматологические внекишечные проявления НЯК характеризовались развитием афтозного стоматита (12,7%).

Кроме того, характер поражения пародонта зависел от материала, из которого были изготовлены протезы. У пациентов с СРК при МЗП чаще, чем при МКЗП или при внутрикостных имплантатах, регистрировали генерализованный пародонтит средней степени (44%). Наличие металлических включений в полости рта усугубляет патологию пародонта, присущую пациентам с НЯК. У пациентов с НЯК, имеющих МЗП, достоверно чаще встречались воспалительные заболевания пародонта в виде хронического генерализованного среднетяжелого (56%) и тяжелого (32%) пародонтита.

По данным денситометрии у 72,5% пациентов с СРК было нормальное состояние костной ткани, у 27,5% – остеопения. Среди пациентов с НЯК нормальное состояние костной ткани выявлено у 29,1%, остеопения – у 47,3%, остеопороз – у 23,6%. Степень резорбции альвеолярного отростка нижней челюсти коррелировала с уровнем системного снижения минеральной плотности костной ткани (по T-критерию в об-



Характер воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК).

Таблица 1. Маркеры ремоделирования костной ткани у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и неспецифическим язвенным колитом

Параметр	Практически здоровые, n = 20	Пациенты с СРК, n = 80	Пациенты с НЯК, n = 55
<b>Сыворотка крови</b>			
КЩФ, ед/л	147,54 ± 5,67	168,32 ± 7,15	275,33 ± 8,74*
ТРКФ, МЕ/л	3,80 ± 0,25	4,26 ± 0,68	7,55 ± 0,29*
<b>Ротовая жидкость</b>			
Остеокальцин, нг/мл	25,12 ± 0,79	23,44 ± 1,53	18,54 ± 0,69*
СЛ, нг/мл	0,23 ± 0,02	0,27 ± 0,04	0,37 ± 0,03*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  при сравнении с показателями в группе практически здоровых.

ласти шейки бедра;  $r = 0,578$ ) и была тесно связана с активностью заболевания кишечника и системным приемом глюкокортикостероидов по поводу НЯК ( $r = 0,633$ ).

Частота остеопенического синдрома и показатели резорбции костной ткани у пациентов с СРК соответствовали таковым у практически здоровых. У всех пациентов с НЯК повы-

шено содержание КЩФ, ТРКФ в сыворотке крови, в ротовой жидкости нарастал уровень С-терминального телопептида коллагена типа 1 и уменьшалось содержание остеокальцина в зависимости как от активности НЯК, так и от тяжести поражения пародонта (табл. 1).

Показатели ремоделирования костной ткани были также тесно связаны с используемыми зубными протезами: для пациентов с НЯК и МЗП в ротовой жидкости характерны наиболее значимое нарастание уровня С-терминального телопептида коллагена типа 1 и уменьшение содержания остеокальцина (табл. 2).

Активность резорбции костной ткани альвеолярного отростка по костному показателю Фукса обратно коррелировала с уровнем С-терминального телопептида коллагена типа 1 ( $r = -0,633$ ;  $p < 0,05$ ) и имела прямую зависимость со снижением содержания в ротовой жидкости остеокальцина ( $r = 0,589$ ;  $p < 0,05$ ). Следовательно, уровни остеокальцина и С-терминального телопептида коллагена типа 1 в ротовой жидкости могут служить критериями резорбции альвеолярного отростка при хроническом пародонтите у пациентов с СРК или НЯК.

Основной морфогенеза воспалительных заболеваний пародонта является нарушение процессов пролиферации и апоптоза эпителиоцитов десны. При воспалительных заболеваниях пародонта на фоне СРК и НЯК пролиферативная активность эпителиоцитов десны повышалась в большей степени (в 3–5,6

Таблица 2. Маркеры ремоделирования костной ткани у пациентов с заболеваниями кишечника, использующих зубные протезы из различных материалов

Параметры	Практически здоровые, n = 20	Пациенты с СРК			Пациенты с НЯК	
		с МКЗП, n = 30	с зубными протезами на имплантатах, n = 25	с МЗП, n = 25	с МКЗП, n = 30	с МЗП, n = 25
<b>Сыворотка крови</b>						
КЩФ, ед/л	147,54 ± 5,67	158,79 ± 6,82	154,57 ± 8,43	175,60 ± 9,34	242,45 ± 6,88**	293,27 ± 9,33**.#
ТРКФ, МЕ/л	3,80 ± 0,25	4,18 ± 0,77	3,77 ± 0,92	4,35 ± 0,79	6,23 ± 0,26**	7,92 ± 0,34**.#
<b>Ротовая жидкость</b>						
Остеокальцин, нг/мл	25,12 ± 0,79	23,79 ± 1,30	24,12 ± 1,49	22,19 ± 1,23*	20,68 ± 0,77**	17,38 ± 0,84**.#
СЛ, нг/мл	0,23 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,28 ± 0,03*	0,34 ± 0,03**	0,39 ± 0,03**.#

Примечание.  $p < 0,05$ ; \* – при сравнении с группой практически здоровых; \*\* – при сравнении с группой практически здоровых и пациентов с СРК; # – при сравнении пациентов с НЯК и МКЗП.

Таблица 3. Показатели клеточного обновления эпителиальных клеток пародонта у пациентов с заболеваниями кишечника, пользующихся зубными протезами из различных материалов

Параметр	Практически здоровые, n = 20	Пациенты с СРК			Пациенты с НЯК	
		с МКЗП, n = 30	с зубными протезами на имплантатах, n = 25	с МЗП, n = 25	с МКЗП, n = 30	с МЗП, n = 25
<b>Ki-67:</b>						
площадь экспрессии, %	3,23 ± 0,62	4,88 ± 0,54*	5,33 ± 0,72*	9,37 ± 0,32*#	8,89 ± 0,54**	17,53 ± 0,34***#
оптическая плотность экспрессии, ед. опт. пл.	0,28 ± 0,05	0,35 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,36 ± 0,03	0,30 ± 0,05	0,45 ± 0,05*
<b>Циклин D1:</b>						
площадь экспрессии, %	1,82 ± 0,25	3,55 ± 0,37*	3,72 ± 0,40*	3,67 ± 0,41*#	5,27 ± 0,63**	8,75 ± 0,62***#
оптическая плотность экспрессии, ед. опт. пл.	0,25 ± 0,04	0,30 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,21 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,42 ± 0,03*
<b>bcl2:</b>						
площадь экспрессии, %	2,52 ± 0,54	3,95 ± 0,67*	4,17 ± 0,73*	5,87 ± 0,35*#	4,87 ± 0,24**	7,57 ± 0,47***#
оптическая плотность экспрессии, ед. опт. пл.	0,33 ± 0,08	0,37 ± 0,04	0,36 ± 0,04	0,31 ± 0,05	0,36 ± 0,05	0,47 ± 0,03*

Примечание.  $p < 0,05$ ; \* – при сравнении с группой практически здоровых; \*\* – при сравнении с группой практически здоровых и пациентов с СРК; # – при сравнении с показателями у пациентов с МКЗП.

раза), чем показатель их апоптоза, увеличение которого было менее значимым (в 2–3,5 раза). Более значительные изменения нарушения процессов пролиферации и апоптоза эпителиоцитов десны обнаружены при НЯК по сравнению с таковыми при СРК, что соответствовало тяжести поражения тканей пародонта. На фоне использования МЗП у пациентов как с СРК, так и с НЯК наблюдаются более глубокие нарушения процессов клеточного обновления с нарастанием пролиферативной активности эпителиоцитов маргинальной десны соответственно тяжести пародонтита (табл. 3).

Собственные данные свидетельствуют о том, что для пациентов с НЯК более характерны тяжелые воспалительно-деструктивные изменения в околозубных тканях по сравнению с таковыми при СРК. Изменения тканей пародонта при НЯК связаны с генерализованным остеопеническим синдромом, активностью заболевания кишечника, приемом системных глюкокортикостероидов. Воспалительно-деструктивные изменения тканей пародонта, остеопороз и изменения пролиферации эпителия пародонта на фоне использования МЗП прогрессируют, а на фоне МКЗП и зубных протезов на имплантатах нет.

В эпителии десны при воспалительных заболеваниях пародонта на фоне заболеваний кишечника преобладают пролиферативные процессы, более активные при НЯК. У пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне СРК и НЯК увеличение количества иммунопозитивных bcl2-ядер в эпителии десны зависело от степени тяжести поражения пародонта и наличия МЗП. Возможно, в основе дисбаланса между процессами апоптоза и пролиферации при пародонтите на фоне СРК и НЯК лежат генетически детерминированные нарушения синтеза белка bcl2, которые усугубляются при протезировании. Выявленные изменения со стороны кишечника у пациентов с СРК и НЯК, имеющих МЗП, определяют необходимость направленного терапевтического воздействия и ортопедической стоматологической коррекции у этой категории пациентов.

## Выводы

1. Тяжесть течения воспалительных заболеваний пародонта при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и не-

специфическом язвенном колите (НЯК) ассоциирована с характером патологических изменений в толстой кишке. Заболевания пародонта тяжелее протекают на фоне НЯК, чем на фоне СРК.

2. Поражение пародонта у пациентов с НЯК связано с потерей минеральной плотности кости по типу остеопении или остеопороза. Выраженная резорбция костной ткани альвеолярного отростка при НЯК ограничивает проведение протезирования методом внутрикостной дентальной имплантации у этой категории пациентов.

3. Установлено, что при применении металлокерамических протезов у пациентов с НЯК явления пародонтита и резорбции костной ткани альвеолярного отростка значительно менее выражены, чем при использовании металлических протезов.

4. Изменения показателей пролиферации и антиапоптозного белка bcl2 могут выступать в качестве ранних диагностических критериев патогенного воздействия зубных протезов на пародонт.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лепилин А. В., Осадчук М. А., Булкина Н. В. Сочетанные заболевания полости рта и органов пищеварения: Клинические, морфологические и иммуноморфологические аспекты. – Саратов, 2005.
2. Лепилин А. В., Еремин О. В., Островская Л. Ю. // Пародонтология. – 2008. – № 4. – С. 34–39.
3. Мазур И. П. // Пробл. остеол. – 2001. – № 1–2. – С. 99–101.
4. Матвеева А. И., Прохончуков А. А., Виноградов А. Б. и др. // Клини. стоматол. – 2009. – № 4. – С. 58–62.
5. Цепов Л. М., Николаев А. И., Михеева Е. А. и др. // Пародонтология. – 2004. – № 1 (30). – С. 3–7.
6. Цимбалистов А. В., Жданюк И. В., Иорданишвили А. К. // Пародонтология. – 2011. – № 3. – С. 50–53.
7. Шентулин А. А. // Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 5. – С. 8–12.
8. Smith M., Seymour G. J., Cullinan M. P. // J. Periodontol. 2000. – 2010. – Vol. 53. – P. 45–54.

Поступила 20.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.314.17-002.2-078

*В. Г. Мартиросян, Н. В. Плескановская, Л. Н. Николаева, Е. В. Ипполитов, В. Н. Царев, М. П. Пименова, С. Д. Арутюнов*

## КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

МГМСУ (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 9А)

*Представлены результаты клинического и лабораторного обследования 145 пациентов в возрасте от 31 года до 69 лет (102 женщины и 43 мужчины). Всем пациентам был поставлен диагноз хронического пародонтита (ХП) (МКБ-10, код K05.3). Для оценки микроциркуляции пародонта и показателей минеральной плотности костной ткани выделены две группы: 1-я – 73 пациента с ХП средней степени тяжести, ассоциированным с остеопенией; 2-я – 72 пациента с ХП средней степени тяжести, ассоциированным с остеопорозом. Установлено, что у больных ХП, ассоциированным с остеопенией или остеопорозом, под воздействием пародонтопатогенных бактерий I и II порядка происходят изменения экспрессии Toll-подобных рецепторов – TLR2 и TLR4 на лейкоцитах периферической крови и концентрации дефензинов, что характеризует динамику развития воспаления.*

**Ключевые слова:** хронический пародонтит, минеральная плотность костной ткани (или кости), остеопения, остеопороз, пародонтопатогенные бактерии, рецепторы, дефензины