

УДК: 616.314.7-008.1:616.61-002.2

## ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (Обзор литературы)

Ризаев Ж.А.<sup>1</sup>, Гадаев А.Г.<sup>2</sup>, Абдувакилов Ж.У.<sup>2</sup>



<sup>1</sup>Ташкентский  
государственный  
стоматологический  
институт,

<sup>2</sup>Ташкентская медицинская  
академия

В своей профессиональной деятельности врачи-стоматологи постоянно сталкиваются с проблемой лечения пациентов с той или иной соматической патологией, нередко участвующей в патогенезе заболеваний полости рта [4,9,11]. Рост кариеса и воспалительных заболеваний пародонта в большинстве стран мира обусловлен, с одной стороны, омоложением этих заболеваний и ростом диагностических возможностей [4,11]. С другой стороны, одним из сдерживающих моментов решения этой проблемы остается неблагоприятное общее состояние организма [4,9]. В частности, ротовая жидкость, взаимодействуя со слизистой оболочкой полости рта, эмалью зубов, реагирует изменением своего физико-химического состава на процессы, происходящие в пародонте и в организме в целом [7,11,13]. Многими исследователями доказано существование определенной взаимосвязи, а иногда и прямой зависимости между патологическими изменениями в полости рта и наличием хронической соматической патологии [5,6,9].

Так, в Российской Федерации заболеваемость работающего населения всеми формами заболеваний пародонта составляет 86,2%. В структуре стоматологической обращаемости не менее 15-20% случаев приходится на разные формы гингивита и пародонтита. У взрослого населения Республики Узбекистан, обратившегося по поводу лечения твердых тканей зубов, частота патологии пародонта воспалительно-деструктивного характера составляет 87,6% [2].

Во всем мире растет число больных с патологией почек, что связано с ростом заболеваемости не только этого органа, но и с увеличением числа пациентов с сахарным диабетом, ожирением, повреждениями почек сосудистой природы, в частности ишемией, старением населения. Важная роль в формировании поражений почек принадлежит эссенциальной артериальной гипертензии. Гиперлипидемия и абдоминальное ожирение, как и другие факторы метаболического

синдрома, ассоциируются со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [1,10]. Патология почек и мочевых путей ежегодно приводит к смерти примерно 850 тыс. человек, занимая двенадцатое место среди причин смерти и семнадцатое как причина утраты трудоспособности [5,11].

Терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН) – исход заболеваний почек с хроническим прогрессирующим течением – соответствует понятию почечной смерти. Морфологической основой ТХПН является нефросклероз, функциональной – утрата почечных функций, приводящая к нарушению гомеостаза и смерти пациента. Заболевание становится необратимым задолго до ТХПН, практически с момента установления диагноза хроническая болезнь почек.

Состояние полости рта, её тканей, слизистой у больных с хронической болезнью почек (ХБП) имеет свои характерные особенности. По данным световой микроскопии, у пациентов происходит разрастание соединительной ткани, инфильтрация мононуклеарными клетками, большей частью преобладающая у лиц с пародонтитом. В эпителии ротовой полости больных с ХБП отмечаются явления, похожие на десквамацию. При электронно-микроскопическом исследовании в соединительной ткани пациентов, которым была проведена трансплантация почки, были найдены фибробласты и плазматические клетки с хорошо развитым гранулярным эндоплазматическим ретикуломом. У пациентов с ХБП эпителиальные клетки имели раздутые цистерны гранулярного эндоплазматического ретикула, сходные с вакуолями, что указывает на дегенерацию этих клеток [15].

По данным А. Castillo и соавт. [14], у большинства обследованных больных, находящихся на гемодиализе, наблюдались различной степени ослабление прикрепления зубов, пародонтальные карманы глубиной не менее 3 мм. Относительно кровоточивости десен, числа зубов, степени прикрепления зубов или глубины пришеечных карманов никаких статистически значимых различий не обнаружено [10].

Отсутствует также выраженный отек и гиперемия мягких тканей, даже при наличии обильных зубных отложений. Течение воспалительных процессов носит вялотекущий характер, без обострений. В среднем у трети пациентов с ХБП диагностируют пародонтоз. На рентгенограммах обнаруживается непрерывность кортикальных пластинок, костные карманы отсутствуют, уровень костной ткани снижен равномерно. В результате дистрофических процессов, развивающихся в околозубных тканях, на фоне ХБП наблюдается горизонтальная ритмичная резорбция костной ткани. Кожа и слизистая оболочка полости рта выглядят бледными и истонченными. Характерны множественные эрозии, клиновидные дефекты и повышенная стираемость твердых тканей зубов, циркулярная рецессия десны, которые сопровождаются гиперестезией. Кроме того, выявлено высокое распространение повреждений ротовой полости, таких как неравномерно обложенный белым налетом язык (в виде «географической карты») и ксеростомия. На фоне лечения диализом отмечается чувство металлического привкуса во рту, а после пересадки – гингивальная гиперплазия [14]. По данным А. Al-Wahadni, М.А. Al-Omari, более половины обследованных (55%) пациентов с ХБП, находящихся на диализе, страдали гингивитом

средней и тяжелой степени. Индекс разрушенных и потерянных зубов в целом составлял  $8,5 \pm 2,88$  [14].

Хронический пародонтит у пациентов с ХПН протекает более тяжело при наличии в полости рта *S. albicans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* и *T. denticola* [17].

Полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты являются первой линией защиты против инфекции, вызванной бактериями из зубного налета. Почечные пациенты имеют отклонения в функционировании этих лейкоцитов, включая хемотаксис, которые ослабляют фагоцитоз и лизис микроорганизмов. Полная прогрессирующая эрозия и увеличенное число активных макрофагов были найдены при сочетании пародонтоза с почечной недостаточностью, что приводило к усилению резорбция костных тканей. Представленные данные могут говорить об общности патогенеза воспалительного процесса в почках и тканях пародонта, а также, возможно, и о взаимоотноающей механизме, в чем немаловажную роль могут играть матриксные и тканевые металлопротеиназы [15].

Матриксные протеиназы (ММП, MMP), наряду с другими внеклеточными протеиназами, способны осуществлять такие процессы как коагуляция, реализация иммунного ответа, физиологическая перестройка тканей. Они секретируются различными клетками: нейтрофилами, фибробластами, эпителиоцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками эндотелия сосудов, остеобластами и др. Одна и та же клетка может синтезировать разные ММП [4]. Из клетки ММП секретируются в виде неактивных ферментов – про-ММП. В неактивном состоянии они содержат неспаренные цистеиновые сульфидрильные группы у С-конца пропептида. В результате активации происходит отщепление пропептида. Активаторами ММП могут выступать протеаза плазмы крови – плазмин, активаторы пламиногена – урокиназа, тканевый активатор пламиногена, катепсин-9, хемотрипсиноподобные ферменты. Каскад реакций отщепления пропептида от предшественников ММП также поддерживается за счет самих активированных ММП. Так, ММП1 может активировать про-ММП7, а ММП7 способна активировать про-ММП9 [7]. Высокий уровень матриксной металлопротеиназы-1 был найден в гингивальной жидкости и ткани десны при пародонтите и в крови и тканях пациентов с ХПН на последних стадиях [14].

Экспрессия ММП в тканях регулируется скоростью их синтеза и содержанием их главных эндогенных ингибиторов - тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМР) [11]. ТИМР – семейство белков, подавляющих активность ММП. Они синтезируются соединительнотканскими клетками, лейкоцитами за счет образования прочных нековалентных комплексов с ММП.

ММП выступают в роли ключевого медиатора повреждения тканей при пародонтите. Причиной увеличения активности ММП при данной патологии является нарушение баланса между ММП и их ингибиторами – ТИМР [1,12]. В настоящее время известно множество эндопептидаз, относящихся к семейству ММП. Рассмотрим некоторые из них, которые наиболее часто выявляется и при поражении пародонта в десневой жидкости и при поражении почек в крови [4].

ММП1 (коллагеназа-1, коллагеназа фибробластов) свое название получила из-за способности расщеплять коллаген I типа. Продуцируется в основном фибробластами, но может экспрессироваться макрофагами, кератиноцитами, остеобластами, хондробластами, эндотелиальными клетками, моноцитами, некоторыми опухолевыми клетками [4]. Активированная ММП1 расщепляет коллагены I, II, III, VII, VIII, X типов, желатин, казеин, агрекан, энтактин, перлекан, внутриклеточные протеины. ММП1 (наряду с ММП2) участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса пародонта. Синтез ММП1 стимулируют различные вещества, в том числе и цитокины: эпидермальный фактор роста, интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), которых ингибируют специфические ТИМР1,2, а также  $\alpha$ 2-макроглобулин [10]. Имеются клинические исследования, подтверждающие участие ММП1 в развитии заболеваний пародонта [14]. Так, при хроническом пародонтите уровень ММП1 в десневой жидкости (ДЖ) выше, чем у здоровых лиц, лечение привело к снижению его содержания [15].

ММП8 (коллагеназа-2, нейтрофильная коллагеназа) является маркером нейтрофилов и их предшественников, за что и получила такое название. Фермент синтезируется гранулоцитами при их дифференцировке в костном мозге и далее накапливается в гранулах циркулирующих нейтрофилов. Кроме нейтрофилов, имеются и другие источники ММП8: эпителиоциты, фибробласты десны, моноциты, макрофаги, плазмоциты. Различные вещества, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , активируют ММП8 в очаге воспаления и стимулируют их высвобождение. Субстратами ММП8 являются коллагены I, II, III, V, VII, VIII, X типов, протеогликаны, агрекан, фибронектин, брадикинин, ангиотензин I, фибриноген, желатин, про- и противовоспалительные цитокины. ММП8 присутствует в зубном налете, в зубной бляшке, в ткани десны при воспалении, участвует (как и ММП9) в деминерализации твердой ткани зуба [17]. При хроническом пародонтите содержание ММП8 увеличивается, и фермент переходит в активную форму, участвуя в деструкции тканей пародонта [13,15]. Пациенты с тяжелой формой пародонтита имеют высокий уровень ММП8 в десневой жидкости, достигающий 65 нг/мл (у здоровых лиц 7 нг/мл) [9].



ММР13 (коллагеназа-3) секретируется эпителиальными клетками в ответ на действие различных экзогенных факторов, а также фибробластами, макрофагами. ММР9 является основной желатиназой при пародонтите в слюне, десневой жидкости, зубных бляшках, когда обнаруживают ее активные формы, тогда как в норме – только про-ММР9 [13]. При пародонтите основной источник ММР9 в десневой жидкости – нейтрофилы, в меньшей степени – макрофаги. При пародонтите в ДЖ ММР9 была выявлена у 98% больных, при гингивите – у 11% [3], после проведения соответствующей терапии ее уровень снижался. На основании экспериментальных данных [3,18] было предложено считать ММР9 маркером клинической тяжести пародонтита. Уровень ММР9 возрастает при генерализованном пародонтите [15].

Как видно из анализа литературы, ММР8 и ММР9 являются маркером как тяжести, так и активности заболеваний пародонта. Представляется интересным провести дальнейшие исследования уровня как в слюне и десневой, так и в крови других маркеров – ММР и их тканевых ингибиторов, а также научно обосновать использование полученных данных для оценки степени тяжести, особенностей клинического течения и эффективности терапии заболеваний пародонта.

На сегодняшний день из всех существующих биомаркеров пародонтита в практике широко используется только ММП-8 [8,19]. Выявлено повышение содержания ММП-8, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с ранними осложнениями после дентальной имплантации [8]. Определение содержания ММП-8 и ММП-9 в слюне пациентов с аллергией на зубопротезные материалы показало, что их можно использовать в качестве прогностического маркера высокого риска ее развития [16].

Актуальность изучения роли матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов (ТИМП) в патологии органов мочевой системы определяется ее значительной распространенностью, склонностью к рецидивирующему течению заболеваний почек. Известно, что ММП-1 обладает провоспалительным действием, а ММР-2 и ММР-9 препятствуют воспалению. ТИМП-1 и ТИМП-2 ограничивают расщепление коллагена. Нарушение равновесия между ММП и ТИМП сопровождается накоплением внеклеточного матрикса, увеличивает риск развития ХБП. По некоторым данным, у больных хроническим гломерулонефритом повышается содержание ММП-1, ММП-2 практически не изменяется, а уровень ММП-9 снижается, что указывает на наличие воспалительного процесса. При хроническом пиелонефрите в большей степени выражено снижение содержания ММП-9, препятствующей воспалению. Наиболее значительные изменения обнаружены у пациентов с нарушенной функцией почек. Во всех группах больных наблюдалось повышение уровня ТИМП-1 и ТИМП-2. Сниженная активность ММП и/или повышенный синтез их ингибиторов в нефроцитах способствует уменьшению катаболизма компонентов межклеточного матрикса и создает основу для развития фиброза клубочков и интерстиция почек [9].

Из литературы следует, что уровень матриксных металлопротеиназ различен при пародонтитах и при по-

чечной патологии. Так, при пародонтитах наблюдается повышение концентрации ММП-2, ММП-8, ММП-9, а при патологии почек уровень данных металлопротеиназ снижается, содержание ММП1, являющейся провоспалительной пептидазой повышается как при пародонтитах, так и при хронической болезни почек, что может говорить о некоторой общности воспалительного процесса в почках и тканях пародонта, а следовательно, повышение этого показателя при одной из патологий, в частности при ХБП, может вызывать воспаление и в тканях полости рта, и напротив, длительное воспаление пародонта может привести к поражению почечной ткани с дальнейшим ускорением фиброза и развитием ХБП.

Таким образом, в патогенезе болезней пародонта и хронической болезни почек важную роль играют матриксные металлопротеиназы. Являясь ключевыми ферментами метаболизма компонентов соединительной ткани, ММП участвуют в различных физиологических процессах, требующих пролиферации и миграции клеток и, следовательно, перестройки внеклеточного матрикса: апоптозе, ангиогенезе, костном ремоделировании, органном морфогенезе, старении и др.

В целом анализ данных литературы позволяет заключить, что детальное исследование экспрессии матриксных металлопротеиназ при заболеваниях может стать ключевым методом в их диагностике, оценке прогноза, эффективности терапии и разработке новых методов лечения. Более детальное изучение состояния металлопротеиназ в десневой жидкости у больных с поражением почек позволит глубже понять патогенез воспалительных и деструктивных процессов пародонта при ХБП, а также выявить возможное влияние воспалительного процесса в пародонте на функционирование мочевыводящих путей и течение хронической болезни почек.

## Литература

1. Григорьева И.Н. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях поджелудочной железы // *Гастроэнтерология*. – 2010. – №1. – С. 44-48.
2. Камилов Х.П., Бекжанова О.Е., Эгамбердиев У.А., Искандарова Д. Проведение мероприятий по индивидуальной гигиене полости рта и лечению заболеваний пародонта на амбулаторно-поликлиническом приеме у больных кариесом // *Тер. стоматол.* – 2015.
3. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Шабалина Ю.В. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при перинатальном поражении центральной нервной системы. – М., 2013.
4. Курторгин Г.Д. Состояние зубов и пародонта при сахарном диабете и гипотиреозе // *Стоматология нового тысячелетия: Сб. тез.* – М.: Авиаиздат, 2002. – С. 27-28.
5. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л. и др. Хроническая почечная недостаточность; Под ред. проф. И.Е. Тареева. – М.: Медицина, 2000. – С. 596-698.
6. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л. и др. // *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* – 2016. – №2.
7. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний // *Медицина и образование в Сибири*. – 2010. – 5. – С. 52-8.
8. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // *Вестн. новых мед. технологий*. – 2011. – Т. XVIII, №2. – С. 86-89.



9. Румянцев В.А., Жигулина В.В. Матриксные металлопротеиназы, их роль в развитии пародонтита // *Акту. пробл. гуманитарных и естественных наук.* – 2014. – №8. – С. 321-327.
10. Суханова Г.А., Ханова Г.А. // *Бюл. Сибирской мед.* – 2015. – Т. 14, №3.
11. Цимбалистов А.В., Платова Т.С. (Мартьянова), Ящук Е.В. Морфофункциональная характеристика тканей полости рта больных хроническим гломерулонефритом // *Институт стоматологии.* – 2008. – №3.
12. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действие // *Журн. акуш. и жен. бол.* – 2012. – Т. 61, №1. – С. 113-125.
13. Bastos J.A., Diniz C.G., Bastos M.G. et al. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease // *Arch. Oral Biol.* – 2011. – Vol. 56, №8. – P. 804-811.
14. Castillo A., Mesa F., Liébana J. et al. Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing haemodialysis: a cross-sectional study // *Oral Dis.* – 2007. – Vol. 13, №2. – P. 198-205.
15. Dirschnabel A.J., Martins Ade S., Dantas S.A. et al. Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients // *Quintessence Int.* – 2011. – Vol. 42, №2. – P. 127-133.
16. Ehlers V., Willershausen I., Kraft J. et al. Gingival crevicular fluid MMP-8 concentration in patients after acute myocardial infarction // *Head Face Med.* – 2011. – Vol. 7. – P. 1-6.
17. Gürkan A., Köse T., Atilla G. Oral health status and oral hygiene habits of an adult Turkish population on dialysis // *Oral Health Prev. Dent.* – 2008. – Vol. 6, №1. – P. 37-43.
18. Ioannidou E., Shaqman M., Burselon J., Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis case definition affects the association with renal function in kidney transplant recipients // *Oral Dis.* – 2010. – Vol. 16, №7. – P. 636-642.
19. Xu L., Yu Z., Lee H.M. et al. Characteristics of collagenase-2 from gingival crevicular fluid and peri-implant sulcular fluid in periodontitis and peri-implantitis patients: pilot study // *Acta Odontol. Scand.* – 2008. – Vol. 66. – P. 219-224.

## Резюме

Доказано существование определенной взаимосвязи между патологическими изменениями в полости рта и наличием хронической соматической патологии, в частности хронической болезни почек. Высокий уровень матриксной металлопротеиназы-1 был найден в гингивальной жидкости и ткани десны при пародонтите и в крови и тканях пациентов с ХПН на последних стадиях. При хроническом пародонтите уровень MMP1 в десневой жидкости выше, чем у здоровых лиц. Более детальное изучение уровня металлопротеиназ в десневой жидкости у больных с поражением почек позволит глубже понять патогенез воспалительных и деструктивных процессов пародонта при ХБП, а также выявить возможное влияние воспалительного процесса в пародонте на функционирование мочевыводящих путей и течение хронической болезни почек.

## Summary

The existence of a definite relationship between pathological changes in the oral cavity and the presence of chronic somatic pathology, in particular chronic kidney disease, is proved. A high level of matrix metalloproteinase-1 was found in gingival fluid and gum tissue in periodontitis and in the blood and tissues of patients with chronic renal failure at the late stages. With chronic periodontitis, the level of MMP1 in the gingival fluid (GF) is higher than in healthy individuals. A more detailed study of the state of metalloproteinases in the gingival fluid in patients with kidney damage may allow us to discover new aspects of the pathogenesis of inflammatory and destructive periodontal processes in CKD, and to identify possible The effect of inflammation in the periodontium on the functioning of the urinary tract and the course of chronic kidney disease.

УДК: 616.31-07:616.61-002.2

## ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК



Мусаева К.А.

Ташкентский  
государственный  
стоматологический институт

В последнее время при лечении заболеваний зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта у пациентов, страдающих различными заболеваниями внутренних органов, возникают неизбежные трудности. Важным является не только обеспечение эффективности проводимой терапии в связи с наличием соматической патологии, но и профилактика осложнений, обусловленных хроническими очагами хронического сепсиса. Эффективная санация полости рта больных с хроническими болезнями почек, отсутствие у них хронических одонтогенных очагов повышает эффективность лечения соматической патологии, а также положительно влияет на качество жизни (Барер Г.М. и др., 1989; Алимский А.В., 2000; Арьева Г.Т., Арьев А.Л., 2011; Алиханов Б.Г. и др., 2015; Комаров Ф.И. и др., 2015; Fisher M.A., Taylor G.W., 2008; Craig R.G., Kotanko P., 2009; Fang F., Wu B., 2015).

Следует отметить, что в настоящее время стоматологи уже не считают всякий депульпированный зуб обязательным очагом хронической ротовой инфекции (Иорданишвили А.К., 2007). Однако при подозрении на опасность развития ротового хронического сепсиса со стороны таких зубов и наличии сопутствующих заболеваний внутренних органов и систем организма эти зубы рассматриваются как потенциальные источники хронической очаговой инфекции и интоксикации и должны быть подвергнуты радикальной санации (Иванова Г.Г., 2004; Seymour G.J., 2001; Seppanen L., 2010; Craig R.G., 2014).

Таким образом, можно заключить, что у пациентов, страдающих хронической болезнью почек, важно своевременное выявление и радикальное устранение хронических очагов одонтогенной инфекции, как периапикальных, так и пародонтальных, что и составило одну из задач нашего исследования.

В работе А.В. Цимбалистова, Е.В. Ящук, Т.С. Мартьяновой (2009), а также в диссертационном исследовании Е.В. Ящук (2009) описаны изменения структуры и состава твердых тканей при терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Показано, что эмаль зубов имеет ми-