

Міністерство
охорони здоров'я України
Івано-Франківська
державна медична академія

ГАЛИЦЬКИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Щоквартальний науково-практичний часопис
Заснований в 1994 році

Том 7 - число 3 - 2000

Засновник та видавець

Івано-Франківська
державна медична академія
Свідоцтво про державну
реєстрацію серії ІФ №275
від 3.10.1994 року

Рекомендовано до друку
Вченою Радою
Івано-Франківської
державної медичної академії
протокол №6 від 4.05.2000 р.

Адреса редакції:
Україна,
76000 м.Івано-Франківськ,
вул. Галицька, 2
Медична академія
Телефон: (03422) 3-15-29, 2-23-01
факс (03422) 2-42-95
E-mail: feal @ il. if.ua

Комп'ютерний набір і
верстка редакції журналу
"Галицький лікарський вісник"
Підписано до друку 08.08.2000 р.
Формат 60/88 ¹/₂ Обсяг - 8 друк. арк.
Друк офсетний. Наклад 200

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор - Є. М. Нейко

Боцюрко В.І. (відповідальний секретар) Вакалюк І.П.
Василюк М.Д.
Глушко Л.В. (заступник головного редактора)
Ємельяненко І.В Ковальчук Л.Є.
Михайлюк І.О.
Рожко М.М.
Сельська О.В.
Середюк Н.М. (заступник головного редактора)
Шутка Б.В.

Редакційна рада

Бабенко Г.О. (Івано-Франківськ)
Волошин О.І. (Чернівці)
Геник С.М. (Івано-Франківськ)
Головач І.Ю. (Івано-Франківськ)
Гончар М.Г. (Івано-Франківськ)
Гудивок І.І. (Івано-Франківськ)
Мізюк М.І. (Івано-Франківськ)
Поворознюк В.В. (Київ)
Швед М.І. (Тернопіль)
Якимчук В.М. (Івано-Франківськ)

УДК [616.314.18.002-4+616.72-002.771+612.754-546.41+546.18+577.11

Скрипнікова Т.П., Нейко Н.В.

Кістковий метаболізм і кальцій-фосфорний обмін при генералізованому пародонтиті, що перебігає на фоні ревматоїдного артриту

Кафедра післядипломної підготовки лікарів-стоматологів (зав. - проф. Т.П.Скрипнікова)

Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава);

Кафедра терапевтичної стоматології (зав. - доцент В.І.Герелюк)

Івано-Франківської державної медичної академії

Резюме. У 118 хворих на генералізований пародонтит, що перебігає на фоні ревматоїдного артриту, досліджені порушення кальцій-фосфорного обміну і кісткового метаболізму з метою встановлення їх вагомості у виникненні і прогресуванні генералізованого пародонтиту. Встановлені значні розладнання кальцій-фосфорного обміну, що проявляються гіперкальціурією на тлі гіпокальціємії та гіпофосфатемією на фоні підвищених втрат фосфору із сечею. Відзначається також розладнання процесів ремоделювання кісткової тканини із активацією процесів резорбції і пригніченням формування кісткової тканини. Виявлений дисбаланс найбільш чітко реєструвався у пацієнтів із генералізованим пародонтитом II і III ступенів.

Ключові слова: генералізований пародонтит, ревматоїдний артрит, кістковий метаболізм, кальцій-фосфорний обмін, остеокальцін.

Захворювання пародонта представляють значну медико-соціальну проблему [2]. Одним із діагностичних критеріїв важкості перебігу генералізованого пародонтиту є ступінь резорбції альвеолярної кістки і вираженість остеопорозу [5, 8]. Посилення деструктивних процесів в альвеолярному паростку у хворих на генералізований пародонтит поєднується із зменшенням щільності кісткової тканини опорного скелету на 11-14% [8, 10]. Тому захворювання, які викликають порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини, постають своєрідною групою ризику розвитку захворювань пародонта та прогресування їх перебігу [7]. Одним з таких захворювань є ревматоїдний артрит. У цих пацієнтів внаслідок системних порушень кісткового ремоделювання і розвитку генералізованого остеопорозу складаються передумови для порушення структурно-функціонального стану альвеолярного паростка, швидкого розвитку й прогресування генералізованого пародонтиту [7, 11].

У кістковій тканині постійно відбуваються процеси оновлення для збереження механічної стійкості кісткового матриксу. Ці процеси здійснюються, у першу чергу, остеокластами, які резорбують старий кальцифікований кістковий матрикс, і остеобластами, які синтезують новий. Кісткове ремоделювання - це результат остеокластичної резорбції і остеобластичного формування, регульоване локальними і системними чинниками для підтримання балансу між цими процесами [2, 13]. Обидві складові кісткового ремоделювання тісно пов'язані між собою та знаходяться під впливом складної, ієрархічної системи гормональної і гуморальної регуляції [12, 15].

Однією із патогенетичних ланок розвитку і

прогресування остеопорозу є порушення кальцій-фосфорного балансу і роз'єднання процесів ремоделювання кісткової тканини [1, 12]. Серед маркерів формування кісткової тканини, яке здійснюється остеобластами, найширше використовуються кістковоспецифічна фракція лужної фосфатази, остеокальцин, карбокси- і амінотермінальні пропептиди проколагену I-го типу [3, 12, 14]. Одним із найчутливіших маркерів кісткового метаболізму є остеокальцин (^{125}I -протеїн-Е^{AP}) [1]. Це найпоширеніший неколагеновий білок кістки, що формує до 25% неколагенового матриксу [3, 15]. Він має високу спорідненість до гідроксиапатиту, являє собою білок із молекулярною масою 5700 д, пептидний ланцюг якого складається з 49 амінокислот і вміщує 3 залишки γ -карбоксиглутамінової кислоти - унікальної вітамін-К-залежної кислоти [12; 15].

Метою нашого дослідження є оцінка кісткового метаболізму і кальцій-фосфорного обміну у хворих на генералізований пародонтит, що перебігає на фоні системних порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини, спричинених ревматоїдним артритом.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 118 хворих на генералізований пародонтит (ГП), які тривало хворіють на ревматоїдний артрит (РА). Вік обстежених хворих коливався від 20 до 74 років, у середньому - 42,8±5,7 років. За статтю всі обстежені хворі розподілялися наступним чином: 26 хворих (22,03%) - чоловіки, решта 92 пацієнтів (77,97%) - жінки. Для визначення нозології пародонтопатій користувалися класифікацією хвороб пародонта, запропонованою М.Ф.Данилевським (1994) [2]. За перебігом виділяли загострений і хронічний перебіг ГП, за ступенем важкості процесу - початковий, I-ий, II-ий, III-ий ступені. Діагноз ревматоїдного артриту виставлявся ревматологом згідно із критеріями АРА (1987) [6].

Клінічне стоматологічне обстеження пацієнтів включало огляд, визначення кровоточивості ясен, їх набряку, глибини пародонтальних кишень, наявності та характеру ексудату, зубних відкладень, рухомості зубів, травматичної оклюзії. Оцінку стану пародонта проводили, визначаючи індекси Рамфй-орда, СРІТМ, рухомості зубів, карієс-пломба-видальний (КПВ). Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за індексом Грін-Вермільйона, вираженість запальних реакцій у пародонті - йодним числом за Свраковим [9].

З метою оцінки активності кісткового ремоделювання визначали маркер дозрівання кісткової матриці - активність загальної лужної фосфатази сироватки крові та сироваткову концентрацію остеокальцину, маркери демінералізації матриці кістки - вміст кальцію в сироватці крові та його екскрецію із сечею, маркер кістково-суглобової деструкції - вміст

Таблиця 1. Показники кальцій-фосфорного обміну у хворих із різним ступенем генералізованого пародонтиту

Групи хворих та ступінь генералізованого пародонтиту	Концентрація загального кальцію в сироватці крові, ммоль/л	Екскреція кальцію із сечею, ммоль/добу	Концентрація неорганічного фосфору в сироватці крові, ммоль/л	Екскреція фосфору із сечею, г/добу
Хворі без суглобової патології (контрольна група)				
ГП почат.-I	2,56±0,04	4,86±1,4	1,03±0,02	0,92±0,03
ГП II	2,49±0,03	5,12±1,3	1,12±0,03	0,96±0,03
ГП III	2,53±0,03	5,02±1,2	1,12±0,01	0,98±0,02
Хворі на ревматоїдний артрит				
ГП почат.-I	2,32±0,04	6,79±1,2	1,07±0,01	1,01±0,04
Р ₁	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГП II	2,24±0,02	10,5±1,2	0,89±0,01	1,1±0,03
Р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Р ₁	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
ГП III	2,13±0,02	12,7±1,7	0,74±0,01	1,3±0,04
Р	<0,01	<0,005	<0,05	<0,05
Р ₁	<0,005	<0,01	<0,01	<0,01

Примітки: Р - вірогідність різниць порівняно із групою хворих із ГП I; Р₁ - вірогідність різниць порівняно із контрольною групою

глікозаміногліканів (ГАГ) у сироватці крові. Концентрацію остеокальцину досліджували імуноферментним методом за допомогою тест-системи Osteometer BioTech A/S N-MID™ Osteocalcin One Step ELIS A (Данія); концентрацію кальцію в сироватці крові та його екскрецію із сечею - за реакцією із крезолфта- леїнкомплексом (набори науково-виробничої фірми "Simko Ltd", Львів); активність лужної фосфатази - методом гідролізу динатрійфенілфосфату (набори науково-виробничої фірми "Simko Ltd", Львів); концентрацію глікозаміногліканів в сироватці крові - орциновим методом [4] у модифікації І.В.Певєрова і Н.И.Титаренко (1979); концентрацію неорганічного фосфору в сироватці крові - методом УФ-детекції фосфомолібденового комплексу, його екскрецію із сечею - методом із малахітовим зеленим.

Паралельно обстежена група хворих на генералізований пародонтит у кількості 80 осіб без супутньої суглобової патології, які формували контрольну групу.

Результати дослідження опрацьовані статистично на персональному комп'ютері Pentium-PI із використанням пакету програм "Statgraphic-5,0" і Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Біохімічні маркери кісткового метаболізму дозволяють оцінити інтенсивність процесів рарефікації кісткової тканини, ступінь дисбалансу процесів ремоделювання (переважання резорбції або формування кістки, чи їх рівнова-

га) і призначати адекватну профілактику й лікування з врахуванням структурно-функціонального стану кісткової системи. З метою оцінки порушень кісткового метаболізму й кальцій-фосфорного балансу та їх ролі у виникненні структурно-функціональних порушень тканин пародонта ми дослідили коливання цих остео-маркерів у хворих на ГП. Результати наведені в таблицях 1 та 2.

Як свідчать отримані дані, у всіх обстежених хворих із ГП, що страждають на РА, реєструвалася чітко окреслена тенденція до гіпокальціємії - 2,23±0,06 ммоль/л. Якщо у хворих із ГП початкового-I-го і ГП II-го ступенів відзначаються вірогідно знижені рівні загального кальцію в крові, проте вони не виходять за межі норми (припустимий розмах - 2,25-2,75 ммоль/л), то при ГП III-го ступеня реєструється достовірна гіпокальціємія - 2,13±0,02 ммоль/л (P<0,05). Отже, із прогресуванням деструктивних процесів у пародонті поглиблюється й гіпокальціємія. Групу хворих із ГП III-го ступеня формували здебільшого пацієнти з важкими формами РА, високим ступенем активності та жінки в постменопаузі.

Таблиця 2. Показники кісткового метаболізму у хворих із різним ступенем генералізованого пародонтиту

Групи хворих	Концентрація остеокальцину в сироватці крові, нг/мл	Активність лужної фосфатази в сироватці крові, нмоль/(с*л)	Концентрація глікозаміногліканів в сироватці крові, г*10 ⁻² /л
Хворі без суглобової патології (контрольна група)			
ГП почат.-I	10,6±1,67	1956±28,5	3,22±0,52
ГП II	8,34±2,03	1828±33,7	3,92±0,43
ГП III	6,83±2,46	1860±32,7	4,56±0,41
Хворі на ревматоїдний артрит			
ГП почат.-I	7,22±2,33	2175±22,8	3,92±0,33
Р ₁	>0,05	>0,05	<0,05
ГП II	6,58±2,53	1736±37,7	4,36±0,35
Р	>0,05	>0,05	<0,05
Р ₁	<0,05	<0,05	<0,01
ГП III	4,74±1,76	1247±48,5	5,27±0,47
Р	<0,05	<0,05	<0,005
Р ₁	<0,05	<0,05	<0,01

Примітки:

1. Р - вірогідність різниць порівняно із групою хворих із ГП I;

2. Р₁ - вірогідність різниць порівняно із контрольною групою

Ми провели кореляційний аналіз між показниками кальцієвого обміну та індексами структурно-функціонального стану пародонта. Встановлено, що найсильніше з рівнем загального кальцію в крові корелює індекс Рамфйор- да ($r=-0,65$; $P<0,05$) та індекс рухомості зубів ($r=-0,71$; $P<0,05$). Кореляційний зв'язок середньої сили встановлено для індексу КПВ із сироватковим рівнем кальцію ($r=-0,54$; $P<0,05$). Не залежали від концентрації кальцію в крові показники, що характеризують стан гігієни порожнини рота і запальний компонент.

Істотні порушення кальцієвого балансу підтверджують значні втрати кальцію із сечею у хворих на ГП III-го ступеня, які в 2,61 рази перевищують контрольний рівень і в 1,87 разів рівень при ГП початкового-I ступеня. У пацієнтів із ГП початкового-I ступеня екскреція кальцію із сечею не виходить за межі фізіологічних втрат, а при ГП II ступеня — перевищує їх. Показник екскреції кальцію із сечею вірогідно корелював із індексом Рамфйорда ($r=+0,66$; $P<0,01$), індексом КПВ ($r=+0,54$; $P<0,05$), індексом СРІТІ ($r=+0,60$; $P<0,05$) і ступенем рухомості зубів ($r=+0,68$; $P<0,01$).

У обстежених хворих із ГП відзначається вірогідна тенденція до гіпофосфатемії. Так, у хворих із ГП II-го та, особливо, із ГП III-го ступеня відзначаються низькі рівні неорганічного фосфору в сироватці крові, які, відповідно, на 20,54% та 33,93% знижені щодо контрольного рівня. Але концентрація неорганічного фосфору в сироватці крові в усіх обстежених пацієнтів знаходиться в межах фізіологічної норми (0,65-1,3 ммоль/л). У хворих із ГП початкового-I ступеня реєструються найбільш високі рівні фосфору в крові; вірогідних різниць порівняно із контролем нами не встановлено. Тенденція до гіпофосфатемії реалізується через підвищену екскрецію фосфору із сечею, що найбільш виражена у хворих із ГП III-го ступеня.

Оцінюючи коливання показників кальцій-фосфорного обміну, можна стверджувати про активацію процесів резорбції кісткової тканини у хворих на РА, яка зростає зі збільшенням ступеня ГП. Виявлені кореляційні зв'язки підтверджують інтенсифікацію резорбтивних процесів залежно від ступеня важкості уражень тканин пародонта. Отже, генералізований пародонтит у хворих на РА проходить на фоні вираженого дисбалансу кальцій-фосфорного обміну, що, без сумніву, обтяжує перебіг і наслідки ГП.

Найбільш інформативним маркером формування кісткової тканини є неколагеновий білок кісткового матриксу - остеокальцин, який синтезується як остеобластами, так і одонтобласти [3; 12]. У здорових осіб середній рівень концентрації остеокальцину в сироватці крові становить $6,83\pm 2,46$ нг/мл (інтервал коливань - 1,13-13,67 нг/мл), а у хворих на РА - $6,21\pm 1,83$ нг/мл (інтервал коливань - 0,76-10,32 нг/мл). Нормальні показники остеокальцину у хворих на РА підтверджують той факт, що в розвитку

остеопенічного синдрому при РА відіграє роль не стільки зниження процесів кісткоутворення, скільки активація резорбтивних процесів і роз'єднання двох взаємопов'язаних процесів ремоделювання кістки ~ формування й резорбції.

Натомість при різних ступенях ГП реєструвалися вірогідно різні рівні остеокальцину. Так, при ГП початкового-I ступеня відзначається невірогідна тенденція до збільшення сироваткової концентрації остеокальцину, що вказує на активацію процесів формування кісткової тканини. При ГП III-го ступеня встановлені найнижчі показники концентрації остеокальцину, що засвідчує низький рівень кісткового обміну. У пацієнтів із ГП II-го ступеня має місце ізольоване зростання екскреції кальцію із сечею при нормальних рівнях остеокальцину, що вказує на роз'єднання процесів ремоделювання та сповільнення швидкості кісткового метаболізму. При ГП III-го ступеня відзначається зниження вмісту остеокальцину на тлі істотного підвищення екскреції кальцію із сечею. Така характеристика кісткового метаболізму свідчить про значне відокремлення та порушення динамічної рівноваги процесів формування й резорбції кістки, пригнічення процесів кісткоутворення, активацію резорбції та сповільнення темпів "кісткового обороту". При вивченні активності лужної фосфатази як маркера формування кісткової тканини виявили її значне вірогідне пригнічення порівняно із контролем. Ступінь гальмування її активності залежав від важкості ГП. При ГП III-го ступеня визначалася найбільш низька активність лужної фосфатази - $1247\pm 48,5$ нмоль/(с*л). Цікаво, що при ГП початкового-I ступеня її активність навіть зростає ($P>0,05$), але при ГП II-го відзначається її зниження. Таким чином, при ГП спостерігається суттєве пригнічення активності маркерів формування кісткової тканини на фоні активації процесів резорбції; найбільш вираженим цей дисбаланс виявився у хворих із ГП III-го ступеня.

Ми визначали рівень ГАГ в сироватці крові обстежених хворих та співставляли його із клінічними варіантами перебігу ГП. У всіх обстежених вміст ГАГ у сироватці крові є підвищеним і розрізняється залежно від ступеня ГП. Значимою виявилася відмінність показників сироваткових ГАГ не тільки у хворих на РА із ГП порівняно із контрольною групою, але й при різних ступенях ГП. Так, при ГП початкового-I ступеня рівень ГАГ зростає на 20,99%, при ГП II-го - на 34,57%, при ГП III-го ступеня — на 62,65%. Отже, найбільш високий вміст ГАГ в сироватці крові зафіксовано при ГП III-го ступеня. Високі рівні ГАГ вказують на прогресуючу кістково-суглобову деструкцію та корелюють з індексом Рамфйорда ($r=+0,53$; $P<0,05$).

Висновки

Таким чином, дтя перебігу ГП на фоні ревматоїдного ураження суглобів є характерним суттєві порушення кальцій-фосфорного обміну та порушення балансу процесів ремоделюван-

ня в кістковій тканині, тобто спричинення від'ємного балансу між процесами формування й резорбції кістки, сповільнення швидкості кісткового метаболізму як наслідок роз'єднання процесів ремоделювання кісткової тканини. Отже, на фоні ревматоїдного артриту створюються умови для швидкого прогресування деструкції альвеолярного паростка, ранньої втрати зубів і важкого перебігу ГП.

Література

1. Головач І.Ю., Нейко Є.М., Балан У.В., Яцишин Р.І., Вересова М.С. // Лікарська справа. - 2000.- № 1.- С. 30-33.
2. Данилевский Н.Ф. // Вісник стоматології. - 1994.- №1.-С. 17-21.
3. Ермакова И.П., Пронченко И.А. // Остеопороз и остеопатии.- 1998.- № 1.- С. 24-26.
4. Кляцкин С.А., Лифшиц Р.И. // Лаборат. дело-1989.-№ 10.- С. 51-53.
5. Машенко И.С., Самойленко А.В. // Вісник стоматології.- 1997.- № 2.- С. 188-194.
6. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология.- М.: Медицина, 1989 - 592с.
7. Нейко Н.В. // Буковинський медичний вісник.- 1998.- Т.2, № 4.- С. 63-68.
8. Поворознюк В.В., Мазур И.П., Вишняк Г.Н., др. // Вісник стоматології.- 1997.- № 4.- С. 554-556.
9. Терапевтическая стоматология / Под ред. Е.В.-Боровского, Ю.М.Максимовского.- М.: Медицина, 1998.- 736с.
10. Хоменко Л.О., Майборода Т.О., Остапко О.І. // Новини стоматології - 1998.- № 4 (17).- С. 41-45.
11. Gleissner C., Willershausen B., Kaesser U., Bolten W.W. // Eur. J. Med. Res. - 1998.- Vol. 3, № 8.- P. 387-

392.

12. Kanis J.A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest.- 1997 - Vol. 57, Suppl. 227.- P.6-11.

13. Parfitt A.M. // Med. Times.- 1981,- Vol.109, 34b 1-P.80-92.

14. Poole A.R., Dieppe P. // Sem. Arthr. Rheumat.- 1994.- Vol.23, № 6, Suppl.2 - P. 17-31.

15. Risteli L., Risteli J. // Ann. Med.- 1993.- Vol. 25, № 4,- P. 385-393.

Skrypnikova T.P., Neiko N.V.

Bone turnover, calcium and phosphoric metabolism in generalized parodontitis against the background of rheumatoid arthritis

Summary. The abnormalities of calcium and phosphoric metabolism and bone turnover of 118 patients with the diagnosis of generalized parodontitis that develops against the background of rheumatoid arthritis have been investigated to establish their influence on the origin and progress of generalized parodontitis.

Various considerable disturbances of calcium and phosphoric metabolism have been revealed. They manifest themselves as hypercalciuria against the background of hypocalcemia as well as hypophosphatemia against the background of increased loss of phosphorus with urine. The absence of balance between the remodelling processes of bone tissue and progressive resorption of the bone, oppression of the its forming have been noted. The revealed disbalance is mostly marked in patients with generalized parodontitis of II and III class.

Key words: *generalized parodontitis, rheumatoid arthritis, bone turnover, calcium and phosphoric metabolism, osteocalcin.*

Надійшла 30.06.2000 року.