

# Глава 7

## Современные представления об этиологии и патогенезе заболеваний пародонта

На протяжении почти всего XX в. заболевания пародонта считали важной, глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей большинство людей в возрасте старше 35 лет. Предполагали, что риску развития заболевания пародонта в равной степени подвергаются все.

Эта концепция была поставлена под сомнение в 1982 г., когда Hugoson и Jordan сообщили, что заболеванием пародонта в тяжёлой форме страдают лишь 8% из 600 обследованных в возрасте от 40 до 70 лет. Данный факт знаменовал собой новую эру представления об эпидемиологии заболевания пародонта. Эта концепция подразумевала, что у пациентов в возрасте 35 лет и старше вовсе не обязательно развивается пародонтит. В 1983 г. было опубликовано другое исследование, которое считают отправной точкой современного понимания течения заболевания пародонта.

Учёные пересмотрели ответ на вопрос, когда и почему начинает прогрессировать пародонтит. В ходе исследования показано, что в отсутствие лечения участки с наиболее выраженной утратой пародонтальной связки не всегда были подвержены большему разрушению. Это наводило на предположение, что, единожды начавшись, заболевание пародонта в отсутствие лечения не обязательно прогрессирует с постоянной скоростью. Более того, развитие заболевания может характеризоваться периодами обострения и ремиссии.

### Роль бактерий

В начале XX в. микробиологи, полагаясь на доступные им в то время методы культивирования, считали, что определённые микроорганизмы (например, амёбы или стрептококки) служат основными этиологическими факторами заболевания пародонта.

Однако с течением времени всё больше данных, свидетельствующих о связи определённых бактерий с этим заболеванием, оказывались ненадёжными. Таким образом, к 30-м годам XX в. начали считать, что все бактерии, присутствующие на зубах, способны вызывать заболевание пародонта и от количества микроорганизмов, аккумулирующихся в полости рта, напрямую зависят вероятность возникновения пародонтита и степень тяжести заболевания.

При этом даже в эпоху повышенного внимания к аккумулирующейся на зубах биологической плёнке клиницисты и исследователи

наблюдали пациентов, у которых, несмотря на длительную плохую гигиену полости рта, заболевание пародонта не возникало. Кроме того, обилие биологической плёнки не было связано с последующим разрушением тканей пародонта.

Затем в 1964 г. Keyes и Jordan продемонстрировали, что заболевание пародонта передаётся от больных хомяков здоровым животным при их совместном проживании в одной клетке или внесении в полость рта здоровых хомяков суспензии бактерий *Actinomyces viscosus*, выделенных у хомяков с заболеванием пародонта. После такой демонстрации инфекционной составляющей заболевания пародонта у хомяков пародонтология претерпела существенные изменения. Исследования вновь были направлены на обнаружение среди всех микроорганизмов, присутствующих в поддесневой области, тех специфических бактерий, которые служат непосредственными этиологическими факторами заболевания пародонта.

Socransky и соавт. провели исследования бактерий в пародонтальных карманах детей, страдающих локализованным ювенильным пародонтитом. Бактерии, присутствовавшие на участках с существенной утратой кости и глубокими пародонтальными карманами, сравнили с микроорганизмами на соседних участках без заболевания пародонта. Были разработаны техники изучения анаэробных и требовательных к питательным средам микроорганизмов.

Результаты исследования показали, что на участках с заметной утратой костной ткани присутствовала анаэробная микроаэрофильная грамотрицательная флора, совершенно отличная от факультативных грамположительных организмов, обнаруженных на соседних здоровых участках.

Это исследование стало началом «золотого века» микробиологии полости рта, когда было установлено, что с поражёнными заболеванием участками пародонта связаны специфичные типы микроорганизмов, а микрофлора небольших пародонтальных карманов отличается от флоры глубоких карманов.

Впоследствии в 80-х годах XX в. в исследованиях получили новые доказательства того, что специфичные бактерии связаны с участками полости рта, характеризующимися активным развитием заболевания.

В 90-е годы XX в. стало ясно, что из 500 видов бактерий полости рта, исследованных к тому моменту, лишь несколько из них отвечают за возникновение заболевания пародонта. Ведущие специалисты в 1996 г. на Международном семинаре по пародонтологии назвали четыре типа бактерий, участие которых в этиологии заболевания пародонта было научно доказано.

Этими бактериями оказались *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (ранее *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* (ранее *T. forsythensis*) и *Treponema denticola*.

Уже сравнительно недавно исследователи, изучающие микробиологию полости рта, сосредоточили своё внимание на биологической плёнке, которая представляет микробные сообщества, состоящие из многочисленных генетически различных типов бактерий.

Природа первых колониеобразующих клеток имеет чрезвычайное значение для формирования биологической плёнки и общего влияния на здоровье полости рта. Исходя из этого, микробиологи пытаются разработать диагностические методы и терапевтические стратегии работы с биологической плёнкой.

## Роль восприимчивости организма хозяина в разрушении тканей пародонта

XX в. принёс удивительные открытия и новое понимание роли восприимчивости организма-хозяина в патогенезе пародонтита. Большую часть прошлого века внимание пародонтологов было сосредоточено на пародонтальных карманах, путях и причинах их формирования. Гистологические образцы, получаемые при

аутопсии, стали превосходным материалом для исследования. Объясняя, почему здоровая десневая борозда «перерождается» в углубляющийся пародонтальный карман, предлагали многочисленные и разнообразные теории. Анализ, сделанный Glickman в 1964 г., даёт представление о данной области исследования.

С 1970 г. фокус исследований патогенеза заболевания пародонта существенно изменился. Учёные переключились с исследования формирования пародонтальных карманов на изучение клеток, ферментов и медиаторов, которые могут влиять на реакцию организма при прогрессировании пародонтита.

Ivanu и Lehner сообщили, что лимфоциты периферической крови, выделённые у пациентов с пародонтитом, реагировали на бактериальный налёт более интенсивно, чем таковые здоровых людей. Это первое исследование, связавшее клеточную иммунную реакцию с пародонтитом, стало началом большого и примечательного цикла изучения иммунитета. В 1970 г. Klein и Raisz сообщили, что в тканевой культуре простагландины показали себя мощными стимуляторами резорбции кости. Позже Goodson сообщил о присутствии простагландинов в тканях пародонта и их вероятной важной роли в разрушении альвеолярной кости при пародонтите. Horton и соавт. продемонстрировали, что лимфоциты периферической крови людей, страдающих пародонтитом, вырабатывали вещество, названное остеокласт-активирующим фактором, которое в тканевой культуре вызывало резорбцию кости. Clark и соавт. обнаружили, что у пациентов с агрессивным пародонтитом присутствует нейтрофильный хемотаксический дефект. В 1976 г. Page и Schroeder суммировали знания о патогенезе пародонтита с точки зрения основных гистопатологических признаков, которые изменяются при переходе от здорового состояния пародонта к прогрессирующему заболеванию. Чтобы понять, почему у тех или иных пациентов наблюдают пародонтит, эти исследователи использовали гистологию и данные биохимических исследований, свидетельствующие об участии в развитии заболевания определённых типов клеток и иммунных медиаторов. Были описаны четыре типа поражений пародонта: начальное, раннее, устойчивое и развитое.

## **Реакция врождённого и адаптивного иммунитета при заболевании пародонта**

По мере развития иммунологических и молекулярных техник в 90-х г. XX в. пародонтологи сконцентрировали внимание на роли цитокинов и клеточных медиаторов воспалительных процессов. Интенсивно изучали такие цитокины, как интерлейкин-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -6 и -8, а также фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Исследователи изучали их влияние на экспрессию генов, клеточные сигналы и результирующие действия, например стимулирование выработки ферментов, отвечающих за разложение внеклеточной матрицы — так называемых матриксных металлопротеиназ. Кроме того, увеличивалось и число доказательств участия простагландинов в развитии заболевания пародонта. С момента возникновения первых работ о связи простагландинов и резорбции кости было проведено множество исследований, подтверждающих, что выработка простагландинов в тканях пародонта играет определённую роль в резорбции альвеолярной кости.

## **Роль матрицы металлопротеиназы при заболеваниях пародонта**

В формировании заболеваний пародонта участвуют граммотрицательные микробиологические плёнки, которые вызывают местную реакцию в виде костной и тканевой деструкции.

Основными движущими силами этого агрессивного разрушения служат матрица металлопротеиназы (ММП), катепсины и ферменты остеокластов. В последнее время было проведено много фундаментальных и клинических исследований, изучающих основные механизмы этого ферментативного агрессивного разрушения тканей.

Липополисахариды (ЛПС) выступают в качестве прототипа эндотоксина и служат основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Они способны инициировать каскад событий, ведущих к разрушению тканей пародонта.

Таким образом, ЛПС, полученные от биологической плёнки с поверхности корня зуба, вызывают скопление полиморфноядерных лейкоцитов на данном участке. Активированные моноциты и макрофаги начинают продуцировать различные провоспалительные цитокины, включая интерлейкин-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , которые в дальнейшем влияют на деструктивные процессы. Наряду с катепсинами и остеокластами формируется мощная группа эндопептидаз фибробластов и полиморфноядерных лейкоцитов. Таким образом, стоит рассмотреть их функцию более подробно, поскольку в развитии пародонтита они имеют комплексный характер.

Активизация остеокластов, которые продуцируют протеолитические ферменты (такие как ММП), вызывает разрушение минерализованных клеток в костной ткани альвеолярного отростка. В отличие от этого остеобласты образуют ММП, повреждадая неминерализованный слой.

Протеолитические ферменты участвуют как в ремоделировании, так и в резорбции костной ткани.

Мультиген ММП кодирует 22 эндопептидазы, которые структурно связаны относительно большей части внеклеточного матрикса. ММП играет ключевую роль в разрушении внеклеточных молекул, в том числе коллагена, эластина, протеогликинов. ММП активирует скрытые формы белков, антимикробных пептидов, хемо- и цитокинов, а также изменяет функционирование белка, что имеет большое клиническое значение при пародонтите. ММП также может влиять на деятельность различных эффекторов и других биологически активных молекул с помощью таких методов, как прямое расщепление, модификация или инактивация ингибиторов.

ММП остаётся одним из ключевых медиаторов необратимой деструкции тканей при пародонтите. Однако было проведено исследование, позволившее изучить её потенциал в качестве биологического маркера, поскольку она служит модулятором прогрессирования заболевания. Количество публикаций в изучение роли ММП в прогрессировании заболевания пародонта продолжает увеличиваться. Очевидно, что ММП представляют перспективным кандидатом для прогнозирования, диагностики, и, возможно, она более важна для оценки прогрессирования этого эпизодического заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Baelum V., Fejerskov O., Karring T. Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians // J. Periodontal Res. — 1986. — Vol. 21. — P. 221–232.
- Baelum V., Fejerskov O., Manji F. Periodontal diseases in adult Kenyans // J. Clin. Periodontol. — 1988. — Vol. 15. — P. 445–452.
- Beck J.D. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models // J. Periodontol. — 1994. — Vol. 65. — № 5. — P. 468–478.
- Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases // J. Periodontol. — 1993. — Vol. 64. — № 5. — P. 474–484.
- Brown L.J., Oliver R.C., Loe H. Evaluating periodontal status of US employed adults // J. Am Dent Assoc. — 1990. — Vol. 121. — P. 226–232.
- Clark R.A., Horton J.E., Raisz L.G. et al. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes // Science. — 1972. — Vol. 177. — P. 793–795.