

# Влияние статинов на микроциркуляцию тканей пародонта у больных метаболическим синдромом

**Казарина Л. Н.**

*д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической стоматологии Нижегородской государственной медицинской академии*

**Болсуновский С. М.**

*аспирант кафедры пропедевтической стоматологии Нижегородской государственной медицинской академии, тел. 8-961-634-0292, E-mail: philadelfiya@mail.ru*

Представлены результаты влияния симвастатина, входящего в состав комплексной терапии пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести на микроциркуляцию тканей пародонта в ходе проведения 30-дневного исследования. Включение симвастатина в состав комплексной терапии данной категории больных нормализует липидный обмен, обладая гипохолистеринемическим действием и оказывает положительное действие на сосуды микроциркуляторного русла тканей пародонта, увеличивая индекс эффективности микроциркуляции.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, хронический генерализованный пародонтит, микроциркуляция, статины

## Введение

Частота распространения воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта, согласно анализу эпидемиологических данных последних лет, колеблется от 60% до 98% и зависит от биогеохимических и экологических характеристик регионов, возраста, социальных условий, наличия фоновых заболеваний обследуемого контингента [4]. Заболевания пародонта относятся к числу актуальных проблем современной медицины в связи с высокой распространенностью, склонностью к прогрессированию, многосторонним воздействием на зубочелюстную систему, и организм в целом. [6]. На сегодняшний день не выявлены все этиопатогенетические механизмы изменения тканей пародонта, что определяет безуспешность консервативной терапии, неэффективность профилактики [10]. Ученые многократно изучали взаимосвязь между общесоматическими заболеваниями и состоянием органов полости рта [8] Установлено, что эта связь вызвана нарушением метаболизма, гемодинамики, иммунологическими и нейрорегуляторными нарушениями, сдвигами микробиоценоза и пр. [3; 12; 13].

Актуальность изучения взаимосвязи заболеваний пародонта и составляющих метаболического синдрома (МС) объясняется, прежде всего, неуклонностью возрастания и широтой распространенности количества пациентов с диагнозом МС в последние два десятилетия. Так, на сегодняшний день количество пациентов среднего возраста с этой патологией составляет около 20% среди всех нозологических единиц. Зарубежная статистика утверждает, что в западных странах от МС страдают 25-35% населения. Лица в

возрасте старше 60 лет с данным диагнозом составляют 42-43,5% [14]. При этом заболевание может протекать тяжело, неблагоприятны и его прогнозы [1]. Проблема МС привлекает внимание многих ученых в последние годы [15]. G.Reaven впервые в 1998 г. описал под названием «Х-синдром» симптомокомплекс, включающий в себя гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение, артериальную гипертонию, ранний атеросклероз. Была выдвинута гипотеза о том, что нарушения, объединенные рамками синдрома, связаны единым происхождением, а именно инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией [1; 3]. Повышенное содержание инсулина в крови при гиперинсулинемии способствует возникновению и развитию многих метаболических и органических нарушений, приводящих к ряду патологических процессов, в том числе и в полости рта [11], а именно со стороны тканей пародонта. Одним из наиболее ярких примеров влияния на ткани пародонта служит сахарный диабет. [5]. Известно, что установлена прямая взаимосвязь ацинарной ткани поджелудочной железы и поднижнечелюстных слюнных желез [2]. Исследователями были выделены инсулиноподобные белки из поднижнечелюстных желез, изучены их биологические, электрофоретические свойства и доказана идентичность их с иммунореактивным инсулином. По содержанию иммунореактивного инсулина в крови судят о гиперинсулинемии. Преобладание в составе иммунореактивного инсулина форм инсулина с повышенной ростовой активностью, в частности инсулиновых факторов роста и проинсулина стимулируют пролиферативные процессы в органах и тканях в том числе и в пародонте [9; 15]. Это подтверждается тем, что гиперинсулинемия, являющаяся одним из составляющих симптомов МС, часто выявляется при заболеваниях, сопровождающихся усилением пролиферативных процессов (поликистоз яичников, аденоматоз матки, цирроз печени, хронический пародонтит и др.). Соответственно можно предположить, что изменение состава иммунореактивного инсулина у больных метаболическим синдромом может способствовать развитию воспалительно-дистрофических изменений в тканях пародонта [7].

При лечении МС активно применяются препараты статинового ряда, одним из которых является симвастатин. Симвастатин – гиполипидемический препарат, получаемый синтетическим путем из продукта ферментации *Aspergillus terreus*, является неактивным лактоном, в организме подвергается гидролизу с образованием гидроксикислотного производного. Активный метаболит подавляет ГМГ-КоА-редуктазу, фермент, катализирующий начальную реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА. Поскольку превращение ГМГ-КоА в мевалонат представляет собой ранний этап синтеза холестерина, то применение симвастатина не вызывает накопления в организме потенциально токсичных стеролов. ГМГ-КоА легко метаболизируется до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах синтеза в организме. Снижает концентрацию триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и общего холестерина (ОХ) в плазме (в случаях гетерозиготной семейной и несемейной форм гиперхолестеринемии, при смешанной гиперлипидемии, когда повышение холестерина является фактором риска). Повышает концентрацию

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уменьшает соотношение ЛПНП/ЛПВП и ОХ/ЛПВП.

На сегодняшний день не известны работы, в которых бы упоминалось влияние симвастатина на ткани пародонта у больных МС.

## Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры пропедевтической стоматологии Нижегородской государственной медицинской академии, а также кардиологического отделения городской клинической больницы №5 г. Нижнего Новгорода.

Для исследования была сформирована группа пациентов, состоящая из 17 человек, в возрасте от 24 до 65 лет, в том числе 7 мужчин и 10 женщин, с подтвержденными диагнозами МС и хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (ХГПС). Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена комплексная традиционная терапия ХГПС (профессиональная гигиена полости рта и местная противовоспалительная терапия), а также больные получали симвастатин по 20 мг/сутки вечером после ужина однократно в течение 30 дней. Было рекомендовано соблюдение диеты с ограничением жиров до 25-30% от общей энергетической ценности пищи и уменьшение употребления продуктов с высоким содержанием холестерина, расширение двигательного режима.

Для определения показателя микроциркуляции в тканях пародонта использовалась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Данный метод основан на лазерной доплеровской низкочастотной спектроскопии с использованием излучения гелий-неонового лазера малой мощности и длиной волны 632,8 нм, который хорошо проникает в поверхностные слои тканей.

Использовался лазерный анализатор «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА» Россия), оснащенный гелий-неоновым лазером (ЛГН – 207Б) с мощностью лазерного излучателя на выходе световодного кабеля не менее 0,3 мВт, определяющий показатель капиллярного кровотока в диапазоне скоростей от 0,03 до 6 мм/с за период времени, не превышающий 10 секунд. ЛДФ – сигнал регистрируется в объеме ткани около 1мм<sup>3</sup>. Лазерное излучение к поверхности исследуемого объекта подводилось с помощью трехканального световодного кабеля (зонда), диаметр поперечного сечения которого 0,3 см, торцы световодов в дистальном конце зонда располагались в вершинах равностороннего треугольника.

Измерения проводили у пациентов в положении сидя (угол наклона спины 90-100 градусов), голова фиксирована на подголовнике. Запись исходной доплерограммы

проводили на уровне маргинальной десны слизистой оболочки альвеолярного отростка передней группы зубов верхней и нижней челюстей. Продолжительность каждого измерения составляла 60 секунд.

Соотношение пассивных и активных процессов в системе микроциркуляции обозначали, как индекс, характеризующий эффективность микроциркуляции.

## Результаты и их обсуждение

Результаты наших исследований показали достоверное изменение показателей микроциркуляции тканей пародонта.

Для понимания полученных результатов нами были рассмотрены следующие величины:

М – среднее арифметическое показателя микроциркуляции (ПМ) до и после лечения.

$\sigma$  – среднее квадратичное отклонение ПМ до и после лечения.

KV – коэффициент вариации до и после лечения.

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции.

АmaxCF – амплитуда пульсовых колебаний.

АmaxHF – амплитуда высокочастотных колебаний.

1. ПМ зависит от многих факторов, основным из которых являются физические характеристики прибора, скорость движения эритроцитов, величина тканевого гематокрита и т.д. Измеряемый в условных единицах (ПЕ – перфузные единицы) ПМ получают после компьютерной обработки доплеровского сигнала. Аппарат ЛАКК-01 позволяет регистрировать в среднем одновременное движение  $3,5 \cdot (10)^4$  эритроцитов по 200 микрососудам.

Потому результат флоуметрии может быть представлен следующим выражением:

$$ПМ = K \cdot N_{эр} \cdot V_{ср}, (1)$$

где ПМ – показатель микроциркуляции, K – коэффициент пропорциональности (K=1),  $N_{эр}$  – количество эритроцитов,  $V_{ср}$  – средняя скорость эритроцитов в зондируемом объеме.

## 2. Показатели вариабельности микрососудистого кровотока.

а) Среднеквадратичное отклонение ПМ, или  $\sigma$ , измеряется в ПЕ, и характеризует степень изменчивости ПМ за определенный промежуток времени, что является важным для оценки микроциркуляторных нарушений. Данный показатель позволяет определить выраженность нарушений механизмов регуляции тканевого кровотока. Чем больше величина  $\sigma$  тем интенсивнее функция регуляторных механизмов.

б) Коэффициент вариации тканевого кровотока (KV). Определяется как соотношение величины тканевой перфузии и степени вариабельности тканевого кровотока, выраженное в % по формуле:

$$K = \sigma / M * 100\%, (2)$$

Коэффициент вариации отражает выраженность вазомоторной активности сосудов микроциркуляторного русла.

Кровоток в микрососудах и стенки капилляров испытывают на себе колебания: пульсовые (CF), респираторные (HF) и миогенные (LF).

Сосуды у человека расположены таким образом, что кровоток в них подчиняется закону параллельного соединения проводников. Таким образом, чем больше капилляров функционируют одновременно, тем меньше будет давление крови на стенку каждого из них. В результате увеличение числа функционирующих капилляров способствует уменьшению нагрузки на каждый сосуд в отдельности. На ЛДФ-грамме эти процессы находят отражение в виде увеличения ПМ.

3. Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), определяли из соотношения ритмов колебаний тканевого кровотока:

$$\text{ИЭМ} = A_{\max LF} / (A_{\max CF} + A_{\max HF}), (3)$$

где:  $A_{\max LF}$  – амплитуда вазомоторных колебаний,  $A_{\max CF}$  – амплитуда пульсовых колебаний,  $A_{\max HF}$  – амплитуда высокочастотных колебаний.

Проводили нормирование показателя амплитуды соответствующих ритмов к величине максимального разброса среднего значения параметра микроциркуляции за время измерения ( $3\sigma$ ):

$$AF / 3\sigma * 100\%, (4)$$

Состояние активных и пассивных механизмов микроциркуляции характеризовали по нормированным показателям ритмических составляющих флуксуций. Расчет по

формуле (4) для вазомоторных колебаний в большей мере характеризует состояние активного механизма вазомоций и их вклад в продвижение крови по микрососудам; для высокочастотных (дыхательных) колебаний – пассивную активацию микроциркуляции за счет усиления перепадов давления в венозном русле в результате дыхательных экскурсий; для пульсовых колебаний – вклад сердечных сокращений в микроциркуляторную гемодинамику.

**Таблица 1. Динамика показателей ЛДФ у больных ХГПС и МС**

	М (ПЕ)	σ (ПЕ)	KV (%)	AmaxHF	AmaxCF	ИЭМ
Нижняя челюсть						
До лечения симвастатином	4,184±0,274	0,421±0,0521	8,721±0,827	0,512±0,432	0,573±0,0437	1,021±0,0485
После лечения симвастатином	5,857±0,365 *	0,689±0,0682 **	11,153±0,793 *	0,396±0,0823 **	0,616±0,0536 **	1,102±0,0422 **
Верхняя челюсть						
До лечения симвастатином	3,722±0,317	0,315±0,0762	6,924±0,834	0,501±0,0822	0,624±0,0423	0,896±0,0629
После лечения симвастатином	4,981±0,726 *	0,672±0,0653 **	11,652±0,571 *	0,347±0,0621 **	0,703±0,0344 **	1,102±0,0487 **

\* – статистически достоверно со значениями при поступлении ( $p < 0,001$ )

\*\* – статистически достоверно со значениями при поступлении ( $p < 0,05$ )

Из Табл. 1 следует, что проведенное нами исследование состояния микроциркуляции тканей пародонта при ХГПС у больных МС демонстрирует положительный результат комплексного лечения, включающего курс препарата симвастатин, вследствие которого имеет место нормализация показателей микроциркуляции во всех исследуемых зонах пародонта.

## Заключение

По результатам ЛДФ у больных ХГПС и МС в тканях пародонта преобладают дистрофические процессы, во многом обусловленные расстройством микроциркуляции.

Таким образом, терапия статинами (сивмастатин) улучшает микроциркуляцию тканей пародонта, тем самым делая лечение ХГПС у больных МС более эффективным.

## Список литературы

1. Альтшуллер М. Ю. Метаболический синдром. Монография. Саратов. 2003; 27 – 30.
2. Бабаева А.Г., Шубникова Е.А. Структура, функции и адаптивный рост слюнных желез. М., 1978; 45-46.

3. Бугрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. – №9(2), 2005; 56 – 60.
4. Гросси Г. Воспалительные процессы в полости рта и сердечно-сосудистые заболевания. Клиническая стоматология. – 2007. – №3, С. 40 – 44.
5. Грудянов А.И., Заболевания пародонта. М: Медицинское информационное агентство 2009; 33 – 37.
6. Дмитриева Л.А., Пародонтология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа 2014; 70 – 72.
7. Ермолаева Л.А., Анализ состояния пародонта у больных с абдоминальным ожирением / Л.А. Ермолаева, А.Н. Шишкин, Н.А. Лепеева // Стоматологический научно-образовательный журнал. – 2012 г. – № 3-4, С. 8 – 13.
8. Казарина Л.Н., Лаврентьева А.В. Оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у военнослужащих, перенесших боевой стресс, с применением препарата «Лизобакт». Пародонтология. – 2010. – Том 15, №4 (57). – С.61.
9. Кречина Е.К. Оценка нарушений гемодинамики тканевого кровотока в тканях десны в норме и при заболеваниях пародонта по данным ультразвуковой доплерографии / Е.К. Кречина, Э.Н. Рахимова // Стоматология. – 2005. С. 24 – 27.
10. Михалева Л.М., Шаповалов В.Д., Бархина Т.Г. Хронический пародонтит: клиническая морфология и иммунология. М: Триада-Фарм, 2011; 126 – 127.
11. Суковач О.Г. Патофизиологическое обоснование применения комплексной антиоксидантной терапии при воспалении слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом II типа и атеросклерозом: дис. канд. мед. наук.: 14.00.16/ Суковач Ольга Григорьевна. - Ростов-на-Дону, 2008. – 27 – 28.
12. Chun Y.H. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis / Y.H. Chun, R. Chun, D. Olguin, H.L. Wang // J. Periodontal. Res. – 2005. – Vol. 40 (1). – P. 87 - 95.
13. Horz H.P. Diagnosis and anti-infective therapy of periodontitis /H.P.Horz, G. Conrads // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2007. – Vol. 5 (4). – P. 703 – 715.
14. Hajer, G.R. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / G.R. Hajer, T.W. van Haeften, F.L. Visseren // Eur. Heart J. - 2008. - vol. 29(24).-P.2959-2971.
15. Khader, Y. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome / Y. Khader, B. Khassawneh, B. Obeidat et al. // J Periodontol. - 2008. - vol. 79. - P. 48-53.

## Effect of statins on the microcirculation of periodontal tissue in patients with metabolic syndrome

**Kazarina L. N.**

*Doctor of Medicine, Professor, Head, Dentistry Propaedeutic Chair, Nizhny Novgorod State Medical Academy*

**Bolsunovsky S. M.**

*graduate student, Dentistry Propaedeutic Chair, Nizhny Novgorod State Medical Academy, E-mail: philadelfiya@mail.ru*

Results of the effect of simvastatin, as part of the complex therapy of patients with metabolic syndrome and chronic generalized periodontitis of moderate severity in the microcirculation of periodontal tissues during the 30-day study are presented. The inclusion of simvastatin in the complex therapy of these patients normalize lipid

metabolism, possessing gipoholisterinemicheskim effect and has a positive effect on the blood vessels of the microvasculature of periodontal tissues, increasing the efficiency index of microcirculation.

**Keywords:** metabolic syndrome, chronic generalized periodontitis, microcirculation, statins

## References

1. Al'tshuller M. Yu., Metabolic syndrome. Monograph. Saratov, 2002. Print.
2. Babaeva A.G. Shubnikova E.A, The structure, functions and the adaptive growth of the salivary glands. Moscow, 1978. Print.
3. Bugrova S.A, "Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment approaches." RMJ. 9 (2005): 56-60.
4. Grossi G, "Inflammatory processes in the oral cavity and cardiovascular disease." Klinicheskaya stomatologiya. 3 (2007): 40-44.
5. Grudyanov A.I, Periodontal disease. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2009. Print.
6. Dmitrieva L.A, Periodontics. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. Print.
7. Ermolaeva L.A, et. al. "Analysis of periodontal status in patients with abdominal obesity." Stomatologicheskij nauchno-obrazovatelnyj zhurnal. 3-4 (2012): 8-13.
8. Kazarina L.N. Lavrent'eva A.V, "Evaluating the effectiveness of Lizobakt treatment of chronic generalized periodontitis with servicemen experiencing combat stress." Paradontologiya. 4 (2010): 61.
9. Krechina E.K, et al. "Assessment of hemodynamic tissue blood flow in the gingival tissues in normal conditions and periodontal diseases using Doppler ultrasound method." Stomatologiya. 2015: 24-27.
10. Mihaleva L.M. Shapovalov V.D. Barhina T.G, Chronic periodontitis: clinical physiology and immunology. Moscow: Triada-Pharm, 2011. Print.
11. Sukovach O.G, Pathophysiological substantiation of application of a complex of antioxidant therapy in inflammation of the oral mucosa in patients with type II diabetes and atherosclerosis. PhD Thesis. Rostov-na-Dony: 2008. Print.
12. Chun Y.H, et al. "Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis." J. Periodontal. Res. 1 (2005): 87-95.
13. Horz H.P, et al. "Diagnosis and anti-infective therapy of periodontitis." Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. 4 (2007): 703-715.
14. Hajer G.R, et al. "Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases." Eur. Heart J. 29 (2008): P.2959-2971.
15. Khader Y, et al. "Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome." J Periodontol. Vol 79 (2008): 48-53.