

DOI: 10.26693/jmbs02.06.150

УДК 616.314:616.43:612.017.1:577.161.22

*Антоненко М. Ю., Комісаренко Ю. І., Малий Д. Ю.,
Зелінська Н. А., Значкова О. А.*

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ВІТАМІНУ D₃ В ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ЕНДОКРИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ІМУНОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

znachkova2008@gmail.com

Актуальність дослідження обумовлена високою поширеністю генералізованого пародонтиту, асоційованого з ендокринною патологією, зокрема, цукровим діабетом типу 2 та автоімунним тиреоїдитом, які, у свою чергу, посідають провідну позицію серед ендокринологічних захворювань.

Мета дослідження полягала у визначенні ефективності застосування препаратів вітаміну D₃ в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом типу 2 та гіпотиреозом внаслідок автоімунного тиреоїдиту за показниками імунного статусу.

У дослідженні взяли участь 87 осіб з генералізованим пародонтитом, асоційованим з поєднаною ендокринною патологією, з визначеним недостатнім рівнем забезпеченості вітаміном D₃ (за імуноферментним методом кількісного визначення — Kit 25-OH D IDS OSTEIA (Immunodiagnostik, Bensheim and Biomedica, Відень, Австрія). Досліджували показники імунної системи — цитокіни Th₁-профілю (ІНФ- γ , TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12), Th₂-профілю (ІЛ-4, ІЛ-5) та ІЛ-10 і ІЛ-17. Препарати вітаміну D₃ включали у схему лікування 57 хворих на ГП, контролем слугували результати дослідження 30 осіб, у лікуванні яких препарати вітаміну D₃ не застосовували.

Вихідний рівень показників імунного статусу пацієнтів з ГП, асоційованим із цукровим діабетом типу 2 та автоімунним тиреоїдитом, свідчить про достовірне збільшення фонові концентрації цитокінів Th₁-профілю (ІНФ- γ , TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12) та зменшення Th₂-профілю (ІЛ-4, ІЛ-5), а також

ІЛ-10 та ІЛ-17. В результаті застосування препарату вітаміну D₃ в комплексному лікуванні хворих на ГП за схемою: два курси (по 2 місяці кожний) з інтервалом не менше ніж 3 місяці (за виключенням літнього періоду) по 2000–4000 МО/день, залежно від ступеня важкості захворювань та вихідного рівня 25(OH)D₃ можна засвідчити, що запропонована схема призначення вітаміну D₃ мала достовірний корегуючий вплив на баланс цитокінів в крові хворих на генералізований пародонтит з поєднаною ендокринною патологією.

Включення до схеми комплексного лікування генералізованого пародонтиту препарату вітаміну D₃, у порівнянні з традиційною терапією, забезпечувало зниження концентрації прозапальних цитокінів ІНФ- γ , TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 та підвищення фонові рівня цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 та ІЛ-17. Отримані дані свідчать про достовірний корегуючий вплив препаратів вітаміну D₃ на баланс цитокінів у хворих на ГП, асоційований з цукровим діабетом 2-го типу та автоімунним тиреоїдитом, що, на тлі нормалізації імунного статусу пацієнтів, створює умови для збільшення періоду ремісії та стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Ключові слова: генералізований пародонтит, поєднана ендокринна патологія, імунний статус, цитокіни ІНФ- γ , TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-17, недостатність вітаміну D₃.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР "Особливості клінічного перебігу та оптимізація

лікування генералізованого пародонтиту у хворих на ревматоїдний артрит", № держ. реєстрації 0115U000907.

Вступ. Проблема діагностики та лікування захворювань пародонта, зокрема, генералізованого пародонтиту, не втрачає актуальності. Поширеність генералізованого пародонтиту в світі невпинно зростає [1]. На окрему увагу заслуговують причино-наслідкові зв'язки уражень пародонта з порушеннями ендокринної системи, зокрема, цукровим діабетом [2]. Активність дистрофічно-запальних процесів в пародонті, інтенсивність та частота рецидивування захворювання значною мірою визначається системними метаболічними та імунними порушеннями, притаманними цукровому діабету та поєднаним з ним іншим ендокринним захворюванням [3, 4].

У свою чергу, поєднана ендокринна патологія залишається важливою медико-соціальною проблемою, насамперед, внаслідок її високої поширеності та тяжкості ускладнень. Несприятлива епідемічна тенденція щодо поліендокринопатій є актуальною для нашої країни, особливо з урахуванням наслідків Чорнобильської катастрофи [5, 6]. Як свідчать дані ендокринологічних досліджень [6], у перше десятиліття після аварії переважними були поєднання цукрового діабету з дифузним токсичним зобом, а згодом значно зросло поєднання цукрового діабету з тиреоїдитами, в осіб старшого віку – з вузлуотворенням у щитовидній залозі. Отже, за останні 20 років спостерігається постійне зростання поєднання ендокринних захворювань [6, 8].

Поєднання ендокринних захворювань, первинне ураження двох, або більше, ендокринних залоз, серед яких значне місце, за частотою, посідають цукровий діабет 1 та 2 типу та автоімунний тиреоїдит, є найбільш поширеними захворюваннями в ендокринологічній практиці [7].

Щодо місця імунних порушень в патогенезі поєднаної ендокринної патології та асоційованих з нею захворювань, слід зазначити, що за провідними механізмами розвитку імунно-ендокринну патологію можна розділити на 2 групи. Одну складають ендокринопатії, обумовлені автоімунною деструкцією гормон-секретуючих клітин. Друга представлена дисрегуляторними синдромами, коли автоімунний процес супроводжується стимуляцією або навпаки, блокадою ендокринної функції. Рідкісним варіантом патогенезу, характерним переважно для вторинних імунно-ендокринних синдромів, є пряма гормоноподібна дія медіаторів імунних реакцій, які в надлишку секретуються імунокомпетентними клітинами при їх подразненні чи ураженні [8, 9].

Останнім часом значна увага дослідників припадає на роль вітаміну D та його метаболітів в

патогенезі вагомої частки захворювань, зокрема, цукрового діабету, метаболічного синдрому, а також низки стоматологічних захворювань – генералізованого пародонтиту, червоного плоского лишая та інших хронічних захворювань порожнини рота [7, 9]. Опубліковані дані, що свідчать про його вплив на більше ніж 900 генів [9, 10].

Набуває нової інтерпретації роль вітаміну D₃. Зокрема, встановлено, що як мінімум у 38 органах та тканинах організму людини наявні специфічні рецептори гормонально активної форми вітаміну D, у тому числі, в кістковій тканині [7, 10]. Щодо твердих тканин зубів, альвеолярної кістки, в літературі наведені поодинокі дані про наявність рецепторів вітаміну D в одонтобласти та амелобластах, що наводить на думку, що ці певні клітини можуть виконувати роль клітин-мішеней [9, 10].

Разом з цим, триває пошук генетичних маркерів пародонтиту. Одним з найбільш досліджених маркерів є ген рецептору вітаміну D (VDR – vitamin D receptor). Саме йому, як вважають дослідники, можуть бути притаманні властивості контролю мінеральної щільності тканини альвеолярного відростку, що реалізується в патогенезі генералізованого пародонтиту [9].

Вплив вітаміну D на патогенез ГП опосередкований, перш за все, його кальціємічною активністю та участю в регуляції кісткового гомеостазу, а також його імунотропною дією. Вітамін D, що синтезується в шкірі або надходить з їжею, підвищує концентрацію кальцію сироватки через його вплив на кишечник, нирки та кісткову тканину. Основна тканина-мішень для вітаміну D – кишечник, де він стимулює експресію кальційзв'язуючого протеїну, що пропорційно збільшує абсорбцію кальцію. В нирках він збільшує реабсорбцію кальцію. У кістковій тканині вітамін D виконує подвійну функцію, впливаючи на диференціювання остеобластів та остеобластів шляхом впливу на синтез складових ліганд-рецепторної системи RANK/RANKL/OPG RANKL та M-KCF (макрофагального колонієстимулюючого фактору). Кальцитріол, таким чином, бере участь як у процесі резорбції, так і процесі кісткоутворення [9].

VDR значною мірою представлений серед імунних клітин, таких як антигенпрезентуючі клітини, N-кілери, T-клітини, B-клітини; 1,25(OH)₂D₃ має важливі антипроліферативні, протидиференціюючі та імуномодулюючі функції [10] Кальцитріол активує діяльність природних клітин-кілерів та збільшує фагоцитарну активність макрофагів. Імунні ефекти 1,25(OH)₂D₃ принципово пов'язані з дендритами клітин лімфовузлів, від модулює антиген специфічні імунні відповіді *in vivo* [11.] Вроджені імунні реакції організму проти інфекцій слизових оболонок

тісно пов'язані з антибактеріальними пептидами, 1,25(OH)₂D₃ індукує експресію бета-дефензину-4, якому притаманні властивості антимікробної активності проти мікрофлори порожнини рота, у тому числі, пародонтопатогенних штамів, таких як *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida* та папіломавірус [12]. Таким чином, вітамін D спроможний до участі в регуляції запальних реакцій та імунної відповіді організму, що також може впливати на ризик виникнення пародонтиту. Ефекти активних метаболітів вітаміну D, що опосередковані VDR, виявлені у 36 типах клітин організму людини [13]. Дослідники вважають, що VDR може регулювати транскрипцію 500 з 20488 генів у геномі людини. Більша кількість генів, що регулюються VDR, відображає причини розподілу як VDR, так і 25(OH)D₃-1-альфа-гідроксилази в багатьох органах [14].

Класичною функцією вітаміну D є збільшення всмоктування кальцію в кишечнику, регулюючи деякі транспортні білки в тонкому кишечнику. Однак, інші клітини, включаючи клітини імунної системи, володіють 1α-OHазою і VDR і, таким чином, можуть синтезувати гормональну форму вітаміну D з циркулюючого 25(OH)D і, у зв'язку з цим важливо відзначити, що екстраренальна 1α-гідроксилаза діє інакше у відповідь на паратгормон, кальцій і фосфор, ніж ниркова 1α-гідроксилаза. Зокрема, екстраренальна 1α-гідроксилаза не регулюється паратгормоном і, тому, секреція 1,25(OH)₂D залежить від концентрації субстрату – 25(OH)D. Визначення рівня 25(OH)D вважається індикатором стану за безпечності організму вітаміном D [4, 10]. Водночас висловлені думки, що низький рівень вітаміну D₃ сприяє розвитку низки аутоімунних захворювань [8, 11, 13].

Епідеміологічні дослідження довели, що вітамін D-дефіцитний статус асоціюється з цукровим діабетом типу 1 та типу 2 [4, 8]. Більше того, проспективні дослідження демонструють, що вітамін D-дефіцит може сприяти появі порушеної толерантності до глюкози та навіть цукрового діабету [7, 9, 11], а при наявності останнього призводить до його декомпенсації. Так, попередніми дослідженнями співавторів було показано, що абсолютна більшість хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу мешканців Києва має знижений рівень 25(OH)D₃, при цьому визначається різний ступінь дефіциту вітаміну D₃ як виражений (≤ 50 нмоль/л), так і помірний (51–75 нмоль/л) [8].

Нашими попередніми дослідженнями було доведено наявність дисбалансу в імунному статусі пацієнтів з генералізованим пародонтитом, асоційованим з поєднаною ендокринною патологією –

цукровим діабетом типу 2 та аутоімунним гіпотиреозом на тлі зниженого рівня в крові вітаміну D₃. Про це свідчило достовірне збільшення фонові концентрації цитокінів Th₁-профіля (INFγ, TNFα, IL-2, IL-6, IL-12) та зменшення рівня концентрації цитокінів Th₂ – профіля (IL-4, IL-5), а також IL-10 та IL-17.

Отже, **метою** даного дослідження було визначити ефективність застосування препаратів вітаміну D₃ в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом типу 2 та гіпотиреозом за показниками імунного статусу.

Матеріали і методи дослідження. Нами були проаналізовані ефективність включення вітаміну D₃ в схему комплексного лікування генералізованого пародонтиту (ГП) I-II ступеню у хворих з поєднаною ендокринною патологією – цукровим діабетом типу 2 та аутоімунним тиреоїдитом, що супроводжується гіпотиреозом, на тлі зниженого рівня забезпеченості вітаміном D₃.

Стан тканин пародонта визначали за допомогою стандартних методів клінічного та рентгенологічного дослідження, використовували класифікацію М. Ф. Данилевського (1994). У всіх пацієнтів, що увійшли до даного фрагменту досліджень, було діагностовано ГП I-II ступеню, загостреного перебігу.

Всього у обстеженні взяли участь 87 пацієнтів з ГП, асоційованим з поєднаною ендокринною патологією, які за способом лікування були розподілені на дві групи. Основну групу склали 57 пацієнтів із зазначеною патологією, у віці від 36 до 49 років, яким до стандартної схеми лікування ГП було включено прийом препарату вітаміну D₃. Контролем слугували результати дослідження 30 пацієнтів з поєднаною ендокринною патологією та ГП I-II ступеню загостреного перебігу, співставні за віком та статтю з основною групою, у комплексному лікуванні яких не використовували препарат вітаміну D₃.

Лікування генералізованого пародонтиту проводили за стандартною схемою, що базувалася на принципах комплексного підходу з урахуванням ступеню ураження пародонта та перебігом запально-дистрофічних процесів, на базі терапевтичного відділення Стоматологічного медичного центру НМУ імені О. О. Богомольця (клінічної бази кафедри стоматології).

З приводу ендокринної патології пацієнти проходили лікування у стаціонарних відділеннях міського Центру ендокринології та обміну речовин.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від

04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усі обстежені хворі на ГП з поєднаною ендокринною патологією мали знижений рівень вітаміну D₃. Рівень 25(OH)D₃ оцінювався за допомогою імуноферментного методу кількісного визначення — Kit 25-OH D IDS OSTEIA (Immunodiagnostik, Benschheim and Biomedica, Відень, Австрія).

Оцінку ефективності включення препарату вітаміну D₃ проводили за показниками імунного статусу – рівнем цитокінів Th₁-профіля (ІНФ-γ, TNF-α, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12), Th₂ – профіля (ІЛ-4, ІЛ-5), а також ІЛ-10 та ІЛ-17, визначаючи їх до та після лікування за стандартними методами.

Аналіз отриманих результатів проводився з використанням методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик показників (P), середніх величин (середньої арифметичної – X) та оцінки їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення – σ). Статистична значимість результатів оцінювалась при заданому граничному рівні помилки першого роду (α) не вище 5% (p<0,05).

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати досліджень свідчать про те, що серед обстежених хворих на ГП, асоційований з цукровим діабетом типу 2 та аутоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом, 59 осіб мали виражений дефіцит вітаміну D₃ (67,8%), у інших 28 хворих (32,2%) було виявлено недостатність вітаміну D₃, при цьому середній рівень 25(OH)D₃ склав 33,6±6,5 нмоль/мл. Ці показники оцінені як дуже низькі, адже нормальний рівень вітаміну D₃ вважається вище за 100 нмоль/л [7]. У разі зниження цього показника нижче 75 нмоль/л зменшуються захисні функції організму і відбувається загострення хронічних

захворювань. Дефіцит вітаміну D₃ (нижче 50 нмоль/л) веде до стійкого порушення мінерального, вуглеводного та ліпідного обміну і може викликати значні порушення в імунному статусі людини [10]. Це унеможлиблює ефективне лікування як цукрового діабету, так і аутоімунного тиреоїдиту і стає додатковим фактором прогресування ускладнень, зокрема, генералізованого ураження пародонта.

Вихідний рівень показників імунного статусу пацієнтів з ГП, асоційованим із цукровим діабетом типу 2 та аутоімунним тиреоїдитом, свідчить про достовірне збільшення фонові концентрації цитокінів Th₁-профілю (ІНФ-γ, TNF-α, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12) та зменшення Th₂ – профілю (ІЛ-4, ІЛ-5), а також ІЛ-10 та ІЛ-17 (табл.).

У результаті застосування препарату вітаміну D₃ в комплексному лікуванні хворих на ГП за схемою: два курси (по 2 місяці кожний) з інтервалом не менше ніж 3 місяці (за виключенням літнього періоду) по 2000–4000 МО/день, залежно від ступеня важкості захворювань та вихідного рівня 25(OH)D₃, можна засвідчити, що запропонована схема призначення вітаміну D₃ мала достовірний корегуючий вплив на баланс цитокінів в крові хворих на генералізований пародонтит з поєднаною ендокринною патологією.

Як свідчать дані, наведені у таблиці, імунокорегуючий вплив вітаміну D₃ було засвідчено за достовірним зменшенням фонові концентрації цитокінів Th₁-профілю (ІНФ-γ, TNF-α, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12) та збільшенням рівня концентрації цитокінів Th₂ – профілю (ІЛ-4, ІЛ-5), а також ІЛ-10 та ІЛ-17. При цьому введення препаратів вітаміну D₃ в комплексну терапію хворих на ГП забезпечило виражену тенденцію до нормалізації зсувів імунологічних показників. Так, рівень цитокінів Th₁ – профілю

Таблиця – Показники імунного статусу пацієнтів з генералізованим пародонтитом, асоційованим з поєднаною ендокринною патологією на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ та після його корекції

Показник	Рівень цитокінів (пг/мл)*			
	До лікування (n=87)	Після лікування		Норма
		Основна група (з віт. D ₃) (n=57)	Контрольна група (без віт. D ₃) (n=30)	
ІНФ-γ	269,5±11,22	89,4±2,56	165,8±41,21	61,2±3,21
TNF-α	182,6±12,84	79,9±4,31	146,2±14,8	41,3±2,36
ІЛ-2	124,2±12,33	76,3±4,39	105,0±12,19	31,7±2,19
ІЛ-6	178,9±15,14	95,7±6,99	127,5±14,7	60,2±4,27
ІЛ-12	130,1±12,71	77,3±8,16	108,5±19,43	62,4±3,87
ІЛ-4	25,1±2,04	29,2±3,36	26,9±0,12*	36,1±2,98
ІЛ-5	20,1±3,52	45,31±4,67*	37,4±9,63	65,1±4,31
ІЛ-10	10,9±1,14	19,2±1,98	15,4±3,14	38,3±2,69
ІЛ-17	39,7±2,34	63,2±3,09	57,2±4,21	78,1±2,99

Примітка: * p>0,05 в порівнянні з вихідними результатами.

зменшився ІНФ- γ – у 3 рази, TNF- α – у 2,29 рази, ІЛ-2 – у 1,63 рази, ІЛ-6 – у 1,87 рази та ІЛ-12 – у 1,68 рази, проти порядку змін у контрольній групі: ІНФ- γ – у 1,63 рази, TNF- α – у 1,25 рази, ІЛ-2 – у 1,18 рази, ІЛ-6 – у 1,4 рази та ІЛ-12 – у 1,2 рази ($p < 0,05$). Зміни рівня концентрації цитокінів Th₂ – профілю були наступними: концентрація ІЛ-4 зросла у 1,16 рази, а в контрольній групі зростання було недостовірним 26,9 \pm 0,12 пг/мл проти 25,1 \pm 2,04 пг/мл ($p > 0,05$), рівень ІЛ-5 збільшився у 2,25 рази при контрольному значенні у 1,86 рази, рівень інтелейкінів ІЛ-10 та ІЛ-17 також значно збільшився – у 1,76 рази та 1,59 рази в основній групі проти 1,41 та 1,4 рази у групі без вітаміну D₃ відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, стандартна терапія хворих на ГП без урахування стану недостатності рівня забезпеченості організму вітаміном D₃ (контрольна група) призвела до покращення імунних показників, але значно меншою мірою, ніж це засвідчено у основній групі. Це може свідчити про безперечну роль забезпеченості організму вітаміном D₃ у формуванні комплексних змін імунологічної реактивності хворих на ГП з поєднаною ендокринною патологією, при цьому можна припустити, що патогенетичні механізми ГП значною мірою реалізуються саме за недостатності вітаміну D₃. А в результаті таких змін створюються умови для зменшення ефектів прозапальних та збільшення впливу протизапальних цитокінів. Це обумовлено, вірогідно, зсувом від

фенотипу Т-хелперів (Th₁) до фенотипово толерантних Th₂. Зростання концентрації ІЛ-10 призводило до активації впливу Т-супресорів, що, у свою чергу, спричиняло зменшення активності запальних процесів.

Висновки. У хворих на ГП, асоційований з цукровим діабетом типу 2 та аутоімунним тиреоїдитом на тлі зниженого рівня в крові вітаміну D₃ визначалося достовірне збільшення фонові концентрації цитокінів Th₁- профілю (ІНФ- γ , TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12) та зменшення концентрації цитокінів Th₂ – профілю (ІЛ-4, ІЛ-5), а також ІЛ-10 та ІЛ-17.

Включення до схеми комплексного лікування препарату вітаміну D₃ у порівнянні з традиційною терапією, забезпечувало зниження концентрації прозапальних цитокінів ІНФ- γ , TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 та підвищення фонові рівня цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 та ІЛ-17.

Отримані дані свідчать про достовірну корегуючий вплив препаратів вітаміну D₃ на баланс цитокінів у хворих на ГП, асоційований з цукровим діабетом 2-го типу та аутоімунним тиреоїдитом, що, на тлі нормалізації імунного статусу пацієнтів, створює умови для збільшення періоду ремісії та стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні клініко-лабораторних критеріїв оцінки ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит, асоційований з поєднаною ендокринною патологією.

References

1. Antonenko MYu. Obgruntuvannya stratehii profilaktyky zakhvoryuvan parodonta v Ukraini. *Skhidno-Yevropeyskyi zhurnal hromadskoho zdorov'ya*. 2012; 1 (17): 83-4. [Ukrainian].
2. Pavlenko OI, Antonenko MYu, Sidelnikov PV. Planuvannya likuvalno-profilaktychnoi dopomohy khvorym z heneralivzoanym parodontytom na osnovi otsinky ryzyku urazhennya parodonta. *Sovremennaya stomatolohyya*. 2009; 1: 56-60. [Ukrainian].
3. Borysenko AV, Antonenko MYu, Sidelnikov PV. *Praktychna parodontolohiya*. Kyiv: TOV «Doktor-Media», 2011. 472 s. [Ukrainian].
4. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 53-8. PMID: 21118827. PMCID: PMC3046611. DOI: 10.1210/jc.2010-2704.
5. Kurchenko AI, Komisarenko Yul, Antonenko OV. Vyvchennya pokaznykiv stanu imunnoi systemy u khvorykh z poyednanoyu endokrynnoyu patolohiyeyu u razi vykorystannya preparativ vitaminu D₃. *Imunolohiya ta alerholohiya: nauka i praktyka*. 2013; 4: 30-5. [Ukrainian].
6. Bodnar PM, Komisarenko Yul. Avtoimunni poliendokrynopatiyi. *Mystetstvo likuvannya*. 2004; 3: 62-4. [Ukrainian].
7. Lynne Burek C. Autoimmune thyroiditis research at Johns Hopkins University. *Immunol Res*. 2010; 47: 207-15. PMID: 20087681. DOI: 10.1007/s12026-009-8151-4.
8. Komisarenko Yul. Defitsyt vitaminu D i yoho rol u rozvytku porushen obminu rehovyn za tsukrovoho diabetu. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurhiya*. 2013; 3: 69-74. [Ukrainian].
9. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, Giannobile WV, McCauley LK. The Impact of Vitamin D Status on Periodontal Surgery Outcomes. *J Dent Res*. 2011; 90 (8): 1007-12. PMID: 21555774. PMCID: PMC3170167. DOI: 10.1177/0022034511407771.
10. Diane L Kamen, Vin Tangpricha. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2010; 88: 441–50. PMCID: PMC2861286. doi: 10.1007/s00109-010-0590-9.
11. Gomez AC, Naves DM, Rodriguez CM, et al. Review of the concept of vitamin D «Sufficiency and insufficiency». *Nefrologia*. 2003; 23 (2): 73–7.

12. Holick MF. Diabetes and the vitamin D connection. *Curr Diab Rep.* 2008; 8: 393–8. PMID: 18778589.
13. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 18-28. PMID: 16825677.
14. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen A, Montonen J, Reunanen A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2569–70. PMID: 17626891. DOI: 10.2337/dc07-0292.

УДК 616.314:616.43:612.017.1:577.161.22

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D₃ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Антоненко М. Ю., Комиссаренко Ю. И., Малый Д. Ю., Зелинская Н. А., Значкова Е. А.

Резюме. Актуальность исследования обусловлена высокой распространенностью генерализованного пародонтита, ассоциированного с эндокринной патологией, в частности, сахарным диабетом типа 2 и аутоиммунным тиреоидитом, которые, в свою очередь, занимают ведущую позицию среди эндокринологических заболеваний.

Цель исследования заключалась в определении эффективности применения препаратов витамина D₃ в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом, ассоциированным с сахарным диабетом типа 2 и гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита по показателям иммунного статуса.

В исследовании приняли участие 87 человек с генерализованным пародонтитом, ассоциированным с сочетанной эндокринной патологией, с недостаточным уровнем обеспеченности витамином D₃ (по количественному определению иммуноферментным методом – Kit 25-OH D IDS OSTEIA (Immunodiagnostik, Bensheim and Biomedica, Вена, Австрия). Исследовали показатели иммунной системы – цитокины Th₁-профиля (ИФН-γ, TNF-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12), Th₂ – профиля (ИЛ-4, ИЛ-5) и ИЛ-10 и ИЛ-17. Препараты витамина D₃ включали в схему лечения 57 больных ГП, контролем служили результаты исследования 30 человек, которым не включали препараты витамина D₃ в схему комплексного лечения ГП.

Исходный уровень показателей иммунного статуса пациентов с ГП, ассоциированным с сахарным диабетом типа 2 и аутоиммунным тиреоидитом, свидетельствует о достоверном увеличении фоновой концентрации цитокинов Th₁-профиля (ИФН-γ, TNF-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12) и уменьшении фоновой концентрации цитокинов Th₂ – профиля (ИЛ-4, ИЛ-5), а также ИЛ-10 и ИЛ-17. В результате применения препарата витамина D₃ в комплексном лечении больных ГП по схеме: два курса (по 2 месяца каждый) с интервалом не менее 3 месяцев (исключая летний период) по 2000–4000 МЕ / день, в зависимости от степени тяжести заболевания и исходного уровня 25 (ОН) D₃ можно говорить, что предложенная схема назначения витамина D₃ имела достоверное корректирующее влияние на баланс цитокинов в крови больных генерализованным пародонтитом с сочетанной эндокринной патологией.

Включение в схему комплексного лечения генерализованного пародонтита препарата витамина D₃, по сравнению с традиционной терапией, обеспечивало снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИФН-γ, TNF-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12 и повышение фонового уровня цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-17. Полученные данные свидетельствуют о достоверном корректирующем влиянии препаратов витамина D₃ на баланс цитокинов у больных ГП, ассоциированным с сахарным диабетом 2-го типа и аутоиммунным тиреоидитом, что, на фоне нормализации иммунного статуса пациентов, создает условия для увеличения периода ремиссии и стабилизации дистрофически-воспалительного процесса в пародонте.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, сочетанная эндокринная патология, иммунный статус, цитокины ИФН-γ, TNF-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17, недостаточность витамина D₃.

UDC 616.314:616.43:612.017.1:577.161.22

Efficacy of the Vitamin D₃ in the Treatment of Generalized Periodontitis, Associated with Combined Endocrinological Pathology: Immunological Aspect

Antonenko M. Yu., Komissarenko Yu. I., Maliy D. Yu., Zelinska N. A., Znachkova O. A.

Abstract. The urgency of the study is due to the high prevalence of generalized periodontitis associated with endocrine pathology, in particular, type 2 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis, which, in its turn, ranked among the endocrinologic diseases.

The aim of study is to determine the effectiveness of using vitamin D₃ in complex treatment of patients with generalized periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism in terms of immune status.

Materials and Methods. 87 patients with generalized periodontitis of the 1st and 2nd degree of severity, the acute course associated with the combined endocrine pathology, with the defined insufficient level of vitamin D₃ (immune enzyme-linked quantitative determination Kit 25-OH D IDS OCTEIA (Immunodiagnostic, Bensheim and Biomedica, Vienna, Austria). The immune system – Th₁-profile cytokines (INF-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-12), Th₂-profile (IL-4, IL-5), IL-10 and IL-17. Vitamin D₃ was included in the treatment scheme of 57 patients with GP. The results of treatment of 30 persons with GP without using vitamin D₃ served to control the research.

The initial level of immune status of patients with GP and type 2 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis indicates a significant increase in the background concentration of Th₁-profile cytokines (INF-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-12) and reduction of Th₂-profile (IL-4, IL-5), as well as IL-10 and IL-17. As a result we prescribed application of vitamin D₃ in the complex treatment of patients with diabetes mellitus according to the scheme: two courses (for 2 months each) with an interval of not less than 3 months (except summer period) 2000–4000 IU/day, depending on the severity of the diseases and of the reference level 25 (OH) D₃. The proposed scheme of vitamin D₃ administration showed that it had a significant corrective effect on the balance of cytokines in the blood of patients with generalized periodontitis, associated with combined endocrine pathology.

Conclusion. Including vitamin D₃ into the scheme of integrated treatment in comparison with traditional therapy of generalized periodontitis provided a decrease in the concentration of proinflammatory cytokines INF-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-12 and increase of background level of IL-4, IL-5, IL-10 and IL-17. The obtained data testify to the reliably corrective influence of vitamin D₃ on the balance of cytokines in patients with GP associated with type 2 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. In the context of normalizing the immune status of patients, the proposed method creates conditions for an increase in the period of remission and stabilization of the dystrophic-inflammatory process in periodontium.

Keywords: generalized periodontitis, combined endocrine pathology, cytokines INF-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-12, IL-4, IL-5, IL-10, IL-17, insufficient level of vitamin D₃.

Стаття надійшла 07.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування