



Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний

Трухан Д.И.*, Трухан Л.Ю.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России, Омск, Россия

Авторы:

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России», Омск, Россия.

Трухан Лариса Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач стоматолог, ФГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Омск, Россия.

Резюме

Болезни пародонта и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют много общих факторов риска: метаболический синдром, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия. В обзоре рассматриваются многогранные взаимоотношения между болезнями пародонта и ССЗ.

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о наличии тесной связи между пародонтитом и ССЗ, что обуславливает необходимость выяснения при сборе анамнеза возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации интернистами пациентов с ССЗ, сахарным диабетом, метаболическим синдромом; а при их наличии направление пациентов на консультацию и лечение к стоматологу. С другой стороны, для повышения эффективности лечения болезней пародонта, стоматологу для уточнения имеющейся соматической патологии целесообразно отправить пациента на консультацию и лечение к интернисту.

Ключевые слова

Болезни пародонта, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Relationship between periodontal and cardiovascular diseases

Trukhan D.I., Trukhan L.Yu.

Omsk State Medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia

Authors

Dmitry I. Trukhan, M.D., Ph.D., doctor of sciences, associate professor, professor of the Department of Internal Medicine and Outpatient therapy, Omsk State Medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia

Larisa Yu. Trukhan, Doctor of dental medicine, Ph.D, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Summary

Periodontal and cardiovascular diseases share many common risk factors like metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia and arterial hypertension. The review discusses multifaceted relationship between periodontal and cardiovascular diseases.

The data available today demonstrate close relationship between periodontal disease and cardiovascular disease, that makes it necessary to clarify possible dental complaints obtaining medical history and inspect his oral cavity during observation of patients with cardiovascular diseases, diabetes mellitus, metabolic syndrome, and if any of them are found it is necessary to refer person to dentist. On the other hand, to increase the effectiveness of periodontal diseases treatment, it is reasonable to refer dentist's patient to physician to clarify existing somatic pathology.

Keywords

Periodontal disease, cardiovascular disease, risk factors

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

ДИ — доверительный интервал

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка

ЛЖ — левый желудочек

МС — метаболический синдром

ОИМ — острый инфаркт миокарда

ОХС — общий холестерин

СД — сахарный диабет

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТГ — триглицериды

ТИМ — толщина интима-медиа

TNF α — фактор некроза опухоли альфа

Хронические воспалительные заболевания пародонта (гингивит, пародонтит) занимают после кариеса 2 место по распространенности среди стоматологической патологии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения > 60% населения европейских стран и ~ 50% населения США имеют признаки хронического воспаления десен [1].

Пародонтит — заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [1]. Американской академией пародонтологии пародонтит рассматривается как воспалительное заболевание бактериального происхождения [2].

Значимость данной проблемы определяется длительным хроническим течением воспалительного процесса, негативным влиянием на организм пациентов и снижением качества их жизни. Нарушения в микроциркуляторном русле и нали-

чие пародонтопатогенных микроорганизмов относятся к основным факторам, приводящим к развитию воспаления в тканях пародонта.

Существенный вклад в этиопатогенез болезней пародонта вносят соматические болезни: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), болезни органов пищеварения, системный остеопороз, заболевания дыхательных путей [3].

Заболевания сердечно-сосудистой системы часто сопровождаются различными изменениями со стороны органов и тканей полости рта. Болезни пародонта и ССЗ имеют много общих факторов риска: метаболический синдром (МС), СД, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ).

Тесные взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта хорошо известны и основаны на многочисленных исследованиях 90-х годов прошлого века, позволяющих рассматривать пародонтит в качестве одного из основных осложнений СД [4]. На наличие связи между МС и заболеваниями

пародонта указывает большое число обзоров и исследований.

В рамках данного обзора остановимся более подробно на связи патологии пародонта с ССЗ.

Патология пародонта и АГ

Эпидемиологические данные указывают на потенциальную связь пародонтита с повышением уровня артериального давления (АД) и распространенностью АГ. Данные из перекрестных исследований позволяют предположить, что при АГ наличие у пациентов пародонтита может увеличить риск и степень поражения органов-мишеней [5, 6]. Повышение АД у пациентов с патологией пародонта отмечено в целом ряде исследований.

В польском исследовании Franek E, et al. (2010) было показано, что при наличии патологии пародонта (пародонтит и гингивит) у пациентов с СД 2 типа отмечается гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) — увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на фоне повышения систолического и диастолического АД [7].

В пилотном исследовании, проведенном в Бразилии Vieira CL, et al. (2011), при обследовании 79 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией у пациентов с тяжелым пародонтитом по сравнению с пациентами с умеренно выраженным пародонтитом отмечены повышение диастолического АД, более высокие значения холестерина, триглицеридов, глюкозы, скорости пульсовой волны, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий [8]. После проведенной коррекции с учетом исключения традиционных факторов риска атеросклероза, подтверждена только связь между тяжелым пародонтитом и уровнем диастолического АД (OR = 3,1; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,1–8,5; $p=0,03$). В другом бразильском исследовании Vidal F, et al. (2011) отмечены достоверные ассоциации АГ с тяжелой формой хронического пародонтита (OR = 4,04; 95% ДИ: 1,92–8,49) и с распространенной формой хронического пародонтита (OR = 2,18; 95% ДИ: 1,04–4,56) [9].

Независимая ассоциация пародонтита и АГ была выявлена в китайском исследовании Zhang L, et al. (2011) у взрослых уйгуров (1415 жителей уйгуров ≥ 18 лет), проживающих в сельской местности [10]. Рассеянный логистический регрессионный анализ полученных результатов, после внесения поправок на возраст, пол, индекс массы тела, окружность талии, нарушения углеводного обмена, дислипидемию и хронические заболевания показал, что па-

родонтит был в значительной степени связан с АГ (OR = 1,75; 95% ДИ: 1,30–2,36; $p<0,01$).

Соотношения между различными показателями состояния пародонта и АГ были оценены Iwashima Y et al. (2014) у японцев, проживающих в городской местности. Всего обследовано 1643 участников, не имеющих ССЗ (средний возраст 66,6 лет; 43,4% женщин). У лиц с изменениями ≥ 3 показателей состояния пародонта риск АГ составил 1,82 [95% ДИ = 1,23–2,72; $p=0,003$] [11].

Наличие патологии пародонта связывают с повышенным риском экстрагенитальной патологии и неблагоприятных исходов беременности, включая АГ у беременных. В индийском исследовании Pralhad S, et al. (2013) были обследованы 200 беременных женщин — 100 с АГ беременных и 100 без АГ [12]. Распространенность заболеваний пародонта составила 65,5% и была значительно выше ($p<0,0001$) у женщин с АГ (OR = 1,5; 95% ДИ = 1,3 до 1,9).

В шведском исследовании Zeigler CC, et al. (2015), в котором принимали участие пациенты в возрасте 12–18 лет с ожирением, установлена связь между наличием патологических пародонтальных карманов (глубиной ≥ 4 мм) и диастолического АД ($p=0,006$). Выявленная ассоциация не зависела от факторов риска сердечно-сосудистых событий или заболеваний пародонта [13].

У пациентов с тяжелым пародонтитом в немецком исследовании Jockel-Schneider Y, et al. (2014) отмечены значительно более высокая скорость пульсовой волны ($p=0,0004$), более высокий индекс аугментации ($p=0,0049$) и снижение пульсового давления ($p=0,028$), чем у лиц без патологии пародонта [14].

В интервенционном проспективном пилотном исследовании когорты пациентов с диагнозом рефрактерной АГ и хронического пародонтита [15] оценивали влияние безоперационного лечения пародонта на АГ, увеличение ММЛЖ, скорость пульсовой волны. После лечения хронического пародонтита отмечено снижение медианы значения систолического и диастолического АД на 12,5 мм рт. ст. и 10,0 мм рт. ст., соответственно, при уменьшении ММЛЖ на 12,9 г и снижении скорости пульсовой волны на 0,9 м/с ($p<0,01$).

Для анализа возможного влияния гигиены полости рта на уровень АД корейские ученые использовали данные по 19 560 взрослым лицам из национального репрезентативного опроса Korea National Health and Nutrition Examination Survey

(KNHANES) в 2008–2010 годах [16]. Проведенный анализ показал, что люди с плохим гигиеническим уходом за полостью рта имеют более высокую распространенность АГ еще до развития пародонтита. Авторы предлагают рассматривать гигиеническое состояние полости рта в качестве независимого показателя риска АГ.

Патология пародонта и инсульт

В ряде исследований изучалась ассоциация между пародонтитом и инсультом [17,18].

Связь между пародонтитом и геморрагическим инсультом оценивалась с помощью многовариантного анализа логистической регрессии с учетом возраста, пола, дохода, образования, АГ, СД, индекса массы тела, ССЗ, семейного анамнеза, курения и употребления алкоголя [17]. Выявлена связь пародонтита с геморрагическим инсультом (OR=2,5; 95% ДИ: от 1,1 до 5,6), наибольший риск отмечен у мужчин и пациентов с ожирением.

Ассоциация между клиническими и рентгенологическими маркерами заболеваний пародонта и ишемическим инсультом изучалась в другом проспективном исследовании [18]. Из исследованных стоматологических параметров наибольшая связь с ишемическим инсультом отмечена между индексом BOP (bleeding on probing) (OR = 1,049; 95% ДИ = 1,012–1,88, $p=0,009$) и потерей костной ткани > 20% (OR = 1,053; 95% ДИ = 1,017–1,091, $p=0,004$). Связь парадонтальных стоматологических параметров с инсультом (OR = 1,58; 95% ДИ 1,1–3,022) отмечена Diouf M, et al. (2015) у сенегальского населения [19].

Патология пародонта и дислипидемия

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что дислипидемия может быть связано с патологией пародонта у соматически здоровых людей. Так, в иранском исследовании Golpasand Nagh L, et al. (2014) средние значения общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) были значительно выше у пациентов с пародонтитом ($p<0,001$), при этом частота патологических значений ОХС и ТГ также были значительно выше в группе пародонтита, по сравнению с лицами со здоровым пародонтом ($p=0,002$ и $p=0,015$, соответственно) [20]. В индийском исследовании Sandi RM, et al. (2014) у пациентов с хроническим пародонтитом отмечено существенное повышение уровня ОХС и ХС липопротеинов низкой плотности ($p<0,05$) по сравнению с лицами со здоровым пародонтом [21]. При лечении заболеваний пародонта отмечается улучшение

показателей липидного профиля у больных пародонтитом [22,23].

Пародонтит и атеросклероз

В целом ряде исследований отмечается наличие определенной положительной связи клинических проявлений и воспалительных изменений при заболеваниях пародонта с атеросклерозом и ССЗ.

Консенсус по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ, опубликованный в American Journal of Cardiology и Journal of Periodontology, рекомендует информировать пациентов с умеренным и тяжелым пародонтитом о возможном повышенном риске ССЗ и необходимости пройти кардиологическое обследование [24].

При исследовании распространенности болезни пародонта у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без ОИМ Kodovazenitis G, et al. (2011) было отмечено, что болезни пародонта чаще диагностировали у пациентов с ОИМ — 38,3% и 17,5%, соответственно ($p=0,03$) [25]. В другом исследовании Heaton B, et al. (2014) отметили связь увеличения показателя потери альвеолярной кости (MBLS) с повышением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [26].

В перекрестном и аналитическом исследовании Marfil-Álvarez R, et al. (2014) определяли содержание в крови сердечного тропонина I и миоглобина, и оценивали ассоциацию степени тяжести хронического пародонтита и распространенности ОИМ. В исследование были включены 112 пациентов с ИМ [27]. Опосредованный регрессионный анализ показал, что степень (индекс Arbes) и тяжесть (Periodontal Inflammatory Severity Index) хронического пародонтита были связаны с уровнями тропонина I после проверки влияющих социально-демографических и клинических факторов (изменение $R(2) = 0,041$, $P < 0,02$, а $R(2) = 0,031$, $p=0,04$). Величина индекса Arbes была связана с уровнями миоглобина (изменение в $R(2) = 0,030$, $p<0,05$), лейкоцитов (изменение $R(2) = 0,041$, $p<0,02$) и нейтрофилов (изменение в $R(2) = 0,059$, $p<0,01$). Результаты исследования показывают, что степень и тяжесть пародонтита положительно связаны с ОИМ и его размером, по уровням тропонина I и миоглобина в сыворотке крови.

В качестве объективного показателя связи болезни пародонта с атеросклерозом в многочисленных исследованиях определяли ТИМ сонных артерий. Связь между ТИМ сонной артерии и по-

ток-опосредованной дилатацией с патологией пародонта была исследована в британском мета-анализе Orlandi M, et al. [2014]. Авторы проанализировали 2009 абстрактов и 101 полный текст статей. Мета-анализ показал, что диагноз пародонтита была связан со средним ростом в ТИМ на 0,08 мм (95% ДИ 0,07–0,09) и средней разницей FMD в 5,1% по сравнению с контролем (95% ДИ = 2,08–8,11%). Мета-анализ влияния лечения пародонтита на поток-опосредованную дилатацию показал среднее улучшение на 6,64% (95% ДИ = 2,83–10,44%), что указывает на улучшение функции эндотелия [28].

У пациентов с СД 2 типа и наличием болезней пародонта (гингивит и пародонтит) величина ТИМ была выше [29] по сравнению с пациентами без патологии пародонта — $0,804 \pm 0,112$ и $0,772 \pm 0,127$ vs $0,691 \pm 0,151$ мм, соответственно ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, OR = 5,25 при ТИМ $\geq 0,8$ мм; 95% ДИ 1,1–25).

В китайском исследовании Yu H, et al. [2014] у пожилых пациентов (847 участников, в возрасте $70,64 \pm 9,03$ лет, с наличием ≥ 10 зубов) средний индекс зубного налета, отражающий состояние гигиены полости рта, коррелировал с максимальной ТИМ и атеросклеротической бляшки в целом ($\beta = 0,068$, $p < 0,001$; OR = 2,051, $p < 0,001$) и у пациентов без нарушений углеводного обмена ($\beta = 0,066$, $p = 0,008$; отношение шансов OR = 2,122, $p = 0,009$). В этом исследовании у пациентов с нарушениями углеводного обмена методами множественной линейной регрессии ($p = 0,006$) и многомерного логистического регрессионного анализа ($p = 0,025$) после корректировки на традиционные факторы риска атеросклероза была отмечена линейная и дозозависимая связь между средней величиной индекса CAL (clinical attachment loss) и максимальной ТИМ [30]. Каждое увеличение CAL на 1 мм соответствовало увеличению ТИМ на 0,018 мм. Риск развития атеросклеротической бляшки увеличивался на 18,3% с каждым увеличением CAL на 1 мм. Другие параметры состояния пародонта также коррелировали с ТИМ и атеросклеротической бляшкой у пациентов с гипергликемией.

Новые данные к уже значительному объему эпидемиологических доказательств связи между ССЗ и болезнями пародонта добавляет исследование INVEST (Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study) [31]. Наблюдения в течение 3 лет за 420 участниками (средний возраст в начале исследования 68 ± 8 лет) показали, что средняя ТИМ увеличилась в течение периода наблюдения

на $0,139 \pm 0,008$ мм. Прогрессирование ТИМ сонной артерии ослаблялась с улучшением клинического или микробиологического состояния пародонта.

Пародонтальные бактерии и атеросклероз

Вместе с тем, остаются неясными возможные механизмы, определяющие ассоциацию патологии пародонта и атеросклероза [32]. В качестве возможных факторов рассматриваются пародонтальные бактерии и маркеры системного воспаления. На возможное участие пародонтальных бактерий и их связь с изменениями ТИМ сонных артерий указывают результаты исследования INVEST [15] и ряд других исследований [33, 34]. Выявлено, что повышение ТИМ сонных артерий параллельно увеличению пародонтальных бактерий в зубодесневых карманах [35] и с использованием множественной логистической регрессии [36] показано увеличение ТИМ при пародонтите (OR = 4,22; $p < 0,05$), при наличии 2 поддесневых микроорганизмов *Prevotella nigrescens* (OR = 4,08; $p < 0,05$) и *Porphyromonas gingivalis* (OR = 7,63; $p < 0,01$).

В исследовании Tapashetti RP, et al. [2014] в качестве возможного основного пути в ассоциации между заболеваниями пародонта и ТИМ сонной артерии рассматривался С-реактивный белок (СРБ) [37]. Было отмечено, что средние уровни СРБ были значительно выше у пациентов с хроническим пародонтитом — $19,58 \pm 17,03$, по сравнению с пациентами без патологии пародонта — $5,54 \pm 1,63$ ($p < 0,004$). Среднее значение ТИМ было значительно выше у пациентов с хроническим пародонтитом — $1,09 \pm 0,45$, чем у пациентов без патологии пародонта — $0,57 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). Была отмечена значительная корреляция между СРБ и увеличением ТИМ у пациентов с хроническим пародонтитом ($r = 0,863$, $p < 0,001$).

Одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки считают её воспаление. Полагают, что причиной воспалительной реакции может быть инфекция, вызванная хламидиями, хеликобактером, вирусами [3]. Действительно в литературе описана связь острого коронарного синдрома и хронической инфекции грамотрицательных бактерий, таких как *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori*.

Эпидемиологические параллели между инфекциями полости рта и ССЗ продемонстрированы в целом ряде исследований *in vitro* и *in vivo*, что позволяет предполагать вероятную связь между бак-

териями полости рта и атеросклерозом. При этом взаимодействие между бактериями полости рта и ССЗ является чрезвычайно сложным и многофакторным.

Для хронического пародонтита характерен дисбиоз поддесневой микробиоты. Пародонтит клинически дебютирует с воспаления десен, и сопровождается образованием пародонтальных карманов, что способствует развитию и росту анаэробных грамотрицательных бактерий, в т.ч. *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Tannerella forsythia* [38].

В исследовании INVEST [31] отмечено преобладание бактерий, традиционно считающихся причинно-связанными с заболеваниями пародонта, которые наиболее тесно связаны с прогрессированием атеросклероза. Эти виды бактерий имеют тесную связь с клиническими проявлениями пародонтита и воспалительными маркерами. Бактерии пародонта, попадая в кровоток, могут внедряться в эндотелиальные клетки, индуцировать эндотелиальную дисфункцию клеток и активировать воспалительные и иммунные реакции. В серологических исследованиях отмечены высокие титры антител к пародонтальным бактериям при атеросклерозе и ССЗ.

Иммунные и инфекционные изменения, происходящие в пародонте, могут повлиять на развитие и тяжесть ССЗ. Одной из таких возможностей является транслокация бактерий полости рта в атеросклеротическую бляшку [39]. В совместном бразильско-канадском исследовании [39], в котором оценивали микробный пейзаж зубодесневых карманов и атеросклеротических бляшек, были найдены 17 одинаковых флотипов, что может свидетельствовать о возможной бактериальной транслокации между микрофлорой пародонтальных карманов и коронарных артерий. Подобная возможность продемонстрирована выделением жизнеспособных *Porphyromonas gingivalis* из атеросклеротической бляшки [40]. Дезоксирибонуклеиновая кислота пародонтальных бактерий выявлена в 10 из 17 образцов из коронарных артерий: *Porphyromonas gingivalis* присутствовал в 52,9%, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в 35,5%, *Prevotella intermedia* в 23,5%, *Tannerella forsythia* в 11,7% [41, 42].

Таким образом, присутствие пародонтальных бактерий в коронарных и внутренних грудных артериях может быть связано с развитием и прогрессированием атеросклероза, а также с поражением сердечных клапанов, что подтверждается

в ряде экспериментальных исследований. Так, результаты ряда исследований указывают на роль *Porphyromonas gingivalis* в патогенезе ССЗ у мышей: наличие пародонтита существенно увеличивало степень атеросклеротических поражений, а пародонтальные бактерии выделялись из сосудистой стенки [2].

Пародонтит и системное воспаление

Ответная реакция на инфекцию часто сопровождается выделением провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 бета (IL-1 β), IL-6, и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), которые изменяют липидный метаболизм и способствуют гиперлипидемии. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , TNF- α , интерферон γ , индуцируют продукцию простагландинов E2 (PGE2) и матриксных металлопротеиназ — молекул, которые способствуют разрушению внеклеточного матрикса тканей десны и пародонтальной связки, а также резорбции альвеолярной кости [2].

Кроме этого, провоспалительные цитокины обуславливают системный ответ организма — повышение уровней СРБ и фибриногена. Системные воспалительные реакции, развивающиеся при пародонтите, могут быть значимыми для повреждения сосудов, но при этом остается не совсем понятно непосредственное действие пародонтальных бактерий на сосудистую стенку [43].

Пародонтит рассматривается как фактор риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов, что, соответственно, может влиять на другие органы и системы организма [43, 44].

Многочисленные исследования свидетельствуют о повышенном уровне СРБ при заболеваниях пародонта. В колумбийском исследовании Ramírez JH, et al. (2014) у больных пародонтитом отмечены более высокие уровни в плазме E-селектина — 64,5 \pm 30,9 vs 43,8 \pm 22,2 ($p=0,026$) и миелопероксидазы — 103 \pm 114,5 vs 49,1 \pm 35,6 ($p=0,032$), что также подтверждает системный характер воспаления [45].

Воспаление и эндотелиальная дисфункция связаны с развитием атеросклеротических заболеваний. Инфицирование пародонта и последующее увеличение уровней маркеров воспаления может быть связаны с ИМ, заболеваниями периферических сосудов и цереброваскулярными заболеваниями.

Лечение заболеваний пародонта и ССЗ

Плохая гигиена полости рта, снижение частоты чистки зубов, могут быть связаны с эндотелиальной дисфункцией [46]. Использование зубной нити и межзубной щетки, как показано в исследовании Reichert S, et al. (2015) может уменьшить риск для новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и пародонтитом (OR = 0,2, ДИ 0,06–0,6, $p=0,01$) [47].

У соматически здоровых лиц с пародонтитом, лечение пародонта в исследовании Leite AC, et al. (2014) было связано со снижением уровней СРБ и повышением ХС липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови [48]. В исследовании Caúla AL, et al. (2014) медиана значения СРБ, скорости оседания эритроцитов, ОХС и ТГ были снижены после 6 мес. лечения пародонтита ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ и $p=0,015$ соответственно) по сравнению с пациентами с задержкой лечения или без лечения [49]. Снижение СРБ под влиянием лечения пародонтита было отмечено и в других исследованиях [7, 50].

В австралийском исследовании Cullinan MP, et al. (2015) оценивали уровень ОХС, ХС липопротеинов высокой и низкой плотности, ТГ, СРБ, скорость оседания эритроцитов, гемоглобин, число лейкоцитов, скорость клубочковой фильтрации и функциональные пробы печени ежегодно в течение 5 лет [51]. В исследовании приняли участие 283 пациента с ССЗ, которые были разделены на 2 группы: 1 группа ($n=193$) использовала зубную пасту с триклозаном и 2 группа ($n=190$) использовала плацебо-зубную пасту. Использование триклозан-содержащей зубной пасты сопровождалось снижением ОХС ($p=0,03$) и ХС липопротеинов низкой плотности ($p=0,04$) по сравнению с плацебо-зубной пасты.

В двойном слепом, рандомизированном, клиническом исследовании длительностью 1 год у чилийских пациентов с пародонтитом [50] маркеры воспаления и клинические параметры состояния пародонта оценивались исходно и каждые 3 мес. до 12 мес. после терапии. В основной группе исследования в лечении пародонтита наряду с местной терапией использовались системные антибиотики: амоксициллин и метронидазол. В контрольной — только местная терапия + плацебо. Параметры состояния пародонта значительно улучшились в обеих группах через 3 мес. после терапии ($p=0,0001$) и оставались ниже базового уровня в течение 12 мес. В основной группе, получавшей системную антибактериальную терапию, отмечено более зна-

чимое улучшение состояния пародонта ($p=0,0001$). Уровень СРБ снизился со временем, и это сокращение было значительным через 9 мес. ($p=0,024$) и 12 мес. ($p=0,001$) в обеих группах без различий между группами. Уровень фибриногена значительно снизился только в основной группе через 6 и 12 мес.

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что ингибирование сосудистого воспаления, обусловленного эндогенными медиаторами, обуславливает новый подход в профилактике атерогенных событий и пародонтита.

Таким образом, лечение заболеваний пародонта важно не только для поддержания хорошего здоровья полости рта, но, возможно, как это отмечено в ряде обзоров [52, 53], и для смягчения патологических изменений, таких как атеросклероз и ИБС, а впоследствии ОИМ и инсульта.

Определенное влияние на состояние пародонта могут оказывать и лекарственные препараты, применяемые для лечения ССЗ. Наиболее значимыми негативными для пародонта побочными эффектами селективных блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, фелодипин, лерканидипин, верапамил, дилтиазем и др.) являются гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность) и гипертрофический гингивит [3].

При использовании ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, тиклопидина, варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (надропарин, далтепарин, эноксапарин, бемипарин, репиварин), фондапаринукса натрия, ривароксабана, дабигатрана этексилата, абциксимаба, эптифибатида может отмечаться повышенная кровоточивость десен. Тромболитическая терапия (стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа) также может быть причиной развития десневых кровотечений [3].

Позитивные эффекты лекарственной терапии ССЗ на состояние пародонта связаны с препаратами группы статинов. Статины вызывают следующие системные (плейотропные) эффекты: улучшение функционального состояния эндотелия (восстановление или улучшение эндотелийзависимой дилатации); нормализация (улучшение) реологических и снижение тромбообразующих свойств крови.

Перспективным считается снижение активности всех воспалительных маркеров под воздействием статинов, причём выраженность этого эффекта не зависит от влияния статинов на липиды. Предполагают, что противовоспалительное дей-

ствие данных препаратов предшествует по времени их гиполлипидемическому эффекту.

Противовоспалительный эффект липидоснижающей терапии обеспечивается такими механизмами, как улучшение эндотелиальной функции за счёт повышения уровня NO, стабилизация атеросклеротической бляшки, затруднение тромбообразования вследствие уменьшения агрегации тромбоцитов и снижения уровня фибриногена, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа. В ряде исследований показано, что статины снижают концентрацию СРБ, и могут уменьшать секрецию некоторых цитокинов: IL-6, TNF- α .

В систематическом обзоре с использованием баз данных PUBMED и BIREME [54] отмечается, что статины снижают резорбцию кости путем ингибирования образования остеокластов, и могут приводить к увеличению апоптоза этих клеток. Эффект статинов на формирование кости связан с повышенной экспрессией морфогенетического гена белка кости в остеобласты. Уменьшение потери костной массы альвеолярной кости сопровождается снижением клинических признаков воспаления пародонта.

Высокие дозы статинов (80 мг аторвастатина) по сравнению с низкими (10 мг) в исследовании Subramanian S, et al. (2013) приводили к снижению воспаления пародонта по данным позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии в начале лечения, и через 4 и 12 нед [55]. Отмечена и достоверная корреляция снижения активности воспаления пародонта с изменениями в сонной артерии (OR = 0,61, $p < 0,001$).

Конфликт интересов: не заявлен.

Заключение

Рассмотренные взаимоотношения между ССЗ и болезнями пародонта не позволяют однозначно оценить их характер. Вместе с тем, имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о наличии тесной связи между патологией пародонта и ССЗ, что обуславливает необходимость выяснения при сборе анамнеза возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации интернистами пациентов с ССЗ, а при их наличии направление пациентов на консультацию и лечение к стоматологу. С другой стороны для повышения эффективности лечения болезней пародонта стоматологу целесообразно для уточнения имеющейся соматической патологии отправить пациента на консультацию и лечение к интернисту.

Литература

1. URL: [http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/Clinical guidelines \(treatment protocols\) in the diagnosis of periodontitis](http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/Clinical%20guidelines%20(treatment%20protocols)%20in%20the%20diagnosis%20of%20periodontitis). URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014. Russian (Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014).
2. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2013 Dec 16; 2 (6): e000657.
3. Trukhan DI, Viktorova IA, Trukhan Lyu. Changing the organs and tissues of the oral cavity at diseases of internal organs. М.: Practical Medicine, 2012. 208 p. Russian (Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. 208 с).
4. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)*. 2014 Sep 2. pii: S0025-7753 (14) 00 571-5.
5. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219 (1): 1-9.
6. Leong XF, Ng CY, Badiah B, Das S. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *Scientific World Journal*. 2014 Jan 8;2014: 768 237.
7. Franek E, Napora M, Blach A, et al. Blood pressure and left ventricular mass in subjects with type 2 diabetes and gingivitis or chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010 Oct;37 (10): 875-80.
8. Vieira CL, Cury PR, Miname MH, et al. Severe periodontitis is associated with diastolic blood pressure elevation in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: a pilot study. *J Periodontol*. 2011 May;82 (5): 683-8.
9. Vidal F, Domingo P, Viladés C, et al. Pharmacogenetics of the lipodystrophy syndrome associated with HIV infection and combination antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Nov;7 (11): 1365-82.
10. Zhang L, Li YF, Liang ZZ, et al. The association between chronic periodontitis and hypertension in rural adult Uygur residents. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2011 Dec;39 (12): 1140-4.
11. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, et al. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: the Suita Study. *Am J Hypertens*. 2014 May;27 (5): 710-9.
12. Pralhad S, Thomas B, Kushtagi P. Periodontal disease and pregnancy hypertension: a clinical correlation. *J Periodontol*. 2013 Aug;84 (8): 1118-25. doi: 10.1902/jop.2012.120 264. Epub 2012 Oct 29.
13. Zeigler CC, Wondimu B, Marcus C, Modéer T. Pathological periodontal pockets are associated with raised diastolic blood pressure in obese adolescents. *BMC Oral Health*. 2015 Mar 24;15:41. doi: 10.1186/s12903-015-0026-6.

14. Jockel-Schneider Y, Harks I, Haubitz I, et al. Arterial stiffness and pulse wave reflection are increased in patients suffering from severe periodontitis. *PLoS One*. 2014 Aug 1;9 (8): e103449. doi: 10.1371
15. Vidal F, Cordovil I, Figueredo CM, Fischer RG. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2013 Jul; 40 (7): 681–7.
16. Choi HM, Han K, Park YG, Park JB. Associations Among Oral Hygiene Behavior and Hypertension Prevalence and Control: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2015 Mar 5:1–19.
17. Kim HD, Sim SJ, Moon JY, et al. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study. *J Periodontol*. 2010 May;81 (5): 658–65.
18. Lafon A, Tala S, Ahossi V, et al. Association between periodontal disease and non-fatal ischemic stroke: a case-control study. *Acta Odontol Scand*. 2014 Nov;72 (8): 687–93.
19. Diouf M, Basse A, Ndiaye M, et al. Stroke and periodontal disease in Senegal: case-control study. *Public Health*. 2015 Dec;129 (12): 1669–73.
20. Golpasand Hagh L, Zakavi F, Hajizadeh F, Saleki M. The association between hyperlipidemia and periodontal infection. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Dec 25;16 (12): e6577. doi: 10.5812.
21. Sandi RM, Pol KG, Basavaraj P, et al. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jan;8 (1): 214–6. doi: 10.7860/JCDR/2014/6686.3927. Epub 2014 Jan 12.
22. Leite AC, Carneiro VM, Guimarães Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014 Jan-Mar;29 (1): 69–77.
23. Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014 Sep;41 (9): 875–82.
24. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2009;80:1021–32.
25. Kodovazenitis G, Pitsavos C, Papadimitriou L, et al. Association between periodontitis and acute myocardial infarction: a case-control study of a nondiabetic population. *J Periodontol Res*. 2014 Apr;49 (2): 246–52.
26. Heaton B, Applebaum KM, Rothman KJ, et al. The influence of prevalent cohort bias in the association between periodontal disease progression and incident coronary heart disease. *Ann Epidemiol*. 2014 Oct;24 (10): 741–6.
27. Marfil-Álvarez R, Mesa F, Arrebola-Moreno A, et al. Acute myocardial infarct size is related to periodontitis extent and severity. *J Dent Res*. 2014 Oct;93 (10): 993–8.
28. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2014 Sep;236 (1): 39–46.
29. Franek E, Januszkiewicz-Caulier J, Błach A, et al. Intima-media thickness and other markers of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and periodontal disease. *Kardiol Pol*. 2012;70 (1): 7–13.
30. Yu H, Qi LT, Liu LS, et al. Association of Carotid Intima-media Thickness and Atherosclerotic Plaque with Periodontal Status. *J Dent Res*. 2014 Aug;93 (8): 744–51.
31. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, et al. Changes in Clinical and Microbiological Periodontal Profiles Relate to Progression of Carotid Intima-Media Thickness: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. *J Am Heart Assoc*. 2013 Dec; 2 (6): e000254.
32. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2013 Dec 16;2 (6): e000657.
33. Meurman JH, Sanz M, Janket S. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004;15 (6): 403–13.
34. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, et al. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2008; 117:1668–74.
35. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Circulation*. 2005; 111:576–82.
36. Yakob M, Söder B, Meurman JH, et al. *Prevotella nigrescens* and *Porphyromonas gingivalis* are associated with signs of carotid atherosclerosis in subjects with and without periodontitis. *J Periodontol Res*. 2011 Dec;46 (6): 749–55.
37. Tapashetti RP, Guvva S, Patil SR, et al. C-reactive Protein as Predict of Increased Carotid Intima Media Thickness in Patients with Chronic Periodontitis. *J Int Oral Health*. 2014 Jul;6 (4): 47–52.
38. Socranski S, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135–87.
39. Serra e Silva Filho W, Casarin RC, Nicoleta EL. Microbial diversity similarities in periodontal pockets and atheromatous plaques of cardiovascular disease patients. *PLoS One*. 2014 Oct 16;9 (10): e109761.
40. Kozarov E. Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. *Future Cardiol*. 2012 Jan; 8 (1): 123–38.
41. Oliveira FJ, Vieira RW, Coelho OR, et al. Inflamação sistêmica causada pela periodontite crônica em pacientes vítimas de

- ataque cardíaco isquêmico agudo. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25 (1): 51–8.
42. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, et al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008;23 (12): 2079–86.
43. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol.* 2013 Apr; 84 (4 Suppl): 51–69.
44. Badran Z, Struillou X, Verner C, et al. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? *Med Hypotheses.* 2015 Mar 2. pii: S0306-9877 (15) 00 090–0.
45. Ramírez JH, Parra B, Gutierrez S, et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J.* 2014 Mar;59 (1): 29–36.
46. Kimura K, Takase B. Significant association between periodontitis and cardiovascular risk. *Circ J.* 2014;78 (4): 837–8.
47. Reichert S, Schlumberger W, Dähnrich C, et al. Association of levels of antibodies against citrullinated cyclic peptides and citrullinated α -enolase in chronic and aggressive periodontitis as a risk factor of Rheumatoid arthritis: a case control study. *J Transl Med.* 2015 Aug 29;13:283.
48. Leite AC, Carneiro VM, Guimarães Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014 Jan-Mar;29 (1): 69–77.
49. Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014 Sep;41 (9): 875–82. doi: 10.1111/jcpe.12 290. Epub 2014 Aug 3.
50. Lopez NJ, Quintero A, Casanova PA, et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012 Mar;83 (3): 267–78.
51. Cullinan MP, Palmer JE, Faddy MJ, et al. The Influence of Triclosan on Biomarkers of Cardiovascular Risk in Patients in the Cardiovascular and Periodontal Study (CAPS): A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol.* 2015 Jul;86 (7): 847–55.
52. Graves DT, Jiang Y, Genco C. Periodontal disease: bacterial virulence factors, host response and impact on systemic health. *Curr Opin Infect Dis.* 2000;13 (3): 227–32.
53. Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontol.* 2000;23:121–6.
54. Estanislau IM, Terceiro IR, Lisboa MR, et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis — a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Dec 1. doi: 10.1111/bcp.12 564.
55. Subramanian S, Emami H, Vucic E, et al. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *JACC.* 2013 Dec 24;62 (25): 2382–91.