

# Оценка воспалительных заболеваний тканей пародонта как одного из кардиоваскулярных факторов риска

Т. В. Аврамова<sup>1,3</sup>, А. И. Грудянов<sup>1</sup>, О. Н. Ткачева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ.

<sup>2</sup> Российский геронтологический научно-клинический центр Минздрава РФ.

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ.

## Авторы

**Аврамова Тамара Васильевна\***, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУ «ЦНИИС И ЧЛХ» Минздрава РФ, врач стоматолог-хирург стоматологического отделения ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия.

**Грудянов Александр Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделением пародонтологии ФГБУ «ЦНИИС И ЧЛХ» Минздрава РФ, Москва, Россия.

**Ткачева Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, главный внештатный гериатр Минздрава РФ, Москва, Россия.

**Цель.** Изучение взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с различным кардиоваскулярным риском.

**Материалы и методы.** Для выполнения исследования были сформированы четыре группы: пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой ( $n = 25$ ), средней ( $n = 34$ ), тяжелой ( $n = 30$ ) степени и пациенты контрольной группы без воспалительных заболеваний пародонта ( $n = 20$ ).

**Результаты.** Дополнительным патогенетическим звеном, усиливающим связь между выраженностью воспалительных изменений пародонта и развитием ССЗ является системная воспалительная реакция с повышением высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) в крови и IL-6. Сопряженное течение соматической и стоматологической патологии требует от стоматологов и кардиологов совместных усилий по модификации общих факторов риска.

**Заключение.** Специалистам смежных специальностей при оценке субклинического атеросклероза и состояния тканей пародонта необходимо оценивать прогностическую значимость факторов риска с целью планирования и проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** пародонтит, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, hs-CRP, воспаление, атеросклероз.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 30.07.2019 г.

Принята: 5.08.2019 г.

## The assessment of inflammatory diseases of paradont as cardiovascular disease risk factor

T. V. Avraamova<sup>1,3</sup>, A. I. Grudyanov<sup>1</sup>, O.N. Tkacheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Clinical and Research Center of Gerontology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Authors

**Tamara V. Avraamova**, Ph.D., M.D., researcher of Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, dental surgeon of the Dental Department of National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Alexander I. Grudyanov**, Ph.D., M.D., doctor of sciences, professor, Honored Doctor of the Russian Federation, head of the Department of Paradontology of Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Olga N. Tkacheva**, Ph.D., M.D., doctor of sciences, professor, the director of Russian Clinical and Research Center of Gerontology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, chief geriatric specialist of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Objective.** *To study the association between inflammatory diseases of paradont and cardiovascular diseases (CVD) in patients with different cardiovascular risk.*

**Materials and methods.** *Patients were divided into four groups: patients with light (n = 25), moderate (n = 34), severe (n = 30) paradontitis and control group without inflammatory diseases of paradont (n = 20).*

**Results.** *Systemic inflammatory response syndrome with increased high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and IL-6 are additional pathogenic factors that connects inflammatory diseases of paradont and cardiovascular diseases. The association between the course of somatic and dental pathology requires a joint effort from dentists and cardiologists to indentify common risk factors modification. Conclusion. Specialists of related disciplines need to evaluate the prognostic significance of risk factors when assessing subclinical atherosclerosis and paradont condition in order to perform preventive measures.*

**Keywords:** *paradontitis, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, hs-CPR, inflammation, atherosclerosis.*

**Conflict of interests:** none declared.

### Список сокращений

АПО ЛП А1	— аполипопротеин А1	ФР	— факторы риска
ВЗП	— воспалительные заболевания па- родонта	ХГП	— хронический генерализованный па- родонтит
ИМ	— инфаркт миокарда	hs-CRP	— высоко чувствительный С-реактивный белок
КВР	— сердечно-сосудистый риск	IL-6	— интерлейкин-6
СВР	— системная воспалительная реакция	SCORE	— Systematic Coronary Risk Evaluation
СД	— сахарный диабет		
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания		

## Введение

Задача увеличения продолжительности жизни населения и повышения ее качества является доминирующей для медицины во всем мире. Наряду с этой задачей важно обеспечение и полноценности самой жизни, особенно у прогрессивно возрастающего количества лиц пожилого возраста. Поскольку по мере старения в организме прогрессируют функциональные и морфологические изменения сосудистой системы, то закономерно, что и причиной летальных исходов, в первую очередь, являются заболевания преимущественно сердечно-сосудистой системы. В этой связи поиск путей предотвращения возникновения и прогрессирующего развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) совершенно очевидно. В свою очередь под пристальное внимание специалистов кардиологического профиля попадают все, преимущественно хронические, процессы в организме, отражающиеся на состоянии сосудистой стенки. Как правило, это заболевания очагового воспаления, которые по мере увеличения срока их течения могут существенно отягощать или даже быть самостоятельной причиной хронического воспалительного процесса в организме. В нашей стране эта возможная связь является одной из центральных задач с 1920-х гг., а в последнее время настойчиво изучается и зарубежными специалистами [1–4].

Инфаркт миокарда (ИМ) — главное проявление воспалительных изменений в стенках коронарных артерий. ИМ является одной из ведущих причин смертности в западном мире. Может ли пародонтит или другие воспалительные заболевания полости рта вызывать ССЗ, имеются ли системные взаимоотношения, взаимосвязь с такими заболеваниями как атеросклероз и сахарный диабет (СД) — основные вопросы современной стоматологии во всем мире сегодня. Практическая деятельность врача-стоматолога связана с лечением значительного числа пациентов (>30%), имеющих в анамнезе соматические заболевания [5]. Продолжающийся процесс старения населения наряду с наличием факторов риска способствует увеличению числа сопутствующих заболеваний на фоне снижения компенсаторных возможностей организма [6].

Вопрос взаимосвязи ХГП и ССЗ достаточно сложный, и если отрицательное влияние имеющейся кардиоваскулярной патологии на вероятность развития и характер течения заболеваний пародонта доказано в ряде исследований [5, 7, 8], то обратное влияние имеющегося хронического

пародонтита на риск ССЗ и их осложнений изучено недостаточно. В настоящее время в патогенезе многих заболеваний внутренних органов все большее значения придается системной воспалительной реакции (СВР), ассоциированной как с инфекцией, так и с асептическим воспалением [1, 2]. При выраженном локальном воспалении или несостоятельности механизмов, ограничивающих его течение, повышается hs-CRP, цитокины попадают в систему циркуляции, приводя к развитию СВР [9].

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования было изучение взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и развития ССЗ у пациентов с различным кардиоваскулярным риском (КВР).

**Цель исследования** — изучение взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и развития ССЗ у пациентов с различным кардиоваскулярным риском.

## Материалы и методы

Для выполнения исследования были сформированы четыре группы: пациенты с ХГП легкой (n = 25), средней (n = 34), тяжелой (n = 30) степени и пациенты контрольной группы без воспалительных заболеваний пародонта (n = 20).

В подгруппе пациентов с легкой степенью ХГП возраст пациентов составлял  $45,5 \pm 1,85$  лет, а при средней и тяжелой степени —  $48,6 \pm 2,08$  и  $49,3 \pm 1,8$  лет. Возраст пациентов контрольной группы составлял  $45,7 \pm 2,91$  лет. Различия по возрасту между подгруппами пациентов отсутствовало. Среди пациентов с легкой степенью пародонтита было 8 (32%) мужчин и 17 (68%) женщин. Среди пациентов средней степени мужчин было 10 (29%), а женщин 24 (71%). В подгруппе пациентов с тяжелым ХГП мужчины составили 6 (20%), а женщины — 24 (80%).

Уровень hs-CRP определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с использованием карбоксилированных полистироловых частиц на биохимическом анализаторе «Sapphire 400», Япония, уровень провоспалительного ИЛ-6 — на анализаторе Microplate Washer PW40, «БИО-РАД ЛАБОРАТОРИЕЗ САС», Франция.

Риск развития ССЗ оценивали по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), которая даёт возможность определить 10-летний риск возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий. За высокий риск принята цифра 5% и более, низкий риск — 1–4%.

Статистическую обработку проводили с использованием описательной статистики, ROC-анализа с применением возможностей программы STATISTICA 10.

## Результаты и обсуждение

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенями ХГП риск по шкале SCORE составлял, соответственно,  $0,3 \pm 0,11$ ,  $1,4 \pm 0,41$  и  $1,6 \pm 0,37$  баллов. В контрольной группе аналогичный показатель составил  $0,8 \pm 0,37$  баллов. Высокий риск по шкале SCORE в контрольной группе встречался у 5%, а у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести ХГП, соответственно, у 0%, 8,8% и 13,3%. Оценка достоверности между группами проводилась путем дисперсионного анализа по критерию Фишера. Множественное сравнение показало достоверное отличие показателя между группами: с повышением тяжести ХГП риск развития ССЗ был выше.

Чувствительными маркерами, позволяющими охарактеризовать выраженность СВП в острой фазе являются hs-CRP, IL-6 и фибриноген. Верхней границей нормы для hs-CRP в крови является 5 мг/л, для ИЛ-6—10 пг/мл, для фибриногена—4 г/л. Результаты исследований этих маркеров в подгруппах пациентов представлены в таблице 1.

С повышением тяжести пародонтита в крови последовательно повышался hs-CRP. По сравнению с контрольной группой при легкой, средней и тяжелой степени пародонтита уровень hs-CRP повышался на 66,7% ( $p < 0,05$ ), 95,2% ( $p < 0,01$ ) и в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), соответственно. Аналогичная ситуация прослеживалась и для ИЛ-6. Превышение верхней границы нормы было отмечено для содержания ИЛ-6 у пациентов уже с легкой степенью тяжести хронического пародонтита ( $11,0 \pm 3,38$  пг/мл). При попарном сравнении относительно аналогичного показателя в контрольной группе установлено достоверное возрастание уровня ИЛ-6 в крови у пациентов с легкой (в 2,4 раза), средней (в 2,8 раза)

и тяжелой (в 3,2 раза) степенью тяжести ( $p < 0,05$ ). Относительно фибриногена выявлено его статистически значимое повышение у пациентов с тяжелой степенью хронического пародонтита по сравнению с контрольной группой на 30,3% ( $p < 0,05$ ). У пациентов при легкой и средней степени пародонтита имелась лишь тенденция к повышению фибриногена. Таким образом, у пациентов с ХГП маркеры СВП повышались соответственно тяжести пародонтита.

Учитывая, что ХГП является воспалительным заболеванием, а в последнее время общепризнанным является факт связи двух процессов—воспаления и атеросклероза, то в качестве посредников между этими процессами может выступать интегральный фактор воспаления—hs-CRP [3,4,5]. В 2005 году опубликованы результаты работы двух независимых исследовательских групп, которые пришли к выводу, что hs-CRP принимает активное участие в процессах закупорки артерий и, следовательно, в возникновении инсульта и острого инфаркта миокарда. Авторы подчеркивают, что чем выше содержание hs-CRP, тем больше вероятность сердечно-сосудистых осложнений [3,4]. По решению Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association, AHA) hs-CRP рекомендуется включить в план скринингового обследования пациентов с умеренным риском сердечно-сосудистой патологии [3].

Для уточнения диагностической значимости концентрации hs-CRP в крови при определении риска ССЗ нами был предпринят ROC-анализ. Среди контингента пациентов ХГП были отобраны пациенты, у которых наблюдали тяжелую степень тяжести пародонтита и высокий риск SCORE. Состояние таких пациентов ранжировали как «1» и определяли у них уровень hs-CRP в крови. Ранг пациентов с легкой и средней тяжестью ХГП и низким риском по шкале SCORE, расценивали как 0. В результате были получены следующие итоги. Дифференциальной точкой разделения hs-CRP

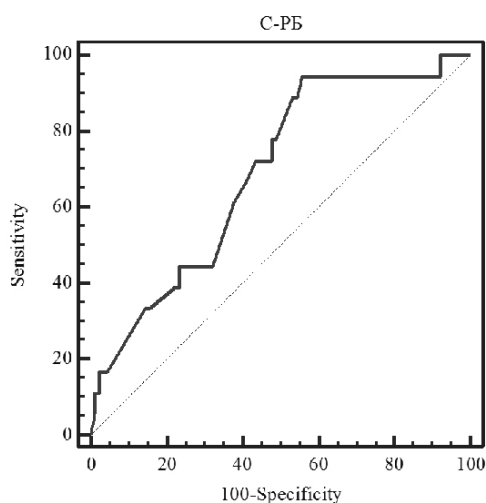
Таблица 1

### Общие маркеры воспаления у пациентов с ХГП различной степени тяжести и в контрольной группе

Показатели	Степени тяжести пародонтита			Контрольная группа n = 20	p*
	легкая n = 25	средняя n = 34	тяжелая n = 30		
hs-CRP, мг/л	$3,5 \pm 0,28$	$4,1 \pm 0,44$	$5,8 \pm 0,27$	$2,1 \pm 0,30$	0,039
ИЛ-6, пг/мл	$11,0 \pm 3,38$	$12,8 \pm 2,62$	$14,5 \pm 1,40$	$4,6 \pm 1,96$	0,016
Фибриноген, г/л	$3,2 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,12$	$4,3 \pm 0,08$	$3,3 \pm 0,13$	0,64

\* Оценка достоверности между группами проводилась путем дисперсионного анализа по критерию Фишера F.

в крови или точкой «cut-off» была 3,4 мг/л. При превышении этого уровня у пациентов ХГП повышался риск развития тяжелой степени поражения пародонта и развития осложнений ССЗ с диагностической чувствительностью 94,4% и специфичностью 47,8%. Площадь под соответствующей ROC-кривой (AUC, Area Under Curve) имела высокое значение ( $AUC = 0,690 \pm 0,064$ ) со статистической значимостью  $p = 0,0029$  ( $z = 2,98$ ), что подтверждало прогностическую значимость теста для оценки риска (рис. 1).



**Рис. 1.** ROC-кривая уровня hs-CRP для определения среди пациентов с ХГП риска развития ССЗ

Таким образом, у пациентов с ХГП для профилактики прогрессирования пародонтита и предупреждения развития ССЗ необходимо контролировать содержание hs-CRP и IL-6 в крови.

Проведенный ROC-анализ позволил вывести, что дифференциальной точкой разделения уровня АПО ЛП А1 в крови или точкой отсечения является величина 170 мг/дл. При снижении уровня АПО ЛП А1 в крови ниже 170 мг/дл у пациентов ХГП повышался риск развития тяжелой степени поражения пародонта и развития осложнений ССЗ с диагностической чувствительностью 74,6% и специфичностью 72,7%. Площадь под соответствующей ROC-кривой (AUC) имела высокое значение ( $AUC = 0,794 \pm 0,04$ ) со статистической значимостью  $p < 0,0001$  ( $z = 6,67$ ), что подтверждает прогностическую значимость теста для оценки риска.

Учитывая, что системные воспалительные маркеры и факторы липидного спектра крови у пациентов ХГП были сопряжены с тяжестью заболевания, был проведен множественный регрессионный анализ взаимосвязи. По результатам множествен-

ного регрессионного анализа было получено следующее математическое выражение:

$$Z = 0,068 - 0,0004 * x + 0,36 * y,$$

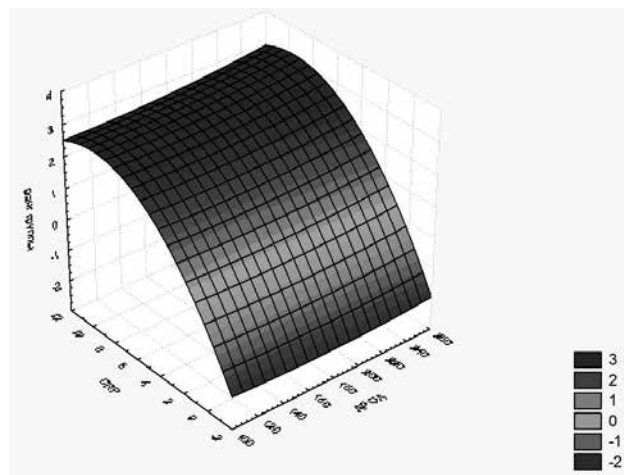
где:

Z — ранг болезни: 1 — легкая степень тяжести; 2 — средняя степень тяжести; 3 — тяжелая степень тяжести хронического пародонтита, 0 — отсутствие болезни;

x — АПО ЛП А1 в мг/дл, y — hs-CRP в мг/л.

$\beta$  — регрессионный коэффициент, отражающий силу влияния на тяжесть заболевания для АПО ЛП А1, составил 0,012 ( $p = 0,028$ ), а для С-РБ был гораздо выше — 0,76 ( $p < 0,001$ ).

Трехмерная зависимость между рангом тяжести пародонтита, hs-CRP и АПО ЛП А1 является следующей: с повышением уровня hs-CRP в крови и снижением АПО ЛП А1 тяжесть патологии пародонта усугубляется (рис. 2).



**Рис. 2.** Трехмерная зависимость между тяжестью хронического пародонтита и повышением уровня hs-CRP, снижением АПО ЛП А1 в крови. По оси X представлены величины АПО ЛП А1 в мг/дл, по оси y — концентрация hs-CRP в мг/л в крови, по оси Z — ранг болезни

Для снижения системной воспалительной реакции организма стоматологу необходимо проводить эффективное комплексное пародонтологическое лечение. Приоритетной группой для проведения специфических профилактических мер по предупреждению ССЗ являются пациенты, имеющие высокий риск их развития. Согласно современной теории развития атеросклероза, факторы риска ССЗ приводят к эндотелиальной дисфункции и инициируют воспалительную реакцию. Субклиническое воспаление обусловлено последовательным каскадом взаиморегулируемых факторов, включающих клеточный, гуморальный иммунитет, а также ме-

диаторы воспаления интерферон, интерлейкины, белки острой фазы воспаления.

## Выводы

Полученные результаты позволяют расценивать воспалительные заболевания пародонта в качестве одного из дополнительных факторов риска развития ССЗ на основании того, что по мере утяжеления хронического генерализованного воспалительного процесса в пародонте кардиоваскулярный риск (КВР) повышается, соответственно, на 8,8% при средней степени пародонтита и на 13,3% при тяжелой степени пародонтита ( $p = 0,04$ ).

Учитывая, что хронический пародонтит тяжелой степени ассоциирован с высоким КВР и является дополнительным фактором риска развития ССЗ, специалистам смежных специальностей при рассмотрении сочетанного течения обоих заболеваний, в изучении субклинического атеросклероза и состояния тканей пародонта, необходимо оце-

нивать прогностическую значимость у лиц молодого возраста с целью выявления среди них групп с повышенным риском развития ССЗ, а также для проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

## Заключение

Таким образом, наличие хронического генерализованного пародонтита можно рассматривать как фактор, усугубляющий течение ССЗ, и, возможно, предрасполагающий к возникновению ССЗ. Эффективная профилактика, диагностика и лечение воспалительных заболеваний пародонта имеют не только местные благоприятные последствия, но и направлены на снижение КВР.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература / References

1. Grudyanov, A.I., Tkacheva, O.N., Avraimova, T.V. The relationship of periodontitis and diseases of the cardiovascular system. *Dentistry*, 2017; 96 (1): 14–7. Russian [Грудянов А.И., Ткачева О.Н., Авраимова Т.В. Взаимосвязь пародонтита и заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Стоматология*. 2017; 96 (1): 4–7].
2. Gusev E.Yu. C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value. *Ural Medical Journal*, 2014; 1:113–121. Russian [Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 1: 113–121].
3. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*; 125; 20: 2520–2544.
4. Straka M., Trapezanlidis M. Periodontitis and stroke. *Neuroendocrinology Letters*. 2013; 34; 3: 200–206.
5. Kirsanov, A.I. Mechanisms of interrelation of pathology of internal organs and periodontal. *Parodontologiya*. 1999; 1: 35–36. Russian [Кирсанов, А.И. Механизмы взаимосвязи патологии внутренних органов и пародонта. *Пародонтология*. 1999; 1: 35–36].
6. Leontiev, V.K., G.N. Pakhomov. Prevention of dental diseases. — М.: Medicine, 2006: 416 p. Russian [Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. — М.: Медицина, 2006. — 416 с].
7. Grudyanov, A.I., Tkacheva, O.N., Avraimova, T.V., Khvatova N.T. The question of the relationship of inflammatory periodontal diseases and cardiovascular disease. *Stomatology*. 2015; 3: 50–55. Russian [Грудянов А.И., Ткачева О.Н., Авраимова Т.В., Хватова Н.Т. Вопрос взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии. *Стоматология*. 2015; 3: 50–55].
8. Trukhan D.I., Viktorova I.V. Changes in the organs and tissues of the oral cavity with diseases of internal organs. — М.: Practical medicine, 2012. — 208 p. Russian [Трухан Д.И., Викторова И.В. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. — М.: Практическая медицина, 2012. — 208 с.].
9. Boytsov S.A. Structure of risk factors, target organ damage and metabolic changes in patients with arterial hypertension in various age groups. *Cardiology*. 2009; 4: 19–24. Russian [Бойцов С.А. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. *Кардиология*. 2009; 4: 19–24].