

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Грудянов А.И., Кречина Е.К.,
Ткачева О.Н., Авраимова Т.В., Хатагов А.Т.**

**Взаимосвязь воспалительных
заболеваний пародонта
с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Москва
2018

УДК 616.31 + 616.1
ББК 56.6 + 54.10
В 406

Авторы:

*Грудянов А.И., Кречина Е.К., Ткачева О.Н.,
Аврамова Т.В., Хатагов А.Т.*

В 406 Грудянов А.И., Кречина Е.К., Ткачева О.Н., Аврамова Т.В., Хатагов А.Т.
Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с сердечно-сосудистыми заболеваниями. – Москва, 2018. – 46 с.

ISBN 978-5-906906-50-2

В книге основное внимание уделяется факторам влияния заболеваний пародонта на развитие атеросклеротических заболеваний сердца и сосудов, а также рассмотрению сочетанного течения обоих заболеваний, представлены новые аспекты в изучении субклинического атеросклероза и состояния тканей пародонта, их прогностической значимости у лиц молодого возраста с целью выявления среди них групп с повышенным риском развития ССЗ, а также для проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

Для врачей-стоматологов, аспирантов, ординаторов и студентов стоматологических факультетов.

ISBN 978-5-906906-50-2

© Грудянов А.И., Кречина Е.К., Ткачева О.Н.,
Аврамова Т.В., Хатагов А.Т., 2018.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Предисловие	6
Глава I. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта	7
1.1. Распространенность болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний	7
1.2. Роль микроорганизмов в патогенезе заболеваний пародонта	10
1.3. Роль микроорганизмов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний	12
1.4. Распространенность атеросклеротических поражений в экстракраниальном отделе брахиоцефальных артерий	13
Глава II. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний пародонта	16
2.1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний пародонта	16
2.2. Оценка кардиоваскулярного риска	19
Глава III. Методы исследования структурно-функционального состояния сосудистой стенки	24
3.1. Жесткость сосудов как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний	24
3.2. Оценка субклинического атеросклероза сонных артерий	26
3.3. Методы определения микрогемодикуляции тканей пародонта	29
Глава IV. Особенности сопряженного течения пародонтита и сердечно- сосудистых заболеваний	31
Глава V. Оценка эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта на состояние эндотелия магистральных сосудов	36
Заключение	41
Список литературы	42

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АО	– абдоминальное ожирение
АПО А	– аполипопротеин А
АПО В	– аполипопротеин В
БСК	– болезни системы кровообращения
ВЗП	– воспалительные заболевания пародонта
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
КИМ	– комплекс интима-медиа
КВР	– кардиоваскулярный риск
ЛП (а)	– липопротеин (а)
ЛПИ	– лодыжечно-плечевой индекс
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
ОТ	– окружность талии
ОПЖ	– ожидаемая продолжительность жизни
ОХС	– общий холестерин
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТГ	– триглицериды
ТИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ФР	– факторы риска
ХП	– хронический пародонтит
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХС	– холестерин
ХС-ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭЗВД	– эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭНВД	– эндотелий-независимая вазодилатация
ЭКГ	– электрокардиография

IL	– интерлейкин
OR	– отношение рисков
Pg	– <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Pi	– <i>Prevotella intermedia</i>
SCORE	– Systemic coronary risk evaluation
Tf	– <i>Tannerella forsythensis</i>
Td	– <i>Treponema denticola</i>

ПРЕДИСЛОВИЕ

Взаимосвязь между хроническими очагами одонтогенной инфекции и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) была впервые обнаружена более ста лет назад. За последние два десятилетия в центре внимания вновь оказались инфекции полости рта в качестве возможной причины атеросклеротических сосудистых заболеваний.

Высокая распространенность и интенсивность заболеваний пародонта обуславливает необходимость проведения исследований с целью изучения факторов риска данной патологии, ее взаимосвязи с системными заболеваниями и последующего планирования эффективных профилактических и лечебных мероприятий.

Инфаркт миокарда (ИМ) – главное проявление воспалительных изменений в стенках коронарных артерий, что является одной из ведущих причин смертности в западном мире. Целью настоящей монографии является ознакомление специалистов с фактором влияния воспалительных заболеваний пародонта на развитие атеросклеротических заболеваний сердца и сосудов, а также рассмотрение сочетанного течения обоих заболеваний.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Воспалительные поражения пародонта представляют собой сложную проблему, которая приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости, большим разнообразием клинических проявлений и характером течения процесса. Наибольшая распространенность среди заболеваний пародонта характерна для хронического генерализованного пародонтита (ХГП), который является воспалительно-деструктивным процессом, возникающим вследствие сочетанного воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов. По мнению большинства исследователей, ХГП является полиэтиологичным заболеванием, в основе развития которого лежит комплекс патологических сдвигов, происходящих в полости рта, связанных с микробиологическими, иммунологическими изменениями на фоне имеющейся генетической предрасположенности. Этиологические факторы ХГП традиционно подразделяются на активно изучаемые локальные и менее изученные системные. Проведенный метаанализ исследований, посвященных оценке взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с состоянием тканей пародонта, показал, что наличие пародонтита тесно коррелирует с развитием ишемической болезни сердца и инсульта. Выявлено, что 7,3 % пациентов с пародонтитом имели те или иные формы сердечно-сосудистой патологии в сравнении с 4 % людей, у которых ССЗ не сочетались с признаками пародонтита. Анализ результатов специально спланированных и ретроспективных наблюдений показал, что наличие у пациента пародонтита увеличивает риск развития ССЗ примерно на 20 %. При этом соотношение риска развития пародонтита и инсульта еще выше – 2,85. Данные факты свидетельствуют о значимой патогенетической роли пародонтита в развитии ССЗ, хотя, как подчеркивается авторами, уровень статистической достоверности не очень велик [44, 50, 55, 59, 65].

В настоящее время интенсивно изучается влияние очагов воспаления микробного происхождения, к которым относится и хронический пародонтит, на состояние эндотелия сосудистой стенки региональных и магистральных сосудов [31, 34, 38, 44].

1.1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БОЛЕЗНЕЙ ПАРОДОНТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Несмотря на широкое развитие инструментальных, рентгенологических и лабораторных методов диагностики, заболевания пародонта на протяжении многих лет стабильно занимают одно из ведущих мест среди стоматологической патологии. Медико-социальная значимость данной патологии обусловлена как широкой распространенностью данного заболевания (бо-

более 90 % взрослого населения РФ имеют пародонтит), так и тем, что начальные признаки заболевания зачастую остаются незамеченными пациентами, что приводит к устойчивому прогрессированию процесса вплоть до необратимых изменений [1, 20, 59, 65].

Эпидемиологические исследования среди взрослого населения различных стран установили, что распространенность пародонтита у лиц в возрасте до 35 лет составляет 25–40 % и более 80 % – после 40 лет [1, 2, 5, 44, 83]. К тому же заболевания пародонта, широко распространенные уже в молодом возрасте, становятся главной причиной потери зубов у взрослого и пожилого населения во всех странах, что приводит к нарушению эстетики лица, стойким морфофункциональным изменениям в жевательном аппарате и неблагоприятно влияет на деятельность органов пищеварительной системы [7, 10, 27].

В 2007 г. на основании приказа МЗ и СР РФ № 394 от 04.06.2007 (приложение № 1) было принято решение о проведении Второго национального обследования населения России (первое обследование было проведено в 1999 г.). Состояние тканей пародонта оценивали с помощью коммунального пародонтального индекса (CPI), разработанного экспертами рабочей группы ВОЗ/FDI для эпидемиологических стоматологических обследований населения. В ходе эпидемиологического обследования специалистами – преподавателями стоматологических факультетов ВУЗов России – было выборочно осмотрено население 47 субъектов Российской Федерации. По данным проведенного обследования, распространенность поражения тканей пародонта среди населения Нижегородской области у 12-летних детей составила 55 %, у 15-летних подростков – 36 %, у взрослого населения 35–44 лет – 85 %, у лиц 65 лет и старше – 99,5 %. Проведение эпидемиологического обследования в Свердловской области выявило распространенность поражения тканей пародонта почти у 100 % взрослого населения. Наиболее тяжелые изменения наблюдались в возрастной группе лиц 35–44 лет. Здоровый пародонт был выявлен лишь у 2–6 % лиц зрелого возраста [1, 31].

Высокая распространенность и интенсивность заболеваний пародонта обуславливает необходимость проведения исследований с целью изучения факторов риска данной патологии, ее взаимосвязи с системными заболеваниями и последующего планирования эффективных профилактических и лечебных мероприятий. Сочетанной патологии за счет наличия тесной функциональной связи между отдельными пораженными органами присуще взаимоотношающее течение. Подчеркивая значимость общесоматической патологии в развитии пародонтита, исследователи обосновали целесообразность включения системных препаратов (антибиотики, витамины, гормоны, иммуномодуляторы) в комплексное лечение заболеваний пародонта [20, 26, 29, 31, 45, 57]. Таким образом, и заболевания пародонта, и сочетанные поражения систем организма одинаково распространены.

Стоматологическая помощь взрослым пациентам оказывается, как правило, на фоне сочетанной соматической патологии. Известно, что среднее количество хронических нозологических форм и синдромов на одного жителя планеты в возрасте 45–60 лет равняется 3,5 (WHO, 1995). Большая часть из них находится в состоянии компенсации, однако стоматологиче-

ские манипуляции, а зачастую и подготовка к ним, могут стать причиной декомпенсации общесоматических, неврологических и психических заболеваний [27, 31, 34, 45, 47, 83].

Несмотря на достижения в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, они остаются основной причиной смертности во всем мире почти в равной мере среди мужчин и женщин. Причиной инфаркта миокарда и инсульта обычно является наличие сочетания таких факторов риска, как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности и вредное употребление алкоголя, повышенное кровяное давление, гипергликемия и гиперлипидемия. По оценкам ВОЗ, в 2012 году от ССЗ умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31 % всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 миллиона человек – в результате инсульта. Свыше 3 млн из числа умерших приходится на возрастные группы до 60 лет, и в значительной степени эти заболевания могли быть предотвращены [2, 4, 31].

В РФ ССЗ тоже являются ведущей причиной смерти населения (вклад в общую смертность составляет 57 %). Смертность от болезней кровообращения в 2014 году, по данным Росстата, составила 687 человек на 100 тыс. Среди болезней кровообращения наибольшее число смертей происходит в результате ишемической болезни сердца [1, 18, 71, 74, 76]. Структура смертности от ССЗ в РФ неоднородна: она варьирует в зависимости от региона и места проживания (в сельской местности смертность выше). Разброс в показателях смертности между субъектами РФ, возможно, обусловлен разным социально-экономическим уровнем и доступностью ресурсов здравоохранения. Известно, что распространенность ССЗ и смертность от них выше у лиц, имеющих низкий социально-экономический статус (низкий уровень образования и дохода). Это связано с большей распространенностью ФР – курения, нездорового питания, избыточного потребления алкоголя, – а также с недостаточной доступностью квалифицированной медицинской помощи. Женщины в России живут существенно дольше мужчин (разрыв составляет 12,5 года), при этом от ССЗ их умирает больше: в 2007 году коэффициент смертности у мужчин составил 812, у женщин – 853. Высокая преждевременная смертность является причиной низкой ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) населения России. В 2007 году ОПЖ составила 67,5 года: у мужчин – 61,4 года, у женщин – 73,9 года. Показатели ОПЖ в России ниже, чем в странах Европейского союза, на 10–14 лет [1].

Высокая смертность от болезней системы кровообращения, регистрируемая на протяжении последних десятилетий в России, требует внедрения эффективных программ профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время для разработки целевых программ снижения смертности от всех причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, оценки потребности в медицинской, психологической, социальной помощи, полноценной оценки эффективности программ в целевых группах населения необходимы знания о реальной ситуации с распространенностью отдельных заболеваний, факторов риска, эффективности организации медицинской помощи [8, 9].

Развитие ССЗ тесно ассоциировано с особенностями образа жизни и связанных с ним ФР, которые, взаимодействуя с генетическими особенностями, способны ускорять развитие заболеваний. Усугубляет преждевременную смертность населения РФ: АГ (35,5 %), гиперхолестеринемия (23 %), курение (17,1 %), недостаточное потребление овощей и фруктов (12,9 %), избыточная МТ (12,5 %), избыточное употребление алкоголя (11,9 %) и гиподинамия (9 %) [1, 31, 38, 44, 59].

Для профилактики первых инфарктов миокарда и инсультов медико-санитарные меры индивидуального характера должны быть ориентированы на лиц со средним или высоким уровнем общего сердечно-сосудистого риска или на тех, у кого отдельные факторы риска, такие как курение, гипертония и гиперхолестеринемия, малоподвижный образ жизни, превышают уровни, рекомендованные для проведения лечения. Первые меры (комплексный подход с учетом всех факторов риска) более эффективны с точки зрения затрат, и они способны значительно снизить частоту случаев сердечно-сосудистых нарушений. Этот подход практически осуществим в условиях низкой обеспеченности ресурсами, включая использование не врачебного медицинского персонала, и ориентированы на борьбу с модифицируемыми факторами риска.

Взаимосвязь между общесоматическими заболеваниями и состоянием органов полости рта обусловлена прежде всего с нарушениями метаболизма и гемодинамики [3, 9, 10, 12, 13, 14, 17, 30, 45]. В настоящее время воспалительные заболевания зубочелюстной системы все чаще рассматриваются не как изолированная патология полости рта, а как комплекс заболеваний, влияющий на весь организм в целом. Сочетанной патологии, как известно, свойственно взаимоотношающееся течение за счет наличия тесной функциональной связи между пораженными органами. При этом выраженные провоспалительные сдвиги в крови, свойственные воспалительно-деструктивным изменениям в пародонте, также являются факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы [4, 5, 32, 40, 45, 62, 69].

Вопрос взаимосвязи очагов хронической инфекции и воспаления в полости рта остается актуальным для ученых всех стран, и научные исследования в этой области оказывают значительное влияние на разработку программ профилактики и развитие здравоохранения.

1.2. РОЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Развитие заболеваний пародонта тесно связано с микроорганизмами. Проводится множество исследований по изучению патогенеза пародонтита, в том числе и на молекулярном уровне. Доказано, что возникновение и течение воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта в первую очередь обусловлено воздействием микроорганизмов зубного налета. Исследования состава налета при различных стоматологических заболеваниях свидетельствуют о зависимости патогенности зубного налета от видового состава микроорганизмов и продуктов их метаболизма. Характеристика ви-

рулентности микроорганизмов, их роль в патогенезе пародонтита доказаны в том числе и в ходе эксперимента [7, 31, 62].

На сегодняшний день в полости рта обнаружено уже более 700 видов микроорганизмов. В качестве пародонтопатогенов определены около 15 видов, обладающих высокоадгезивными, инвазивными и токсическими свойствами. Важными факторами вирулентности этих патогенов являются эндотоксины, являющиеся по своему химическому составу липополисахаридами, которые взаимодействуют с иммуноглобулинами и системой комплемента. Микроорганизмы продуцируют ферменты и экзотоксины, в частности коллагеназу, эластазу, гиалуронидазу, фибринолизин, оказывающие деструктивное действие на ткани.

Одним из наиболее тщательно изучаемых обитателей пародонтального кармана является *Porphyromonas gingivalis* (Pg). Патогенное действие этой грамотрицательной бактерии обусловлено рядом белковых факторов, в числе которых протеиназы (гингипаин), липополисахариды и фимбрии. В организме человека *P. gingivalis* взаимодействует с эпителиальными клетками десен, нейтрофилами и клетками эндотелия. Попавшие внутрь эпителиальной клетки бактерии *P. gingivalis* жизнеспособны и могут размножаться в течение длительного времени. Внутри макрофагов *P. gingivalis* размножаться не может, но при этом может их покидать. Вероятно, передвижение с макрофагами и выход из них – основной способ расселения *P. gingivalis* по всему организму. Этот микроорганизм часто связывают с патогенезом некоторых системных заболеваний, в частности атеросклероза, ревматоидного артрита и аспирационной пневмонии [30, 38, 39, 44, 50, 58].

Исследования отечественных и зарубежных ученых подтвердили преобладание факультативного анаэроба *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) как при начальных, так и при тяжелых, деструктивных, стадиях пародонтита. Вирулентность данного микроорганизма выражается в нескольких факторах, которые играют роль в прогрессировании пародонтита: лейкотоксин, ингибитор хемотаксиса, вызывающий иммуносупрессию; Fc-протеин, изменяющий ответ организма; коллагеназы, резорбирующие кость, и агенты, стимулирующие воспалительную реакцию и разрушение тканей. Эти вирулентные факторы могут также способствовать развитию системных заболеваний [10, 30, 39, 44, 62].

При эпидемиологических обследованиях взрослого населения рядом авторов в лабораторных исследованиях была показана высокая частота обнаружения Aa и Pg при воспалительных заболеваниях пародонта [50, 58].

Treponema denticola (Td), составляющая до 30 % от общего количества бактерий, заселяющих полость рта у пациентов с пародонтитом, способна активизировать выработку ИЛ-1 и вырабатывать протеазу [38, 44].

Грамотрицательный анаэроб *Prevotella intermedia* (Pi) в отличие от других бактерий продуцирует гидролитические ферменты, расщепляющие белки тканей пародонта, которые могут служить питательным субстратом для других микроорганизмов. Частота выявления Pi у пациентов с тяжелыми формами пародонтита в 5–10 раз выше, чем у пациентов с легкой степенью пародонтита [62].

Различные штаммы бактерий помимо флоттирующих форм способны к объединению в ассоциации для совместного вегетирования. Прикрепленные формы микроорганизмов, образующие биопленки, являются одними из самых сложных в организме. В биопленках существует динамическое равновесие бактерий, которые защищены от физических и химических антибактериальных воздействий. Микроорганизмы, объединенные в комплексы, приобретают новые свойства, которыми они не обладали в состоянии изолированных монокультур [4, 6, 31, 64].

Биопленка с преобладанием *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola* получила название «красного комплекса» и ассоциируется с выраженными воспалительными заболеваниями пародонта. Представители данного комплекса Pg и Tf проявляют выраженную протеиназную активность. Формирование этого комплекса S.S. Socransky назвал «конечной стадией» развития патогенности и устойчивости микроорганизмов к защитным свойствам организма [75].

Ученые выделяют наиболее важные сочетания микроорганизмов, играющие роль в развитии абсцедирующих форм пародонтита. Лабораторные исследования показали высокую частоту встречаемости Aa, Pg и Pi в пародонтальных карманах при гноетечении.

Наряду с пародонтопатогенной флорой большое значение имеет нормальная флора, являющаяся для макроорганизма «биологическим барьером», препятствующим размножению патогенной флоры. Возникающие нарушения микробиоценоза полости рта могут приводить к дисбиотическому сдвигу, который может трансформироваться в дисбактериозы различной степени, что значительно отягощает и снижает эффективность проводимого лечения [30, 38, 44, 75].

1.3. РОЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

До сих пор не установлено, какие микроорганизмы или микробные факторы оказывают влияние на развитие ИБС. В ходе многочисленных исследований установлено, что риск развития сердечно-сосудистой патологии увеличивается при наличии очагов хронической инфекции в организме, которыми являются очаги в периапикальных тканях и пародонтальные карманы при пародонтите, содержащие патогенную микрофлору. Ученые придают особое значение роли воспалительных цитокинов, продуцируемых в ответ на хроническую инфекцию в тканях пародонта [130, 178]. В 1998 году R.C. Page подтвердил, что пародонтопатогенные грамотрицательные бактерии и ЛПС могут выходить в кровеносное русло и увеличивать восприимчивость к системным заболеваниям. Наличие пародонтопатогенных микроорганизмов в атеросклеротических бляшках указывает на возможное проникновение в эти биотопы микроорганизмов, которые являются и возбудителями пародонтита [10, 30, 31, 62].

J.L. Choi идентифицировал Pg в атеросклеротических бляшках пациентов с атеросклерозом [39–40]. Подобные результаты получили P.J. Pussisnen

с соавторами (2003), обнаружившие связь между сердечно-сосудистой патологией и повышенным уровнем антител к Pg [60].

V. Haraszthy и соавторы (2000) методом ПЦР-диагностики изолировали из атеросклеротических бляшек крупных артерий, пораженных атеросклерозом, ДНК микроорганизмов Aa, Pg, Tf, Pi, Ch. pneumonia [50].

По данным отечественных исследователей, микрофлора пародонтальных карманов у пациентов с пародонтитом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, характеризуется увеличением в 1,4 раза микробной обсемененности другими патогенами. Однако доказательства взаимосвязи этих микроорганизмов с сердечно-сосудистой патологией достаточно противоречивы [3, 8, 11].

1.4. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ В ЭКСТРАКРАНИАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Проблема каротидного атеросклероза исключительно актуальна во всем мире. Важно то, что каротидный атеросклероз из-за особенностей мозгового кровообращения часто развивается бессимптомно вплоть до развития инсульта [1, 31, 32, 45, 62, 64, 83].

По данным Федеральной службы государственной статистики, сосудистые заболевания сосудов мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39 %) и общей смертности населения (23,4 %). Ежегодная смертность от инсульта в России остается одной из наиболее высоких в мире (374 на 100 тыс. населения).

По результатам исследований ряда авторов [1, 10, 31, 62], при инсультах отмечена высокая летальность – от 10 до 35 %, – а смертность от cerebro-васкулярных заболеваний уступает лишь смертности от болезней сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12 %. Показатели смертности населения от заболеваний сосудов головного мозга в России в 2,5 раза выше, чем в Канаде и США [1].

Риск развития инсульта увеличивается с каждым десятилетием жизни, и в связи с увеличением числа пожилых людей во всем мире ожидается увеличение инвалидизации, связанной с инсультом. Считается, что атеросклероз ответствен за 1/3 всех инсультов. В случае с каротидным атеросклерозом, впрочем, как и в случае развития атеросклеротической бляшки любой другой локализации, прогрессирование сужения сонных артерий непредсказуемо. Заболевание может развиваться быстро или медленно, оставаясь стабильным в течение многих лет, при этом описаны случаи, когда целостность покрышки небольшой по площади каротидной бляшки внезапно нарушается и сама бляшка становится нестабильной, на ее поверхности образуется тромб со всеми вытекающими последствиями. Почти 80 % инсультов вследствие эмболии из области нестабильной каротидной бляшки развиваются внезапно и безо всяких предвестников. Атеросклероз краниальных артерий, особенно в области бифуркации общей сонной артерии, является

ведущей причиной повторных инсультов, составляя примерно 20 % всех инсультов. Это представляется важной проблемой для здравоохранения вследствие высокой смертности и инвалидизации. Социальную значимость проблемы обуславливает также постоянно растущая смертность от ССЗ у лиц молодого возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 10–20 лет смертность от ССЗ среди молодого населения планеты (до 31 года) возросла на 5–15 %, а в нашей стране число умерших от ССЗ молодых людей в возрасте 20–29 лет увеличилось с 1991 по 2007 г. в 2,6 раза [1, 6, 9, 56].

Все изменения, выявляемые в магистральных артериях головы, делятся на врожденные и приобретенные. Врожденные изменения выявляются в 14,5 % случаев, приобретенные – в 85,5 % случаев. Основную часть приобретенных изменений составляют атеросклеротические поражения магистральных артерий головы, их деформации, а также сочетание этих форм патологии. Наиболее часто (65–70 %) патологические изменения локализуются в области бифуркации общей сонной артерии, в ряде случаев – с распространением на устья внутренних сонных и наружных сонных артерий и поражают в 50 % случаев 2 сосуда [1].

По данным обследования пациентов с атеросклеротическими поражениями сонных артерий, проведенного Суслиной З.А., Танащян М.М., Лагода О.В. (2009), отмечена взаимосвязь и взаимовлияние структурных и функциональных изменений сосудистой системы при атеросклерозе, в том числе и при доклинической асимптомной стадии поражения. По степени стеноза ВСА, определенного с помощью метода дуплексного сканирования, все пациенты были разделены на две группы: с умеренными стенозами (50–69 %) – 43 % и с выраженными стенозами (70–99 %) – 57 % пациентов. У обследованных чаще встречались двухсторонние стенозы ВСА – у 76 % пациентов, – по сравнению с односторонним поражением – 24 %. При двухсторонних стенозах чаще отмечалась асимметрия процента стеноза с преобладанием одной из сторон в среднем на 20–30 % [1, 18, 19, 25, 26].

Изучение частоты поражения отдельных ветвей дуги аорты показало, что в 56 % случаев поражение локализуется в области бифуркации сонных артерий, в 16 % – подключичной, 10 % – позвоночной, 9 % – общей сонной и столько же (9 %) в плечеголовном стволе [1, 31].

В настоящее время атеросклероз рассматривается как медленно прогрессирующее хроническое заболевание артерий с продолжительным (в среднем 10–20 лет) асимптомным периодом, характеризующееся нарушением обменных процессов (прежде всего обмена липопротеидов), местной воспалительной реакцией, эндотелиальной дисфункцией, отложением холестерина в стенке сосудов в виде атероматозных бляшек, склерозированием, гиалинозом, кальцинозом сосудов, которые приводят к снижению эластичности артерий, их постепенному облитерированию, прогрессирующему стенозу, а также к атеротромботическим процессам. Как следствие атеросклеротических изменений артерий в снабжаемых ими органах развиваются патологические изменения, лежащие в основе определенных клинических симптомокомплексов. Согласно современной концепции атеросклероза и атеротромбоза, клиническая манифестация большинства сердечно-сосуди-

стых катастроф непосредственно связана с моментом нарушения целостности атеросклеротической бляшки [1, 19, 26, 31, 42, 62, 63, 82].

В развитых странах мира в последнее время все больше внимания обращают не только на проблему клинически манифестного атеросклероза, но и на более раннюю стадию атеросклеротического процесса – субклиническую. Следует подчеркнуть, что, хотя риск сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, значительно растет с возрастом и особенно велик у пожилых людей, сам атеросклеротический процесс начинается, как правило, в молодом возрасте. Накапливаются доказательные данные, которые свидетельствуют о том, что выявление асимптомного атеросклеротического поражения сосудов может быть мощным инструментом прогнозирования сердечно-сосудистого риска, а его лечение – гораздо более успешным способом борьбы с кардиоваскулярными осложнениями, и органопротекции, чем лечение поздних стадий атеросклероза [1, 10, 31, 17, 22, 24, 62, 69].

В итоговом соглашении по менеджменту дислипидемий Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Американского общества кардиологов (American College of Cardiology, ACC), 2008, проблеме субклинического атеросклероза также уделяется особое внимание [62]. Авторы предлагают использовать с этой целью оценку степени кальцификации и толщины интимы-медиа общей сонной артерии, а также определение лодыжечно-плечевого индекса.

ГЛАВА II. ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА И СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

2.1. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

При лечении большинства хронических заболеваний наряду с уменьшением действия этиологических факторов необходимо учитывать снижение вредного влияния разных факторов риска. Концепция факторов риска, разработанная как для сердечно-сосудистой системы, так и для заболеваний пародонта, предполагает их раннее выявление, устранение и тем самым – снижение риска развития и прогрессирования патологии [1, 2, 4, 5, 6, 41, 45, 62, 64].

Еще с древних времен врачи предполагали связь заболеваний органов и систем с воспалительными процессами в полости рта. Гиппократ описал случай выздоровления пациента с ревматоидным артритом после удаления больного зуба. Концепцию влияния одонтогенной инфекции на человеческий организм и развитие системных заболеваний в 1891 г. изложил ученик Коха и автор фундаментальной работы «Микроорганизмы в полости рта» W.D. Miller [67]. В 1923 г. McCall и Vox ввели понятие *parodontitis complex* для заболеваний пародонта, в возникновении которых основную роль занимает системная патология. Немецкий ученый S. Offenbacher в 1996 г. предложил ввести в стоматологии отдельный раздел под названием «периодонтальная медицина», изучающий влияние пародонтита на общее состояние организма.

Практическая деятельность врача-стоматолога связана с лечением значительного числа пациентов (более 30 %), имеющих в анамнезе соматические заболевания. Продолжающийся процесс «старения» населения наряду с наличием факторов риска способствует увеличению числа сопутствующих заболеваний на фоне снижения компенсаторных возможностей организма [1, 2, 4, 5, 6, 45, 51, 57].

Благодаря успехам фундаментальных наук известно, что механизм формирования патологического процесса в большинстве случаев включает нарушение функции целого ряда органов и систем и носит сложный характер. В настоящее время отечественными и зарубежными учеными обращается все больше внимания на взаимосвязь стоматологической инфекции, в частности воспалительных заболеваний пародонта, и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также возможную роль пародонтита в патогенезе ИБС.

На протяжении последних десятилетий активно исследуется влияние стоматологических заболеваний на развитие и прогрессирование соматической патологии. Для оценки влияния оральной инфекции на соматическую патологию необходимы новые интегральные показатели стоматологического статуса. В 2000 году Л.И. Леус был предложен индекс риска хроническо-

го орального сепсиса (РХОС) с целью суммирования очагов хронической инфекции в полости рта и прогнозирования риска развития хронического орального сепсиса. В 2009 году Л.И. Леус, П.А. Леус и Н.А. Юдиной была предложена модификация индекса РХОС – РХОС-М, которая позволяет не только производить интегральную оценку стоматологического статуса и идентифицировать наиболее важные составляющие, влияющие на риск развития хронического орального сепсиса, но также изучать взаимосвязи очагов хронической инфекции в полости рта и соматической патологии и оценивать их влияние на течение соматической патологии. Среднее количество баллов, оценивающих степень риска возникновения хронического орального сепсиса, обусловленного стоматологическим статусом пациентов, увеличивалось с возрастом обследованных, достигая своего пика в 55–64, и составляло в возрастной группе 25–34 года $10,78 \pm 0,58$ баллов, в возрасте 35–44 – $11,63 \pm 0,37$, в 45–54 – $14,16 \pm 0,54$, а в 55–64 – $14,48 \pm 0,72$ баллов. При этом возрастала значимость болезней периодонта (увеличивалось количество периодонтальных карманов и патологическая подвижность зубов) в усилении риска возникновения хронического орального сепсиса. При изучении взаимосвязей риска орального сепсиса и проявления соматической патологии установлено, что среди пациентов, имеющих показатели РХОС больше 15 баллов, процент лиц с соматической патологией, в том числе сердечно-сосудистой, был достоверно выше. В возрастной группе 45–54 при показателях индекса РХОС ниже 10 баллов процент лиц с общесоматической патологией составлял 26 %, из которых 10 % приходилось на заболевание сердечно-сосудистой системы. При показателях РХОС, превышающего 15 единиц, число лиц, страдающих общими заболеваниями, возрастало до 72 %, а пропорция лиц с патологией сердечно-сосудистой системы увеличивалась до 39 %. При изучении распространенности привычки курения среди различных возрастных групп населения и степенью риска хронического орального сепсиса установлены статистически достоверные различия между группами курящих и некурящих по степени риска у них орального сепсиса. В группах курящих показатели РХОС были достоверно выше [31].

Ряд системных заболеваний может способствовать более тяжелому течению стоматологических заболеваний. С другой стороны, хроническая инфекция в полости рта может стать этиологическим и патогенетическим фактором развития и/или ухудшить течение и прогноз общесоматических заболеваний.

На сегодняшний день ученые отмечают факторы риска, общие для стоматологических и сердечно-сосудистых заболеваний: курение, возраст, сахарный диабет, отягощенная наследственность и нарушение липидного обмена. В последние годы проведены исследования, подтверждающие наличие взаимосвязи заболеваний пародонта с нарушением окислительно-восстановительных процессов и связанным с этим накоплением в тканях токсичных продуктов перекисного окисления липидов [8, 9, 10, 20].

В ряде клинико-эпидемиологических исследований получены доказательства возрастания у курящих риска потери зубодесневого прикрепления в 2–5 раз, костной ткани – в 1,5–7 раз [62].

S.G. Grossi и соавторы обнаружили сильную корреляционную связь между длительностью курения и пародонтальным статусом [47, 48].

Сахарный диабет (СД) увеличивает риск развития как сердечно-сосудистых заболеваний, так и пародонтита. Гипергликемия приводит к повышению уровня глюкозы в десневой жидкости и слюне, способствуя росту микробной биопленки, вызывающей возникновение патологических изменений в тканях пародонта [21, 62]. Также при СД отмечаются дефекты полиморфноядерных лейкоцитов и изменения иммунного ответа организма на действие пародонтопатогенов, в результате чего наблюдается прогрессирующее разрушение костных структур.

Учеными при обследовании пациентов с СД и группы практически здоровых людей при сходных уровнях гигиены и воспаления десны была выявлена большая степень убыли зубодесневого прикрепления у пациентов с СД. Для лиц с СД также характерна генетическая предрасположенность, защитный ответ организма на пародонтопатогены у таких пациентов затруднен в связи с генетическим дефектом полиморфноядерных лейкоцитов. С другой стороны, изучается обратное влияние воспаления в пародонте на развитие резистентности к инсулину [4, 31, 70].

По мнению D.F. Kinane, G.J. Marshall, СД посредством гипергликемии и гликирования модифицированных липопротеинов также может являться фактором, способствующим эндотелиальному повреждению [62, 83].

Наследственные факторы могут оказывать влияние на состав микрофлоры полости рта и на местный и системный ответы организма. Возникновение сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается в результате сложного взаимодействия факторов наследственности, семейной среды и внешних обстоятельств. Распространенность АГ значительно выше в семьях, члены которых страдают АГ, по сравнению с семьями здоровых людей. Влияние наследственности на возникновение АГ выявляется у 20–40 % пациентов с этой патологией. Риск возникновения АГ у детей при наличии ее у одного из родителей равен 27 %, при болезни обоих родителей увеличивается до 50 % [4, 5, 8, 9, 10, 21, 30].

Показатели липидного обмена могут быть еще одним связующим звеном между хроническими воспалительными заболеваниями пародонта и атеросклерозом, поскольку высокая концентрация холестерина (особенно его фракции низкой плотности) является одним из основных факторов в патогенезе атеросклероза и риска ИБС.

В развитие и прогрессирование атеросклероза вовлечены несколько жизненно важных метаболических и клеточных систем организма человека: система транспорта липидов, прежде всего холестерина (ХС); эндотелий сосудистой стенки и макрофаги, которые сформировались в сосудистой стенке из моноцитов, проникших в субэндотелиальное пространство из кровотока. Нарушения, вызываемые различными средовыми и наследственными факторами, приводят к дисбалансу продукции, секреции и метаболизма основных биохимических компонентов этих систем и формированию патологических изменений, которые реализуются в заболевание [31, 34, 50, 58].

Транспорт гидрофобных липидов (жиров и жироподобных веществ) в водных средах организма осуществляется в составе белково-липидных ком-

плексов – липопротеидов – и носит строго направленный характер. Липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) осуществляют доставку ХС и триглицеридов (ТГ), соответственно, из основного органа их синтеза – печени – через кровоток в клетки большинства органов и тканей, в том числе сосудистой стенки – так называемый прямой транспорт, а липопротеиды высокой плотности (ЛВП) осуществляют так называемый обратный транспорт ХС из периферических (внепеченочных клеток) в печень, где он метаболизируется до желчных кислот и выводится из организма с желчью через кишечник. Направленность транспорта и его эффективность регулируется аполипопротеинами, или апобелками, входящими в состав липопротеидов, ферментами, белками – переносчиками липидов. Соотношение между активностью прямого и обратного транспорта ХС определяет физиологическое обеспечение клеток липидами, а сдвиг в сторону преобладания прямого транспорта способствует накоплению ХС и развитию атеросклероза.

Эндотелий представляет собой границу раздела между кровотоком и компонентами сосудистой стенки. Эндотелий, ранее считавшийся пассивным барьером, на самом деле является динамичной клеточной системой, которая продуцирует целый ряд важнейших метаболитов, регулирующих сосудистый тонус и структуру сосуда, его антитромбогенные и противовоспалительные функции. Нарушения биохимических реакций в системе липопротеидов и эндотелия сосудов вызывают усиленную продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов. Все эти биохимические процессы способствуют формированию атеросклеротической бляшки и определяют ее свойства: стабильность или нестабильность [1, 30, 31, 62, 66, 82].

2.2. ОЦЕНКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Известно, что модификация факторов риска (ФР) приносит, прежде всего, пользу лицам с высоким исходным риском. Тем не менее на популяционном уровне большинство смертей приходится на группы с низким и невысоким кардиоваскулярным риском, так как они гораздо более многочисленны (так называемый парадокс Роуза) [1, 19, 24, 44, 47, 48]. Следовательно, наряду с профилактическими вмешательствами в группах высокого риска необходимы мероприятия по коррекции ФР ССЗ в общей популяции. Оценка общего (суммарного) кардиоваскулярного риска имеет ключевое значение для выбора профилактической стратегии и конкретных вмешательств у пациентов, которые, как правило, имеют сочетание нескольких ФР [25, 26, 31, 55].

Приоритетные группы пациентов для профилактики ССЗ

С практической и экономической точек зрения целесообразно выделять приоритетные группы пациентов, на которых в первую очередь должны концентрироваться усилия [1, 31, 62]. Приоритетные группы пациентов для кардиоваскулярной профилактики:

1. Пациенты с уже диагностированными ССЗ атеросклеротического генеза.

2. Пациенты, у которых в настоящее время отсутствуют симптомы ССЗ, но имеется высокий риск их развития. Возможные варианты: 2.1. Имеются множественные ФР, дающие высокий суммарный кардиоваскулярный риск (риск смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 10 лет $\geq 5\%$ по шкале SCORE); 2.2. СД II и I типа при наличии микроальбуминурии; 2.3. Очень высокий уровень одного ФР, особенно в сочетании с поражением органов-мишеней; 2.4. Хроническая болезнь почек (ХБП).

3. Близкие родственники пациентов с преждевременным развитием атеросклеротических заболеваний (в возрасте < 55 лет у женщин) и лиц с очень высоким риском.

Оценка суммарного риска

Суммарный кардиоваскулярный (сердечно-сосудистый) риск – это вероятность развития связанного с атеросклерозом кардиоваскулярного события в течение определенного периода времени. Его следует рассчитывать обязательно, так как легко ошибиться, если исходить из уровней отдельных ФР.

Методика оценки суммарного риска:

Существуют категории пациентов, у которых оценка суммарного риска очень проста.

Все пациенты с:

- диагностированными ССЗ атеросклеротического генеза,
- СД II и I типа при наличии микроальбуминурии,
- очень высокими уровнями отдельных ФР,
- ХБП

имеют очень высокий и высокий кардиоваскулярный риск и нуждаются в активных мероприятиях по снижению уровней всех ФР.

Во всех остальных случаях суммарный кардиоваскулярный риск следует оценивать с помощью специальных калькуляторов риска (в странах Европейского региона, в том числе и в России, это шкала риска SCORE). С 2003 года в Европе рекомендуется пользоваться системой оценки риска SCORE [1], разработанной на основании результатов когортных исследований, проведенных в 12 европейских странах, включая Россию, с участием 205 178 пациентов, из которых 7 934 умерли от ССЗ в течение периода наблюдения. Разработаны 2 модификации шкалы SCORE: для стран с низким и высоким риском ССЗ. В России следует пользоваться шкалой SCORE для стран с высоким риском ССЗ. Шкала SCORE является надежным инструментом скрининга для выявления лиц с повышенным риском развития ССО.

Шкала риска SCORE имеет ряд отличий от других калькуляторов риска:

- Шкала риска SCORE оценивает риск любых фатальных осложнений атеросклероза, будь то смерть от ИБС, МИ или разрыва аневризмы аорты, а не только риск смерти от ИБС, как многие другие калькуляторы риска. Шкала SCORE оценивает риск всех фатальных кардиоваскулярных осложнений.

• Шкала риска SCORE оценивает риск именно смерти от ССЗ, а не риск любых осложнений (включая фатальные и нефатальные). Шкала оценки риска фатальных осложнений имеет преимущества в сравнении с калькуляторами риска фатальных и нефатальных осложнений, поскольку статистика нефатальных осложнений зависит от принятых определений и качества диагностики, и, следовательно, менее точна, чем статистика смертности. Кроме того, такой подход позволяет легко перекалибровать калькулятор риска при значительном изменении уровня смертности в регионе.

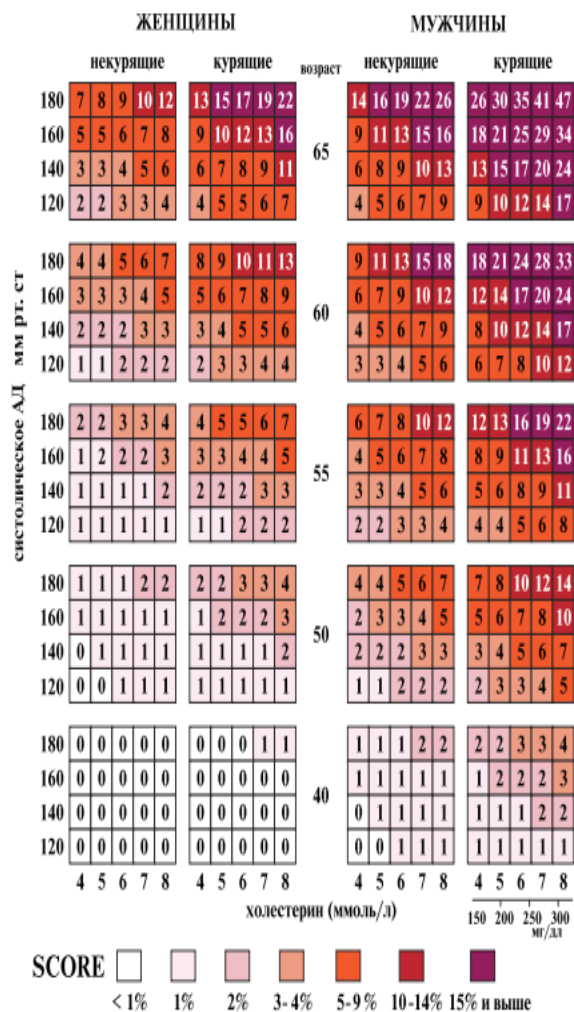


Рис. 1. Шкала SCORE: 10-летний риск смерти от ССЗ в популяциях с высоким риском, рассчитанный на основании возраста, пола, курения, САД и ОХС. Чтобы перевести риск фатальных событий в риск фатальных+нефатальных кардиоваскулярных событий, нужно риск по SCORE умножить на 3 у мужчин и на 4 у женщин (несколько ниже у пожилых лиц). Шкала не предназначена для лиц с доказанными ССЗ атеросклеротического генеза, СД II и I типа, ХБП и лиц с очень высокими уровнями отдельными ФР, у них суммарный риск автоматически считается ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ и ВЫСОКИМ и требует интенсивной коррекции

- Анализ данных когортных исследований, послуживших основанием для создания шкалы SCORE, показывает, что риск фатальных+нефатальных событий у мужчин примерно в 3 раза выше, чем риск только фатальных событий. То есть 5%-ный риск фатальных событий по шкале SCORE соответствует 15%-ному риску фатальных+нефатальных событий. Этот коэффициент пересчета риска несколько выше у женщин (он равен 4) и ниже у пожилых лиц.

- Классические версии шкал SCORE не учитывают уровень ХС-ЛВП, глюкозы, наличие избыточной МТ, АО. В настоящее время ведется интенсивная работа по оценке возможности и целесообразности включения в шкалу этих показателей. Возможно, это улучшит предсказательную ценность шкалы.

- Известно, что в молодом возрасте абсолютный риск смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет очень низок, даже при наличии множественных ФР, что может дезориентировать как врачей, так и пациентов. В этой связи в дополнение к шкале SCORE, которая измеряет абсолютный риск, создана шкала относительного риска, которая демонстрирует, что у молодых лиц коррекция ФР позволяет: 1) существенно снизить относительный риск; 2) снизить неизбежное повышение абсолютного риска с возрастом.

Технология использования шкал SCORE

1. РФ относится к странам с высоким риском ССЗ. Используйте версию шкал для стран высокого риска ССЗ (рис. 1).

2. Выберите столбец, соответствующий полу и статусу курения пациента.

3. Цифра в ячейке соответствует 10-летнему суммарному риску смерти от ССЗ. Риск менее 1 % считается низким, в пределах ≥ 1 до 5 % – повышенным, в пределах >5 до 10 % – высоким, ≥ 10 % – очень высоким.

4. Если вы имеете дело с молодым пациентом с низким суммарным риском, воспользуйтесь дополнительно шкалой относительного риска (рис. 2). Шкала относительного риска не экстраполируется на возраст и пол пациента, в остальном технология ее использования аналогична таковой для основной шкалы SCORE: найдите ячейку, соответствующую статусу курения, уровням ОХС и САД.

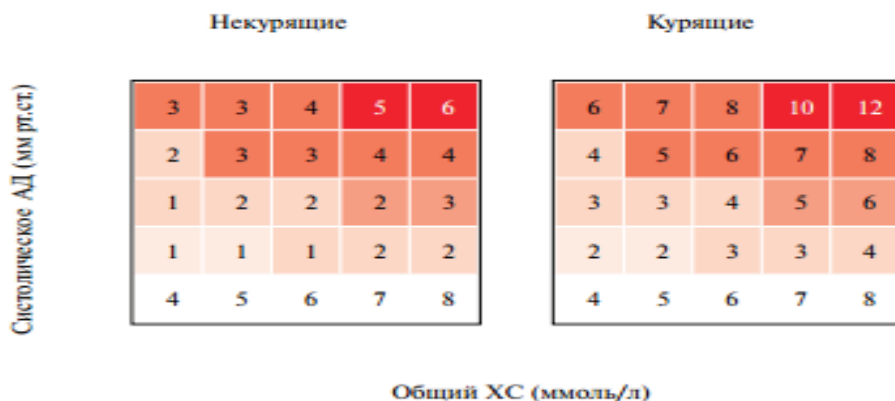


Рис. 2. Шкала относительного риска

Оценка риска с помощью SCORE – что еще следует иметь в виду:

- В любом возрасте у женщин риск ниже, чем у мужчин. Это не должно вводить в заблуждение, так как в конечном итоге от ССЗ умирает больше женщин, чем мужчин. При внимательном взгляде на таблицу ясно, что риск у женщин начинает повышаться примерно на 10 лет позже.

- ***Реальный риск может превышать расчетный в некоторых ситуациях:***

- Малоподвижный ОЖ и ожирение, особенно центральное. Преждевременное (в возрасте до 45 лет у мужчин или до 55 лет у женщин) развитие ССЗ у ближайших родственников.

- Неблагоприятные социальные условия, социальная изоляция, стресс, тревожные и депрессивные состояния. СД (наличие СД повышает риск в 5 раз у женщин и в 3 раза у мужчин). Выше говорилось, что большинство пациентов с СД имеют очень высокий и высокий риск и должны рассматриваться как приоритетная группа профилактики.

- Низкий уровень ХС-ЛВП и высокий уровень ТГ.

- Признаки доклинического атеросклероза у бессимптомных пациентов.

ГЛАВА III. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

В последнее десятилетие отмечено повышение интереса стоматологов к проблемам патологии системной и региональной гемодинамики [9, 10, 12, 13, 14, 17, 22, 45, 64], так как при этом происходят характерные для нее глубокие метаболические и функциональные нарушения во всех органах и системах организма, включая и ткани зубочелюстной системы. Установлено, что у пациентов с сердечно-сосудистой патологией отмечаются выраженные изменения гемодинамики в тканях пародонта.

Одной из причин нарушения кровообращения является стеноз сонных артерий (СА). Поражение каротидной бифуркации определяется у 65–70 % пациентов с атеросклеротическими поражениями ветвей дуги аорты. При гемодинамически значимом стенозе СА в области каротидной бифуркации изменяется кровоток как внутренней СА (ВСА), так и наружной СА (НСА). Поражение НСА существенно влияет на возникновение и клиническое течение заболеваний пародонта. Одной из причин нарушения микрогемодинамики в тканях органов полости рта являются стенозирующие поражения СА, поскольку их общее состояние и питание прямо зависят от постоянного кровоснабжения, осуществляемого бассейнами *a. carotis externa* и *a. carotis communis* [6, 30].

По данным ряда авторов, механизм влияния воспалительных заболеваний пародонта на атерогенез следующий: пародонтальные карманы, будучи резервуарами патогенных микроорганизмов, высвобождают бактериальные компоненты (эндотоксины) в кровоток, которые опосредованно, с помощью провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, продуцируемых клетками-реципиентами, вызывают альтерацию эндотелия сосудов, гиперлипидемию и липидную инфильтрацию сосудистой стенки, а также стимулируют и поддерживают воспалительный ответ. Таким образом запускается и поддерживается атерогенный процесс [26, 31, 80].

3.1 ЖЕСТКОСТЬ СОСУДОВ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Жесткость сосудистой стенки – свойство, зависящее от количества эластических элементов в сосудистой стенке. Обратным понятием жесткости является термин податливости сосудистой стенки, характеризующий способность сосуда к увеличению объема в ответ на повышение АД. Золотой стандарт измерения жесткости – оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ).

В последнее время появились сообщения о прогностической значимости показателя скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), где показано, что скорость распространения пульсовой волны может служить независимым маркером сердечно-сосудистого риска. В дальнейшем было

установлено, что этот показатель является предиктором коронарных событий [1, 25, 26, 28, 42]. Группой Laurent в 2001 и 2003 гг. было показано увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности, а также риска инсульта у пациентов АГ по мере нарастания СРПВ. Ряд исследователей продемонстрировал негативную прогностическую роль повышения СРПВ у пожилых, а недавно это было показано для популяции в целом. При этом во всех этих исследованиях СРПВ выступала как более сильный прогностический фактор, чем уровень АД, в том числе пульсового. Причины столь существенной связи между жесткостью сосудистой стенки и прогнозом также двояки. С одной стороны, повышение жесткости ведет к росту центрального АД и повышению нагрузки на жизненно важные органы. С другой стороны, повышение СРПВ может отражать атеросклеротический процесс, так как замещение эластина коллагеном и пролиферация гладкомышечных клеток ускоряют процессы атеросклероза. Метаанализ 11 исследований свидетельствует о том, что простое измерение СРПВ между сонной и бедренной артериями обладает независимым от традиционных ФР прогностическим значением [62].

Все неинвазивные методы оценки сосудистой жесткости являются косвенными и оценивают некоторые суррогатные параметры, которые определяются жесткостью. Они включают три основных метода – СРПВ, анализ формы пульсовой волны на крупных артериях, а также прямое измерение взаимоотношений давления и диаметра сосуда. В клинике в основном используется два подхода, которые являются доступными и могут быть выполнены вне специализированной лаборатории:

- СРПВ;

- анализ пульсовой волны центральных сосудов (сонных артерий, аорты или лучевой и других артерий с применением передаточной функции).

СРПВ представляет собой региональный показатель сосудистой жесткости. Этот параметр зависит от эластического модуля стенки артерии, ее геометрии (радиус и толщина стенки), а также плотности крови и уровня давления. Измерение включает оценку времени прохода пульсовой волны по анализируемому сегменту сосуда и расстояния между точками регистрации пульсовой волны. Метод считается золотым стандартом оценки сосудистой жесткости, так как имеет высокую прогностическую ценность как индикатор поражения органов-мишеней. Показатель СРПВ входит в официальный перечень рекомендуемых обследований больного с АГ для оценки степени риска, технически прост и объективен. СРПВ более 12 м/с считается патологической и свидетельствует о существенном поражении сосудистой стенки. Методы регистрации пульсовой волны основаны на так называемой аппланационной тонометрии. Эта методика основана на представлении о том, что при сдавлении сосуда трансмуральное давление равно внутрисосудистому. Датчик располагают на поверхностно лежащем сосуде (например, на лучевой артерии) и сдавливают сосуд (не слишком сильно, чтобы не нарушить гемодинамику). ИА рассчитывается по записи кривой давления на сонной артерии как отношение отраженной волны (давления аугментации) к пульсовому АД. В большинстве современных систем это делается автоматически путем компьютерного анализа.

Измерение жесткости артериальной стенки проводится с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Пульсовые волны регистрируются последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ. СРПВ вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определялось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Повышенной СРПВ считается значение ≥ 12 м/с.

Оценка ЭЗВД и НЗВД

Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) является важным показателем, отражающим функциональное состояние сосудистой стенки. Установлено, что измерение степени эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии в период реактивной гиперемии является неинвазивным и доступным объективным методом оценки ранних изменений артериальной стенки. Исследование эндотелий-зависимой вазодилатации как наглядного показателя эндотелиальной дисфункции – хорошо известный и изученный предиктор и маркер сердечно-сосудистой патологии.

Для получения изображения правой плечевой артерии, измерения ее диаметра и скорости кровотока используют систему Phillips IU 22, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 4–9 МГц. Исследование проводится в триплексном режиме. В исходном состоянии измеряют диаметр плечевой артерии (ПА) и максимальную скорость кровотока в ней с помощью спектрального анализа. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывают манжету сфигмоманометра и накачивают ее до полного прекращения кровотока (на 20–30 мм рт. ст. больше, чем систолическое АД) на 5 минут. Отсутствие кровотока контролируют с помощью цветного доплеровского картирования потока. После спуска манжеты на 60-й секунде измеряют диаметр ПА и скорость кровотока в ней. Через 10–15 минут отдыха после восстановления диаметра ПА пациент получает сублингвально 500 мкг нитроглицерина. В дальнейшем измерения ПА проводят каждую минуту в течение 5 минут. Изменения скорости кровотока оценивают в процентном отношении к исходной величине. Нормальной реакцией ПА принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более от исходного. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикции считается патологической реакцией [136].

3.2 ОЦЕНКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ

В настоящее время среди всех возможных методов инструментальной и лабораторной оценки субклинических проявлений атеросклероза различных сосудистых бассейнов, особенно у лиц с суммарным риском 5–9 % по шкале SCORE, в стандарт обследования с позиций оценки уровня риска вошли три основных параметра:

1) признаки субклинического поражения сонных артерий (утолщение комплекса интима-медиа и наличие бляшек);

2) признаки поражения сосудов нижних конечностей (снижение лодыжечно-плечевого индекса);

3) скорость распространения пульсовой волны как интегральный показатель повышения сосудистой жесткости. Все эти параметры являются независимыми прогностическими факторами и могут выступать в качестве суррогатной точки в процессе лечения ССЗ и профилактики осложнений. Выявление признаков субклинического атеросклероза у лиц с умеренно повышенным суммарным риском может быть основанием для более агрессивной профилактической тактики.

Ультразвуковое цветовое дуплексное сканирование

Ультразвуковое цветовое дуплексное сканирование – эффективный метод в оценке характера, локализации, протяженности и степени поражения в каждом сегменте артериального русла конечностей (уровень доказательности В). Ультразвуковое исследование сегодня является золотым стандартом диагностики, поскольку дает возможность оценить весь спектр поражений, начиная от невидимых глазу изменений структурно-функциональных свойств артериальной стенки, начальными изменениями, окклюзирующими поражениями, включая оценку результатов оперативного и медикаментозного лечения. Для определения степени поражения артерий используют данные изображения сосуда (измерение степени стеноза по диаметру и по площади поперечного сечения) и критерии качественного и количественного анализа спектра доплеровского сдвига частот.

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий является в настоящее время основным методом оценки состояния крупных сосудов в эпидемиологических и клинических исследованиях, благодаря тому, что обладает следующими преимуществами:

- неинвазивность;
- количественный анализ и хорошая воспроизводимость;
- предоставляет информацию не только о просвете сосуда, но и о состоянии самой стенки.

Стандартный протокол включает измерения на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика). Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) определяется как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli и Salonen. Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом (tunica intima), а вторая – прослойку коллагена по краю адвентиции (tunica adventicia). В дальнейшем рассчитывается средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений. Воспроизводимость данного индекса достигает 95 %. Используется датчик высокого разрешения (7,5 МГц). Как в любой ультразвуковой методике, результаты теста в некоторой степени субъективны, что делает необходимым условием выполнение исследования одним и

тем же специалистом при оценке в динамике. За повышение толщины КИМ принимают значения более 0,8 и менее 1,3 мм [253]. Локальные утолщения более 1,3 считаются свидетельством присутствия АСБ. Помимо этого, при данном исследовании возможна оценка диаметра общей сонной артерии в конце систолы и диастолы, что позволяет рассчитать индекс растяжимости артерии по формуле: $P = \frac{CD - DD}{DD/ADp}$, где P – растяжимость, CD – систолический диаметр, DD – диастолический диаметр, ADp – пульсовое АД.

Прогностическое значение

Утолщение КИМ является важным прогностическим маркером, о чем свидетельствуют данные Cardiovascular Health, где у пациентов с утолщением стенки сонных артерий наблюдался более высокий риск ИБС и МИ. Связь между наличием бессимптомного атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с АГ и прогнозом изучена лучше и выявлена ассоциация АСБ в каротидных артериях с риском развития ИМ, инсульта и другой сердечно-сосудистой патологии [62]. Роттердамское исследование продемонстрировало значение утолщения КИМ сонных артерий как индикатора поражений других сосудов и независимого фактора сердечно-сосудистого риска [1,62].

Оценка наличия атеросклеротической бляшки в сонных артериях

Оценка наличия или отсутствия атеросклеротической бляшки (АСБ) в сонной артерии в комбинации с измерением толщины КИМ позволяет точнее диагностировать субклинический атеросклероз, чем только измерение КИМ. Критериями наличия АСБ в сонных артериях является локальное утолщение участка сонной артерии более чем на 50 % в сравнении с окружающими участками или утолщение участка сонной артерии более чем на 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда. Учитывая ограниченность применения метода ультразвукового исследования сонных артерий в самой широкой практике, измерение толщины КИМ и выявление АСБ в сонных артериях для диагностики доклинического атеросклероза наиболее целесообразно у лиц с промежуточной величиной сердечно-сосудистого риска (5–9 % по SCORE для стран высокого риска), естественно при отсутствии доказанной ИБС, заболеваний периферических артерий, цереброваскулярной патологии, СД и аневризмы брюшного отдела аорты. Кроме того, измерение толщины КИМ и выявление АСБ целесообразно у пациентов, имеющих родственников первой линии с ранним развитием ССО (мужчины до 55 лет и женщины до 65 лет), лиц младше 60 лет хотя бы и с одним, но резко выраженным ФР, а также мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет, имеющих хотя бы 2 ФРССЗ (особенно при наличии ожирения и/или АГ). Тест показан, если требуется дополнительная информация о наличии субклинического атеросклероза или величине сердечно-сосудистого риска.

Оценка ТИМ и субклинического атеросклероза проводится в В-режиме при параллельной записи кривой ЭКГ с помощью специального приложения программы Q-LAB (Philips). Измерение толщины КИМ проводилось по задней стенке общей сонной артерии (ОСА). Структурная характеристика КИМ включала анализ эхогенности и оценку сохранности дифференцировки на слои. За условный эталон при определении эхогенности интимы принималась эхогенность окружающих сосуд тканей, медики – эхогенность просвета сосуда. Наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) было идентифицировано как увеличение КИМ $>1,3$ мм для ОСА или как локальное увеличение толщины КИМ на 0,5 мм или 50 % от значения близлежащего участка КИМ.

3.3 МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Одно из ведущих звеньев патогенеза заболеваний пародонта – нарушение микроциркуляции крови в его тканях. Система микроциркуляции представляет собой крайне чувствительное звено, в котором происходит постоянное изменение показателей микрогемодинамики [5, 9, 10, 12, 13, 17]. Для объективной регистрации состояния микрососудов требуются достаточно чувствительные методы диагностики – лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) и компьютерная капиллярокопия (КК) [12, 13].

Каждая из этих методик позволяет оценить функциональное состояние микроциркуляции в тканях пародонта с помощью определенных параметров. Комплексная оценка микроциркуляторных нарушений является важным диагностическим критерием в зависимости от степени тяжести патологии.

Лазерная доплеровская флоуметрия

Методика основывается на прохождении через поверхностные ткани монохроматического излучения гелий-неонового лазера с длиной волны 632,8 нм, который отражается от движущихся объектов (эритроциты) и вызывает изменение частоты сигнала (эффект Доплера). Кровоток в десне определяют с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва). При определении интегрального параметра микроциркуляции оценивается концентрация эритроцитов в единице объема ткани (1 мм^2) и величина средней скорости их движения в исследуемом локусе.

При определении кровотока в десне датчик прибора (световод) устанавливали на исследуемом участке десны, записывали доплерограмму в течение 2 мин. На симметричном участке также записывали доплерограмму – в целях сравнения состояния капиллярного кровотока.

При анализе ЛДФ-граммы последовательные значения интегрального параметра микроциркуляции подвергают статистическому анализу и рас-

считывают среднее арифметическое значение уровня микроциркуляции (М) как срединную тенденцию, среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока (δ) – для характеристики временной изменчивости или модуляций микроциркуляции; коэффициент вариации (K_v) – для оценки соотношения между перфузией ткани и величиной ее изменчивости, что зависит от вазомоторной активности микрососудов.

Компьютерная капилляроскопия

Одним из наиболее современных методов диагностики капиллярного кровотока является компьютерная капилляроскопия. Благодаря высокой разрешающей способности оптической системы прибора возможно изучение морфологии капилляров, плотности капиллярных сетей, а также скоростных характеристик микроциркуляции в тканях пародонта (Е.К. Кречина, Ф.Н. Мустафина, 2010). Состояние гемомикроциркуляции тканей пародонта изучают с помощью компьютерного капилляроскопа (КК 4–01 – «ЦАВ», ЗАО центр «Анализ веществ») с 200–400-кратным увеличением и разрешающей способностью 1,0 мкм, оценивая диаметр капилляров, скорость капиллярного кровотока (объемную и линейную), плотность капиллярной сети, которые регистрируются в 3 зонах десны: в маргинальной десне (МД), прикрепленной десне (ПД) и в области переходной складки (ПС).

Компьютерная капилляроскопия позволяет оценить степень микроциркуляторных расстройств в тканях пародонта и корреляцию со степенью тяжести заболевания. По мере прогрессирования воспаления в тканях пародонта происходит снижение количества функционирующих капилляров, нарушается их морфология, сужается просвет микрососудов и замедляется скорость капиллярного кровотока [12, 13, 17].

ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ СОПРЯЖЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА И СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Учитывая значимость вопроса взаимосвязи и взаимовлияния местных патологических нарушений и состояния здоровья организма в целом, нами и была предпринята попытка определить: *влияет ли воспаление в пародонте на состояние эндотелия микрососудов* – с тем чтобы затем перейти к изучению следующего вопроса: *влияет ли данный вид патологии на состояние эндотелия магистральных сосудов*.

У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) различных степеней тяжести и у пациентов с интактным пародонтом был изучен сопряженный риск прогрессирования воспалительного поражения пародонта, развития системной воспалительной реакции и сердечно-сосудистых заболеваний. Высокий риск возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов со средней и тяжелой степенью ХГП встречается соответственно в 8,8 % и 13,3 %. Дополнительным патогенетическим звеном, усиливающим связь между выраженностью воспалительных изменений пародонта и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, является системная воспалительная реакция с повышением hs-CRP в крови и IL-6. Изменения липидного спектра крови со снижением аполипопротеина A1 одновременно сопряжены и с прогрессированием ХГП и с развитием ССЗ.

Чувствительными маркерами системной воспалительной реакции в острой фазе являются hs-CRP и провоспалительный цитокин IL-6. При воспалении также повышается содержание фибриногена в крови. Указанные маркеры позволяют охарактеризовать выраженность системного воспаления. Верхней границей нормы для hs-CRP в крови является уровень 5 мг/л, для IL-6 – 10 пг/мл, для фибриногена – 4 г/л. Результаты исследования этих маркеров в подгруппах пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Общие маркеры воспаления у пациентов с ХГП различных степеней тяжести и у пациентов с интактным пародонтом

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

Примечание: оценка достоверности между группами проводилась путем дисперсионного анализа по критерию Фишера F

С повышением тяжести воспалительного поражения пародонта в крови последовательно повышается hs-CRP. По сравнению с контрольной группой при легкой, средней и тяжелой степенях тяжести 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. Различие изучаемого показателя между группами было достоверным. Аналогичная ситуация прослеживалась и для IL-6. Превышение верхней границы нормы было отмечено для содержания IL-6 у пациентов уже с легкой степенью тяжести хронического пародонтита ($11,0 \pm 3,38$ пг/мл). Множественное различие изучаемых маркеров между группами было статистически значимым. При попарном сравнении относительно аналогичного показателя в контрольной группе установлено достоверное возрастание уровня IL-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 степенях пародонтита фибриноген крови достоверно повышен не был. Имелась лишь тенденция к его повышению.

Таким образом, установлено, что у пациентов с ХГП различных степеней тяжести маркеры системного воспаления повышаются. Причем выраженность системной воспалительной реакции последовательно повышалась соответственно тяжести воспалительного поражения пародонта.

У пациентов с ХГП различных степеней тяжести и с отсутствием стоматологических воспалительных заболеваний были проанализированы факторы риска, наличие которых способствовало развитию ССЗ и утяжелению течения патологии пародонта.

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. Как известно, атеросклеротическая бляшка теряет свою стабильность из-за нарушения целостности фиброзной покрышки под действием активированных макрофагов с обнажением детрита липидной сердцевины и присоединением тромбоза [25, 30, 31, 39]. При риске заболеваний, связанных с атеротромботическими событиями, hs-CRP может выполнять роль маркера воспаления, а следовательно, и фактора сердечно-сосудистого риска. Кроме того, hs-CRP и сам может участвовать в патогенезе атеросклероза. Так, hs-CRP способен специфически связываться с ЛПНП, модифицированными ЛПНП, поврежденными и слущенными клетками эндотелия, связанный hs-CRP способен активировать комплемент [73]. Более того, hs-CRP обнаруживается в атероме, бляшках и в местах повреждений при острых коронарных событиях. В 2005 г. 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. По решению Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА) hs-CRP рекомендуется включить в план скринингового обследования пациентов с умеренным риском сердечно-сосудистой патологии [15, 16, 62, 73]. В течение многих лет диагностическое значение hs-CRP

соотносили с показателями, превышающими 5 мг/л, констатируя отсутствие системного воспалительного ответа при концентрации hs-CRP менее 5 мг/л. Точное определение концентрации hs-CRP в широкой клинической практике не считали клинически значимым. Иммуобилизация антител к hs-CRP на частицах латекса увеличила чувствительность определения белка примерно в 10 раз. Нижняя граница области определения hs-CRP при использовании высокочувствительной (hs – high sensitive) иммунотурбидиметрии с латексным усилением составляет примерно 0,5 мг/л. В результате в лаборатории были внедрены наборы, позволяющие определять концентрации hs-CRP, которые раньше считались «нормальными», «следовыми» или просто «фоновыми». Сейчас такие концентрации называют базовыми. При интерпретации результатов определения hs-CRP следует придерживаться следующих рекомендаций: при hs-CRP < 1 мг/л – риск атерогенеза низкий; при hs-CRP 1–3 мг/л – риск средний, а при hs-CRP > 3 мг/л – риск высокий [73].

В клинической практике сведения о диагностической значимости базовых величин hs-CRP у пациентов с ХГП в сопряжении с сердечно-сосудистым риском малочисленны, что обеспечивает актуальность проведения исследований в этом направлении. Высокочувствительные методики определения hs-CRP позволяют выявлять риск развития инфаркта миокарда даже у лиц с низким и умеренным уровнем липидов. Важным является то, что повышенный уровень hs-CRP в плазме позволяет прогнозировать риск развития инфаркта миокарда и тромбоэмболического инсульта даже у практически здоровых лиц [24, 26, 34, 35, 73, 77], что в определенной степени свидетельствует в пользу гипотезы о важной роли хронического воспаления в патогенезе атеротромбоза.

Для уточнения диагностической значимости концентрации hs-CRP в крови при определении риска сердечно-сосудистых заболеваний мы использовали ROC-анализ. Среди контингента пациентов с 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.

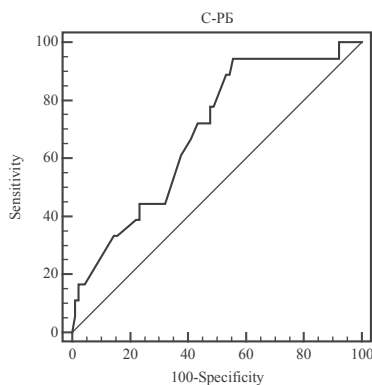


Рис. 1. ROC-кривая уровня hs-CRP для выявления среди пациентов с ХП риска утяжеления патологии и развития ССЗ

Дифференциальной точкой разделения hs-CRP в крови или точкой «cut-off» была 3,4 мг/л. При превышении этого уровня у пациентов с 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 ($AUC=0,690\pm0,064$) со статистической значимостью $p=0,0029$ ($z=2,98$), что подтверждало прогностическую значимость теста для оценки риска.

Показатели липидного спектра крови у пациентов с ХГП различной степени тяжести представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели липидного спектра крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различных степеней тяжести и с интактным пародонтом

Показатели	Степени тяжести пародонтита			Контрольная группа n=20	p
	легкая n=25	средняя n=34	тяжелая n=30		
ОХ, ммоль/л	5,4 \pm 0,17	5,8 \pm 0,18	5,8 \pm 0,16	5,3 \pm 0,2	0,092
ХС ЛНП, ммоль/л	3,7 \pm 0,17	4,1 \pm 0,17	4,0 \pm 0,15	3,6 \pm 0,2	0,077
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 \pm 0,06	1,1 \pm 0,06	1,3 \pm 0,06	1,3 \pm 0,06	0,173
ТГ, ммоль/л	0,9 \pm 0,12	1,1 \pm 0,11	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,36	0,576
ЛП а, мг/дл	18,0 \pm 5,9	33,0 \pm 7,98	29,5 \pm 9,26	20,1 \pm 6,78	0,509
АПО ЛП А1, мг/дл	182,1 \pm 6,05	166,0 \pm 5,33	188,1 \pm 5,45	185,2 \pm 5,83	0,018
АПО В, мг/дл	97,3 \pm 4,85	106,0 \pm 4,36	106,3 \pm 4,37	91,0 \pm 5,19	0,083

Примечание: оценка достоверности между группами проводилась путем дисперсионного анализа по критерию Фишера F

Сравнение показателей липидного спектра крови в четырех группах путем дисперсионного анализа выявило различие ($p=0,018$) относительно содержания в крови белковой фракции аполипопротеинов А1 (АПО ЛП А1). АПО ЛП А1 является основным белком ЛПВП, участвует в транспортировке триглицеридов и обратном транспорте холестерина с периферии, включая стенки сосудов, в печень. Пониженные уровни АПО ЛП А1 наблюдаются у пациентов с атеросклеротическими изменениями, при дислипидопроteinемии, циррозе печени. Пониженный уровень АПО ЛП А1 в крови признан маркером атеросклероза.

Проведенный ROC-анализ позволил выявить, 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 с 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 ($AUC=0,794\pm0,04$) 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 с ХГП были сопряжены с тяжестью заболе-

вания, был проведен множественный регрессионный анализ взаимосвязи. По результатам множественного регрессионного анализа было получено следующее математическое выражение:

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

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.

β -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 ($p<0,001$).

ранг группы = $-0,0068 - 0,0058 \cdot x + 0,6747 \cdot y + 1,7629 \cdot 10^{-5} \cdot x^2 + 0,0002 \cdot x \cdot y - 0,0374 \cdot y^2$

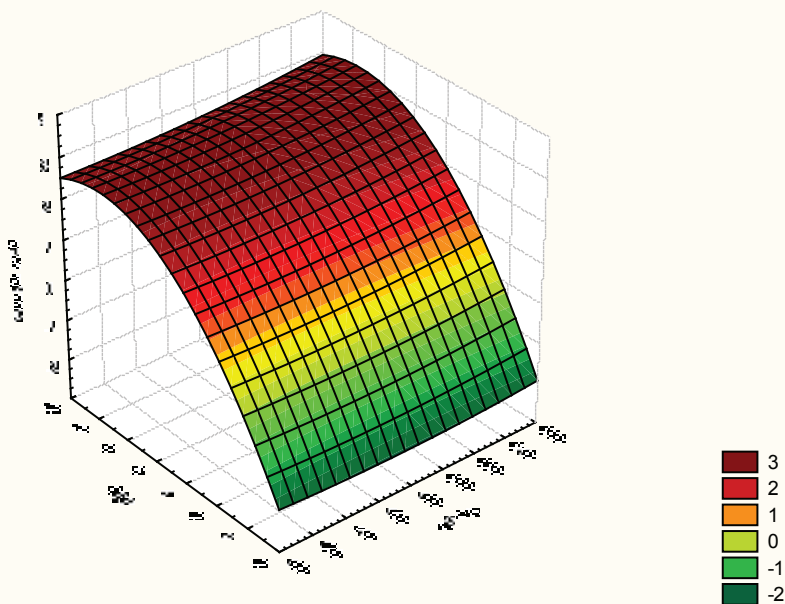


Рис. 2. Трехмерная зависимость между тяжестью хронического пародонтита и повышением уровня hs-CRP, снижением АПО ЛП А1 в крови. По оси X представлены величины АПО ЛП А1 в мг/дл, по оси y – концентрация hs-CRP в мг/л в крови, по оси Z – ранг болезни.

Трехмерная зависимость между рангом болезни и hs-CRP, АПО ЛП А1 является следующей: с повышением уровня hs-CRP в крови и снижением АПО ЛП А1 тяжесть патологии пародонта усугублялась. Следовательно, ХГП, атеротромбоз сосудов и системное воспаление – это три сопряженных процесса, патогенетически взаимосвязанных между собой.

Сопряженное течение соматической и стоматологической патологии требует от стоматологов и кардиологов совместных усилий по модификации общих факторов риска.

ГЛАВА V. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ

Согласно гипотезе хронического повреждения эндотелия, уже начальные изменения в структуре гликокаликсового слоя сосудов приводят к целому каскаду нарушений: усиленной адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою и высвобождению из тромбоцитов и моноцитов факторов роста. В свою очередь, это вызывает миграцию гладко-мышечных клеток из медиа в интиму, где они размножаются, синтезируют белки соединительной ткани и протеогликаны и образуют фиброзные бляшки. Одним из самых ранних изменений в патогенезе данной патологии является микроваскулярная дисфункция, первые проявления которой проявляются нарушением интактности слоя эндотелиального гликокаликса (ЭГК) на внутренней стенке сосудов. Гликокаликс здесь представлен в виде гелеобразной сетки, которая состоит из протеогликанов, гликозаминогликанов и белков плазмы. Данное образование является важным биологическим *барьером* между протекающей кровью и самой стенкой сосуда и в то же время чрезвычайно *многофункциональным физиологическим* образованием [18, 71, 74, 76].

Сам ЭГК продуцируется эндотелиоцитами и выполняет целый ряд функций:

- барьерную (между непосредственно кровью и стенками сосудов);
- противовоспалительную и антитромботическую;
- регулирование скорости тока крови (перекрывая различные гликопротеиновые рецепторы);
- препятствует бесконтрольной адгезии лейкоцитов.

Рабочая группа Европейской федерации пародонтологии и Американской академии пародонтологии (EFP/AAP) в 2013 г. опубликовала результаты анализа более 500 статей по изучению взаимосвязи заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии. Был сделан вывод, что «заболевания пародонта связаны с атеросклерозом, независимо от соматической патологии, однако требуются дальнейшие исследования по изучению взаимодействия и оценка воздействия лечения пародонтита на предотвращение атеросклероза сосудов» [62].

Мы провели изучение влияния хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени (ХГПТС) на функциональное состояние эндотелия магистральных сосудов у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальной артерии (БЦА) при разных видах лечебных вмешательств на пародонте. Также проведена оценка характера влияния пародонтита на гликокаликсовый слой эндотелия сосудов на примере микрососудов подъязычной области.

Проведено клинико-функциональное и рентгенологическое обследование пациентов с ХГПТС, у которых в качестве коморбидной патологии

отмечался атеросклероз брахиоцефальной артерии (БЦА). В работу были включены как пациенты с уже поставленным диагнозом – атеросклероз БЦА, – так и с субклинической формой атеросклероза.

Пациенты были разделены на 2 группы:

Пациентам 1-й группы проводили только местное противовоспалительное лечение (МПВТ) – в связи с их отказом от лоскутных операций. МПВТ включало в себя проведение профессиональной гигиены полости рта, медикаментозную обработку пародонтальных карманов (ПК) 0,1%-ным р-ром Хлоргексидина, с последующим наложением пародонтальных повязок – до полного устранения воспаления.

Пациентам 2-й группы проводили МПВТ на предоперационном этапе, а затем – лоскутные операции с применением мембранной техники.

Состояние пародонта оценивали по данным клинико-рентгенологического и функционального (капилляроскопия и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)) обследования. Для клинической оценки применяли индекс гигиены – Silness-Loe и индекс кровоточивости – Muhlemann.

При помощи темнопольной микроскопии (на аппарате GlycoCheck RI, Нидерланды) интактность гликокаликсового слоя эндотелия сосудов (капилляров подъязычной области) определяли по 2 параметрам:

- толщине проницаемого слоя гликокаликса (perfused boundary region – PBR) – мкм;

- RBC filling определяли на основании уменьшения количества эритроцитов, протекающих в просвете сосуда за счет перфузии их определенного количества сквозь стенку сосуда – %.

Все данные рассчитаны с помощью аппарата GlycoCheck RI (Нидерланды). Результаты оценивали до, сразу после лечения и через 6 мес. после лечения.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования оценивали изменение тонуса брахиоцефальных артерий (БЦА) до и после кратковременной ишемии конечности.

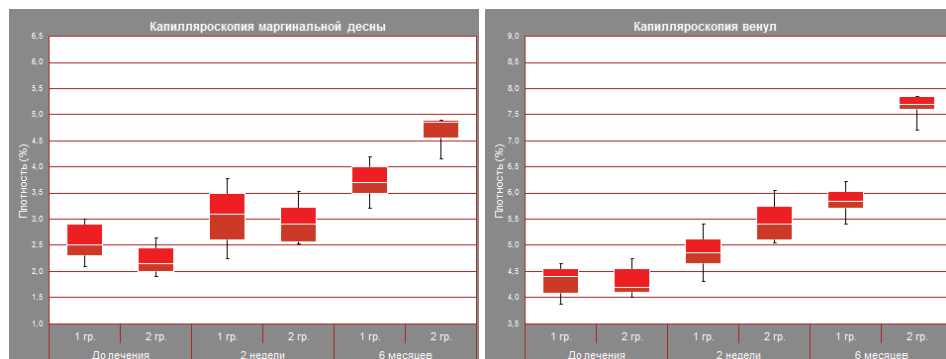
По данным дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием экстракраниального отдела БЦА оценивали изменение просвета сосудов в области атеросклеротической бляшки в разные сроки: до, сразу после лечения и через 6 мес.

Результаты исследования

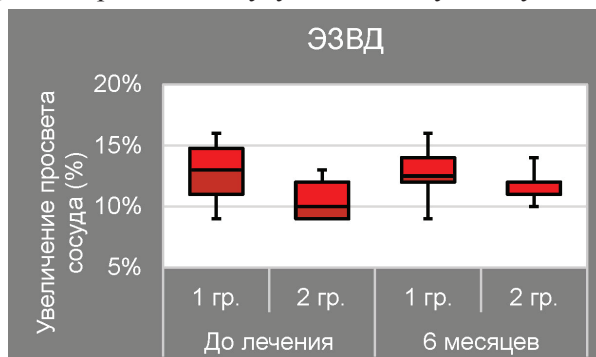
В 1-й группе пациентов через 2 недели после лечения состояние эндотелия плечевой артерии не изменилось. Что касается сосудистой сети пародонта, то в этот же срок, по данным компьютерной капилляроскопии, усилилась скорость кровотока, уменьшился межтканевой отек и венозный застой. Через 6 мес. результаты компьютерной капилляроскопии демонстрировали дальнейшее улучшение состояния микрососудов: увеличилась плотность капилляров 1,49 раза в области маргинальной десны и в 1,48 раза – в области переходной складки. Диаметр венул увеличился в среднем на 38 %. Было очевидным снижение межтканевого отека и нормализация размеров

венул и расположения и формы капилляров за счет снижения венозного застоя. Не было выявлено значимого уменьшения толщины проникаемого гликокаликса ни сразу после лечения, ни через 6 мес. после лечения.

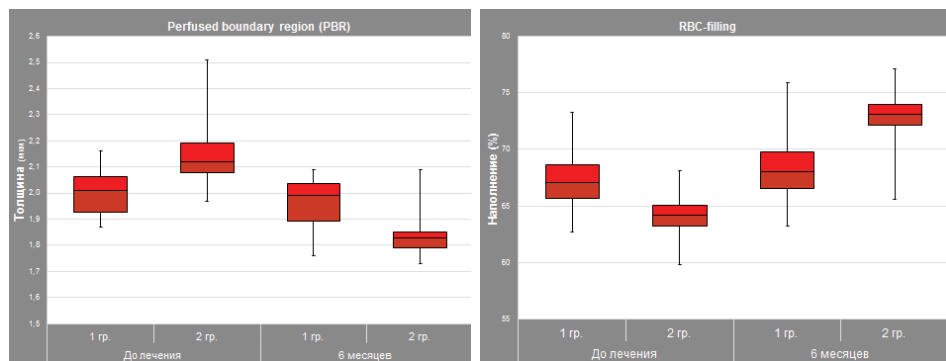
Во 2-й группе пациентов в 1-й срок также не было выявлено изменений в состоянии эндотелия плечевой артерии. Через 6 мес. после лечения выявлено незначительное улучшение тонуса сосуда (в среднем на 1 %). Через 6 месяцев после окончания комплексного лечения у пациентов практически не наблюдалось изменение просвета сосудов в области сформированной атеросклеротической бляшки. Во 2-й группе пациентов сразу после лечения улучшилось состояние микроциркуляции в тканях пародонта. Капилляроскопически это проявлялось уменьшением межтканевого отека и венозного застоя в тканях пародонта. Через 6 мес. после лечения компьютерная капилляроскопия показала значительное уменьшение извитости микрососудов, нормализацию формы капиллярных петель. Данные выявили увеличение плотности капилляров в 2,2 раза в области маргинальной десны и в 2,3 раза – в области переходной складки. Диаметр венул увеличился в среднем на 86 %.



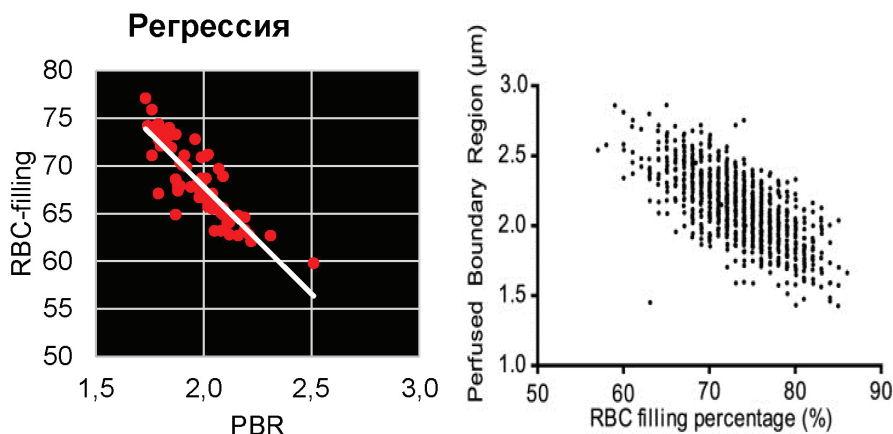
Изучение состояния эндотелия БЦА у пациентов 2-й группы сразу после лечения не показало изменений. Через 6 мес. после лечения ультразвуковое дуплексное сканирование выявило улучшение функционального состояния эндотелия БЦА, что проявилось в улучшении тонуса сосуда в среднем на 1 %.



Результаты обследования через 6 мес. после лечения выявили уменьшение толщины поврежденного гликокаликса (PBR) в пределах 0,30 мкм, то есть в среднем на 22 % (1,45 мкм до лечения, 1,73 мкм – после, при норме – 1,82 мкм), за счет чего увеличился объем тока эритроцитов (RBC filling) на 7–10 % (69 % до лечения, 76 % после лечения).



Полученные нами результаты подтвердили представленные кардиологами в зарубежной литературе данные, обратную зависимость между параметрами PBR и RBC-filling.



Данные, полученные при помощи темнопольной микроскопии через 6 месяцев после хирургического устранения воспаления в пародонте, показали постепенное восстановление эндотелиального гликокаликса (ЭГК). Толщина проницаемого ЭГК уменьшалась, что приводило к восстановлению барьерной функции эндотелия сосудов.

В свою очередь, восстановление ЭГК предупреждает адгезию и активацию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию сосуда и развитие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний.

Полученное через 6 мес. после комплексного лечения пародонтита улучшение функционального состояния брахиоцефальных артерий оказалось

статистически недостоверным. Однако более надежные результаты возможны по мере увеличения сроков и количества наблюдений.

Дальнейшее изучение данного вопроса может помочь в прогнозировании развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с пародонтитом.

Изменение просвета сосудов в области атеросклеротической бляшки не наблюдалось. Это указывает на отсутствие улучшения функционального состояния сосудистой стенки, которое могло бы компенсировано привести к увеличению просвета сосуда и в результате обеспечить полноценный кровоток в сосуде. Этот вопрос также требует дальнейшего изучения.

С учетом распространенности воспалительных поражений пародонта (до 95 % по данным ВОЗ) можно говорить о высокой значимости их своевременного и эффективного лечения, а особенно профилактики – в аспекте предупреждения или улучшения состояния сердечно-сосудистой системы среди населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные процессы в полости рта и тканях пародонта чаще носят хронический характер и могут бессимптомно развиваться в течение многих лет при отсутствии надлежащего лечения. В свою очередь, местный хронический воспалительный процесс способствует индигированию или усилению выявленных ранее заболеваний, таких как атеросклероз и ИБС. Профилактика общих заболеваний, а также их осложнений состоит в ликвидации очагов одонтогенной инфекции в организме, соблюдения асептики и антисептики при всех диагностических и лечебных манипуляциях.

Проведенные нами исследования взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний показали, что с повышением тяжести хронического генерализованного пародонтита повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE. У пациентов по мере утяжеления патологии пародонта наблюдается усугубление атерогенных нарушений липидного спектра крови, развитие изменений толерантности к углеводам. Выраженная степень тяжести патологии пародонта сопряжена с повышением жесткости сосудистой стенки, повышением СРПВ, развитием эндотелиальной сосудистой дисфункции с уменьшением амплитуды ЭЗВД, сужением просвета сонных артерий ввиду атеросклеротических изменений, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий. В связи с вышесказанным, дальнейшее проведение начатых нами исследований представляется и необходимым, и перспективным.

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 имеет не только местные благоприятные последствия, но и направлено на снижение кардиоваскулярного риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бойцов С.А.* Структура факторов риска, поражений органов – мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах / С.А. Бойцов // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 19–24.
2. *Буланников А.С.* Заболевания пародонта. Клиника, диагностика и лечение // Медицинская помощь. – 2005. – № 4. – С. 21–24.
3. *Власова Э.Е. и др.* Антитела против *Chlamydia pneumoniae* в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца и риск развития осложненного поражения коронарных артерий // Кардиология. – 2006. – № 1. – С. 8–13.
4. *Грудянов А.И.* Обследование лиц с заболеваниями пародонта // Пародонтология. – 1998. – № 3. – С. 8–12.
5. *Грудянов А.И., Зорина О.А.* Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 112 с.
6. *Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В.* Заболевания пародонта. – М.: Здоровье, 2000. – 464 с.
7. *Деньга О.В.* Клинико-лабораторная оценка эффективности комплекса адаптогенов и физических факторов на биохимические параметры ротовой полости у больных хроническим катаральным гингивитом / О.В. Деньга, Д.Д. Жук, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2004. – № 4. – С. 3–8.
8. *Загнат В.Ф.* Изучение связи признаков воспаления пародонта с изменениями микробного содержимого пародонтального кармана по данным микроскопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / В.Ф. Загнат ; НПО соматология». – М., 1992. – 23 с.
9. *Иващенко Ю.Ю.* Оценка клинико-лабораторных показателей у больных с патологией зубочелюстной системы на фоне ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.46, 14.00.21 // Саратов, мед. ун-т. – Саратов, 2006. – 26 с.
10. *Кирсанов А.И.* Механизмы взаимосвязи патологии внутренних органов и пародонта / А.И. Кирсанов, И.А. Горбачева // Пародонтология. – 1999. – № 1. – С. 35–36.
11. *Косенко К.Н. и соавт.* Микробные ассоциации пародонтального кармана у больных генерализованным пародонтитом // Вісник стоматології. – 2000. – №3. – С. 10–13.
12. *Кречина Е.К., Козлов В.И., Маслова В.В.* // Микроциркуляция в тканях десны пародонта: руководство / М.: Гэотар Медиа, 2007. – 75 с.
13. *Кречина Е.К., Рахимова Э.Н.* Оценка нарушений гемодинамики тканевого кровотока в тканях десны в норме и при заболеваниях пародонта по данным ультразвуковой доплерографии // Стоматология. – 2005. – Т. 84, № 5. – С. 24–27.
14. *Лебеденко И.Ю., Ибрагимов Т.И., Ряховский А.Н.* Функциональные и аппаратные методы исследования в ортопедической стоматологии // М.: МИА, 2003. – С. 68.
15. *Леонтьев В.К.* Профилактика стоматологических заболеваний / В.К. Леонтьев, Г.Н. Пахомов. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
16. *Лепилин А.В., Булкин В.А., Ерокина Н.Е. [и др.].* Комплексное лечение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: учебно-методическое пособие // Саратов, 2003. – 80 с.
17. *Логинова Н.К., Кречина Е.К., Ермольев С.Н. и др.* Функциональная диагностика в стоматологии: теория и практика. Под ред. Н.К. Логиновой / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 120 с.

18. Максименко А.В., Турашев А.Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии: Атеросклероз и дислипидемии. Журнал Атеросклероз и Дислипидемии, 2011. – 4–17 с.

19. Макушева Н.В. Клиническое и диагностическое значение оценки стоматологического статуса у пациентов с атеросклеротическими поражениями сонных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2011. – 23 с.

20. Морозова О.А. и др. Индикация микрофлоры человека в норме и патологии с помощью лазерной флюоресценции // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2001. – № 3. – С. 57–60.

21. Николаев А.И. Практическая терапевтическая стоматология / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. – М.: Медпресс-информ, 2003. – 506 с.

22. Орехова Л.Ю., Гудкова А.Я., Бармашева А.А. Влияние хронической сердечной недостаточности на состояние микроциркуляции в полости рта и основные показатели стоматологического здоровья // Пародонтология. – 2010. – № 2. – С. 70–70.

23. Орехова Л.Ю., Попов Д.А., Горбачева И., Сычева Ю., Кузнецов Е.И. Особенности дифференциальной диагностики ИБС, стенокардии в практике врача-стоматолога // Пародонтология. – 2009. – № 4. – С. 22–25.

24. Папананов П.Н. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества. Лечащий врач. – 2013. – № 7. – С. 17.

25. Петренко Ю. Откуда берется атеросклероз. Наука и жизнь. – 2000. – № 10. – С. 92–95.

26. Полторак Н.А. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т. – М., 2007. – 36 с.

27. Сафаров Т.Х. Патогенетические аспекты и особенности терапии заболеваний пародонта у больных с хронической патологией желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Сафаров. – М., 1986. – 35 с.

28. Федорович А.А. Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции. Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 21.

29. Фоменко Е.В. Применение бактериальных препаратов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Фоменко Е.В.; ЦНИИС и ЧЛХ. – М., 2004. – 23 с.

30. Царев В.Н., Бокерия Л.А., Саркисян М.А., Муратов Р.М., Шамсиев Г.А., Акиншина А.О. Результаты бактериологического исследования у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце // Медицина критических состояний. – 2009. – № 4. – С. 15–20.

31. Юдина Н.А., Веялкина Н.Н., Шерстюк Г.В., Юрага Т.М. Экспериментальное обоснование влияния хронического воспалительного процесса в ротовой полости на развитие ишемической болезни // Медицина. – 2008. – № 4. – С. 78–81.

32. Accarini R. Periodontal disease as a potential risk factor for acute coronary syndromes / R. Accarini, M.F. de Godoy // Arq. Brasil. Cardiol. – 2006. – Vol. 87, № 5. – P. 592–6.

33. Bascones-Martinez P., Matesanz-Perez M., Escribano-Bermejo M.A., Gonzalez-Moles J., Bascones-Ilundain J.H., Meurman A. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature / // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2011. – Jan 3. – P. 18–24.

34. Birkedal Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction / H. Birkedal Hansen // J. Periodont. Res. – 1993. – Vol. 28. – P. 500–510.

35. Blake G.J., Ridker P.M. // Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. – J Intern Med. 2002 Oct; 252(4):283–94. Review.

36. *Buhlin K.* et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24, № 23. – P. 2099–2107.
37. *Buhlin K.* et al. Oral health and cardiovascular disease in Sweden // *J. Clin. periodontol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 254–259.
38. *Carlsson J.* Microbiology of plaque-associated periodontal disease / *J. Carlsson* // *Textbook of clinical periodontology* / ed. *J. Lindhe*. – 2-nd ed. – Copenhagen Munksgaard, 1989. – P. 129–152.
39. *Choi J.L.* et al. Establishment of *Porphyromonas gingivalis* heart-shock-protein specific T-cell line from atherosclerosis patients // *J. Dent. Res.* – Vol. 81. – P. 344–348.
40. *Choi J.L.* et al. Identification of T-cell epitopes of *Porphyromonas gingivalis* heat-shock protein 60 in periodontitis // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2004. Vol. 19. – P. 1–5.
41. *Corea F.* Predisposition to carotid atherosclerosis in ICARAS dental substudy / *F. Corea, J. Kwan, M.A. Abbas* // *Stroke*. – 2006. – Vol. 38, № 1. – P. 12.
42. *Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J.* (Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115: 1285–1295.
43. *DeStefano F.* Dental disease and risk factor coronary heart disease / *F. DeStefano, R.F. Anda, H.S. Kahn* // *BMJ*. – 1993. – Vol. 306. – P. 688–691.
44. *Desvarieux M.* et al. Микрофлора периодонта и толщина интим-медиального отдела стенки сонной артерии: исследование эпидемиологии сосудистых заболеваний и инфекционных процессов в ротовой полости (INVEST) // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 5. – P. 576–582.
45. *Desvarieux M.* Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST) / *M. Desvarieux, R.T. Demmer, D.R. Jacobs Jr, T. Rundek, B. Boden-Albala, R.L. Sacco, P.N. Papapanou* // *J Hypertens.* – 2010. – Jul. 28(7). – P. 1413–21.
46. *Dietrich T., Sharma P., Walter C., Weston P., Beck J.* The epidemiological evidence behind the association between periodontal disease and incident cardiovascular disease. *Journal Clinical Periodontology*. 2013; 40.
47. *Grossi S.G.* et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss // *J. Periodontol.* – 1994. – Vol. 65. – P. 260–267.
48. *Grossi S.G.* et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss // *J. Periodontol.* – 1995. – Vol. 66. – P. 23–29.
49. *Hayes C.* Quality assessment and meta-analysis of systemic tetracycline use in chronic adult periodontitis / *C. Hayes, A. Antczak Bouckoms, E. Burdick* // *J. Clin. Periodontol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 164–168.
50. *Haraszthy V.I.* et al. Идентификация возбудителей заболеваний периодонта в атеросклеротических бляшках // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol. 71, № 10. – P. 1554–1560.
51. *Henry C.A., Judy M., Dyer B., Wagner M., Matthews J.L.* Sensitivity of *Porphyromonas* and *Prevotella* species in liquid media to argon laser // *J. Photochem. Photobiol.* – 1995 – 61(4). – P. 410–413.
52. *Herzberg M.C.* Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases / *M.C. Herzberg, M.W. Meyer* // *Ann. Periodontol.* – 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 151–160.
53. *Holvoet P.* Malondialdehyde-modified LDL as a marker of acute coronary syndromes / *P. Holvoet, D. Collen, F. van de Werf* // *JAMA*. – 1999. – Vol. 281. – P. 1721–1726.
54. *Hujoel P.P.* Assessment of relationships between site-specific variables / *P.P. lujoe, W.J. Loesche, T.A. DeRouen* // *J. Periodontol.* – 1990. – Vol. 61. – P. 368–372.
55. *Jin L.J.* Являются ли заболевания периодонта факторами риска, инициирующими развитие определенных системных заболеваний – Что важно знать практи-

кующему врачу? / L.J. Jin, G.K. Chiu, E.F. Corbet // Hong Kong Med. J. – 2003. – Vol. 9, № 1. – P. 31–37.

56. *Joshi K.J.* et al. Periodontal Disease and Biomarkers Related to cardiovascular Disease // J. Dent. Res. – 2004. – Vol. 83, № 2. – P. 151–155.

57. *Kats J.* et al. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular diseases and severe periodontal disease // J. Clin. Periodontol. – 2001. – № 9. – P. 865–868.

58. *Kitchens R.L.* et al. Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins // J. Lipid. Res. – 2003. – Vol. 44. – P. 2339–2348.

59. *Lavelle C.* Is Periodontal Disease a Risk Factor for Coronary Artery Disease (CAD)? // J. Can. Dent. Assoc. – 2002. – Vol. 68, № 3. – P. 176–180.

60. *Loesche W.J.* Periodontal disease: link to cardiovascular disease / W.J. Loesche // Compend. Contin. Educ. Dent. – 2000. – Vol. 21. – P. 463–482.

61. *Loesche W.J.* The diagnosis and treatment of anaerobic periodontal infections // Infect. Med. – 1998. – Vol. 15, № 11. – P. 788–790, 792–797.

62. *Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N., Osinbowale O., Trevisan M., Levison M.E.* et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2012; 125 (20): 2520–2544.

63. *Loos B.G., Craandijk J., Hoek F.J., Wertheim-van Dillen P.M., van der Velden U.* // Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. J Periodontol. – 2000. – Oct.–71(10). – P. 1528–34.

64. *Malthaner S.C., Moore S., Mills M., Saad R., Sabatini R., Takacs V., McMahan A.C., Oates T.W. Jr.* Investigation of the association between angiographically defined coronary artery disease and periodontal disease // J. Periodontol. 2002. – Vol. 73(10). – P. 1169–76.

65. *Mask A.G. Jr.* Medical management of the patient with cardiovascular disease // Periodontol 2000. 2000. – Vol. 23. – P. 136–41.

66. *Mattila K.J.* et al. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 20. – P. 588–592.

67. *Miller W.D.* The human mouth as a focus of infection. Dent Cosmos 1891; 33: 689–713.

68. *Page R.C.* The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease // J. Periodontol. Res. – 1991. – Vol. 26, N. 3. – Pt 2. P. 230–242.

69. *Pussinen P.J.* et al. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 250–1254.

70. *Ravon N.A., Hollender L.G., McDonald V., Persson G.R.* Signs of carotid calcification from dental panoramic radiographs are in agreement with Doppler sonography results // J. Clin. Periodontol. – 2003. – Vol. 30, № 12. – P. 1084–90.

71. *Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., van Zandvoort M.A., oude Egbrink M.G.* The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch 2007. – 454: 345–359.

72. *Simunek P.* et al. Стоматологический статус, образцы оральной микрофлоры у пациентов кардиохирургии // European festival of oral science: program and abstracts. – 2002. – P. 468.

73. *Shah S.H., Newby L.K.* // C-reactive protein: a novel marker of cardiovascular risk. – Cardiol Rev. 2003. – Jul-Aug;11(4) – P. 169–79. Review.

74. Schmidt E.P., Yang Y., Janssen W.J., Gandjeva A., Perez M.J. et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nature Medicine*. 2012; 18: 1217.

75. Socransky S.S., Haffajee A.D. Implications of periodontal microbiology for the treatment of periodontal infections. // *Compend Suppl*. 1994. – 18. – P. 684–5, 688–93.

76. Söder P.O., Söder B., Nowak J., Jogestrand T. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases// *Stroke*. – 2005. – Vol. 36(6). – P. 1195–2000.

77. Spahr A. et al. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal disease (CORODONT) study // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. № 5. – P. 554–559.

78. Starkhammar Johansson C., Richter A., Lundström A., Thorstensson H., Raval N. // Periodontal conditions in patients with coronary heart disease: a case-control study. – *J. Clin. Periodontol*. 2008 – Mar; – 35(3) – P. 199–205.

79. Straka M. Parodontitis и atherosclerosis – существует ли между ними связь? // Новое в стоматологии. – 2001. – № 8. – С. 26–33.

80. Tamaki Y., Nomura Y., Inoue K., Inosita E., Tsurumoto A., Hanada N. Correlation study on oral health and electrocardiogram abnormalities// *J. Oral Sci*. 2004. – Vol. 46(4). – P. 241–6.

81. Taylor G.W. Bi-directional interrelationships between diabetes and periodontal disease an epidemiologic perspective // *Ann. Periodontol*. 2001.-Vol. 6, № 1. – P. 99–112.

82. Tonetti M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials // *J. Clin. Periodontol*. – 2009. – Jule (36). – Suppl. 10. – P. 15–19.

83. Tonetti M.S., Van Dyke T.E Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. // *J. Periodontol*. – 2013; 84 (4 Suppl.). – P. 24–29.

Грудянов А.И., Кречина Е.К.,
Ткачева О.Н., Аврамова Т.В., Хатагов А.Т.

Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта
с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИО РАН) и
распространяется бесплатно

Подписано в печать 15.05.2018.

Формат 70х100/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Уч.-изд. л. 2,71. Усл.-печ. л. 3,30. Заказ № 2329.9. Тираж 300.

Отпечатано в типографии ООО «Принт».
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.