

**Министерство здравоохранения Республики Узбекистан
Самаркандский государственный медицинский университет**

Нурматов Ортик Саттор угли

**РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО
КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ АГРЕССИВНЫМ ПАРОДОНТИТОМ С
КОМОРБИДНОСТЬЮ**

Монография

Самарканд-2025

На правах рукописи

УДК: 616.314.17-008.1: [616.12-008.331.1]- 092-07-08

Составители:

Нурматов О.С. – в.б доцент кафедры стоматологии факультета ФПДО Самаркандского государственного медицинского университета, PhD

Рецензенты:

Кубаев А.С. – Профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии Самаркандского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук

Ризаев Е.А. – Доцент кафедры госпитальной терапевтической стоматологии Ташкентского государственного стоматологического института, доктор медицинских наук

Актуальность исследования. Агрессивный пародонтит — распространенное хроническое воспалительное заболевание, вызванное микробным дисбиозом полости рта. Начало и прогрессирование заболевания могут длиться десятилетиями и зависят от генетических факторов и факторов окружающей среды. Это распространенное заболевание полости рта характеризуется прогрессирующим разрушением твердых и мягких тканей, поддерживающих зуб, включая периодонтальную связку и альвеолярную кость. Невылеченный агрессивный пародонтит неизбежно приводит не только к потере зубов, но и к жевательным нарушениям и отрицательно влияет на качество жизни пациента. Материалы монографии рекомендованы использовать при подготовке и переподготовке специалистов в стоматологии. Приводится теоретический материал общенаучной дисциплины по терапевтической стоматологии.

Монография была обсуждена и утверждена на учёном совете Самаркандского государственного медицинского университета, а также рекомендована к публикации.

" ____ " _____ 2025-год № ____ протокол

Учёный секретарь:

У.Очилов

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений		
ВВЕДЕНИЕ		
Глава I. Обзор литературы		
1.1.	Определение агрессивного пародонтита	
1.2.	Общие патогенетические механизмы развития агрессивного пародонтита и их связь сердечно-сосудистыми заболеваниями.	
1.3.	Возможности лечения агрессивного пародонтита для снижения риска воспаления, связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями.	
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		
2.1.	Характеристика клинического материала	
2.2.	Методы общеклинического исследования	
2.3.	Лабораторные и инструментальные методы исследования	
2.4.	Характеристика местного лечения колхицином	
2.5.	Методы терапии агрессивного пародонтита у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	
2.6.	Методы статистической обработки материалов исследований	
Глава III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		
3.1.	Характеристика осмотренных при оценке распространённости и потребности в лечении заболеваний агрессивного пародонта у пациентов с коморбидностью	
3.2.	Характеристика групп сравнения при изучении патогенетических механизмов развития агрессивного пародонтита у пациентов с коморбидностью	
3.3.	Влияние коморбидного фона на липидный спектр крови у пациентов с агрессивным пародонтитом	
3.4.	Влияние коморбидного фона на иммунные аспекты у пациентов с агрессивным пародонтитом	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		
ВЫВОДЫ		
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		

Список сокращений

- АИЗ – аутоиммунные заболевания
- АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
- БП – болезни пародонта
- СРБ (hsCRP) – С-реактивного белка
- eNOS/NO – эндотелиальной синтазы оксида азота или сам оксид азота
- EFP – Европейская федерация пародонтологии
- ГАП – генерализованный агрессивный пародонтит
- ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ – интерлейкин
- ИМ – инфаркт миокарда
- КМЗ – кардиометаболические заболевания
- ЛАП – локализованный агрессивный пародонтит
- ЛПВП – липопротеин высокой плотности
- ЛПНП – липопротеин низкой плотности
- ЛПС – липополисахариды
- LIP – лигатурный пародонтит
- МПО – миелопероксидаза
- NET – нейтрофильные внеклеточные ловушки
- P.g – *Porphyromonas gingivalis*
- ПИ – пародонтальный индекс
- ПР – психические расстройства
- PMN – полиморфноядерные нейтрофилы
- РА – ревматоидный артрит
- РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
- SBI – индекс кровоточивости десневой борозды
- СД – сахарный диабет
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- СЛ – семейная средиземноморская лихорадка

СН – сердечная недостаточность

СШ – синдром Шегрена

ЗПА – заболевание периферических артерий

A.a – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Введение.

Актуальность. Агрессивный пародонтит — распространенное хроническое воспалительное заболевание, вызванное микробным дисбиозом полости рта. Начало и прогрессирование заболевания могут длиться десятилетиями и зависят от генетических факторов и факторов окружающей среды. Это распространенное заболевание полости рта характеризуется прогрессирующим разрушением твердых и мягких тканей, поддерживающих зуб, включая периодонтальную связку и альвеолярную кость. Невылеченный агрессивный пародонтит неизбежно приводит не только к потере зубов, но и к жевательным нарушениям и отрицательно влияет на качество жизни пациента (Graziani F, Music L et al. 2019).



Как и все заболевания сердца, такие как артериальная гипертония, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, метаболический синдром, агрессивный пародонтит является серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку им страдает более половины населения мира, а у 5-15% населения

мира наблюдается тяжелая форма заболевания, что приводит к увеличению затрат на лечение полости рта как самих больных, так и здравоохранения в целом (Kassebaum N., Bernabé E. et al. 2014 г.). Доказательства связи агрессивного пародонтита с системными заболеваниями ранее были сосредоточены на выводах о том, что пародонтальные бактерии и их эндотоксины физически распространяются через кровообращение (Konkel J.E., O'Boyle C. et al. 2019 г.). Однако агрессивный пародонтит также вызывает системное воспаление, на что указывает повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ и IL-6 в сыворотке пациентов (Sanz M, Marco del Castillo A et al. 2020 г.). В результате хронического воспаления пародонта, эндотоксемии, бактериемии и системного воспаления в совокупности возникают многочисленные системные заболевания, включая атеросклероз и все его проявления.

Последние данные свидетельствуют о том, что пародонтит связан с более высоким кровяным давлением и дисфункцией эндотелия (Hubberten M, Vochenek G. 2019).

Недавние исследования подтвердили, что лечение агрессивного пародонтита может быть новым немедикаментозным подходом к лечению гипертонии. В основе этого улучшения сосудистой функции может лежать влияние лечения агрессивного пародонтита на улучшение функции эндотелия по оценке FMD. Возможным механизмом, с помощью которого местное лечение пародонта улучшает функцию эндотелия у пациентов с агрессивным пародонтитом, является активация эндотелиальной синтазы оксида азота или сам оксид азота (eNOS/NO). Оксид азота в основном продуцируется eNOS в эндотелиальных клетках и индуцирует расслабление гладкомышечных клеток. Между тем, IL-6 , $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ и СРБ напрямую снижали eNOS как на уровне РНК, так и на уровне белка в эндотелиальных клетках человека. В результате биодоступность NO в сыворотке снижается, что приводит к эндотелиальной дисфункции, а агрессивный пародонтит ассоциируется с этим суррогатным маркером сердечно-сосудистых

заболеваний. Гепатоциты являются основным продуцентом СРБ, запускаемым стимуляцией IL-6 и IL-1 β , в то время как TNF α также повышает продукцию СРБ в клетках гладкой мускулатуры коронарных артерий человека.

Есть немногочисленные исследования, которые выявили прогрессивное снижение уровня СРБ до 6 месяцев у пациентов с агрессивным пародонтитом после эффективного лечения. Это также было связано со снижением уровня сывороточного IL-6, TNF α , и IL-1 β у пациентов с агрессивным пародонтитом по сравнению с СРБ, IL-6, TNF α и IL-1 β после лечения пародонтита могут восстанавливать активность eNOS и биодоступность NO, что приводит к улучшению эндотелиальной дисфункции исходным уровнем. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня СРБ, IL-6, TNF α и IL-1 β после лечения пародонтита могут восстанавливать активность eNOS и биодоступность NO, что приводит к улучшению эндотелиальной дисфункции.

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Ежегодная летальность составляет около 30% от всех случаев смерти, из них более 7 миллионов человек умирают вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), что составляет 12,8% (World Health Organization. Preventing chronic disease: A vital investment //http:// www.who.int/chp/chronic_disease_report/).

В настоящее время среди причин смертности в Узбекистане, ИБС удерживает лидирующее место и составляет по итогам 2019 года 63%. По высказыванию президента Узбекистана Ш.М.Мирзиёева на селекторном совещании в апреле 2022 года, в нашей стране 53% людей с 30 до 70 лет болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХИБС играет ведущую роль, которая приводит к инвалидизации и высокой смертности.

Это обуславливает целесообразность оценки состояния цитокинов на фоне базисной терапии и присоединения к лечению препаратов, обладающих

доказанной противофиброзной активностью, таких как колхицин. Все это способствует дифференцированному подходу к терапии, повышению эффективности лечения, качества жизни пациентов, что в целом имеет немаловажное социально-экономическое значение и предусматривает создание новых способов прогнозирования течения заболевания. В настоящее время после стентирования больной получает планово статины и двойную антиагрегантную терапию. К концу первого года после стентирования остаются на статинах 19% больных, а антиагрегантную терапию ограничивают аспирином.

Современные данные показывают, что с медленно прогрессирующей природой атеросклероза и всеми болезнями сердечно-сосудистой системы лучше всего бороться, обращаясь к 3 основным столпам болезни: контролю дислипидемии, гемостазу и воспалительной реакции.

Внимание к колхицину, последние годы, как к противовоспалительному препарату, не ослабевает не только в лечении подагры, но и в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда и при хронической ишемической болезни сердца. Противовоспалительный эффект колхицина связан с несколькими механизмами, главный из которых – ингибирование инфламмасом. При блокаде инфламмасом снижается запрограммированная гибель клеток и выработка цитокинов. Этим механизмом обладает колхицин, который предотвращает развитие цитокинового шторма. Это было с успехом продемонстрировано при Covid-19, когда колхицин вошел в рекомендации по лечению этой пандемии для предотвращения цитокинового шторма.

В настоящее время колхицин рассматривается в качестве одного из препаратов первой линии в лечении хронической ишемической болезни сердца наряду со статинами и антиагрегантами.

В исследованиях по совершенствованию методов лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта на фоне коморбидной

патологии получен ряд научных результатов, в том числе о значимости любого заболевания в современном обществе, распространенности этого заболевания среди населения. Уровень тяжести и тяжесть последствий определяют экономические потери больного и его семьи или общества в целом (Мухаммадиева А.Р., 2015).

Известно, что у больных артериальной гипертонией роль иммунной системы, в частности, изменения показателей IG -А, IG -М, IG - G оказывают крайне негативное влияние на ткани пародонта (Погодина А.В., 2017), в результате чего эта причина вместе с другими негативными факторами приводит к разрушению зубов и их ранней потере (Волкова Е.В., 2016).

В последние годы спорным вопросом остается влияние пародонтита на сердечно-сосудистую систему, взаимосвязь этих двух заболеваний, а также степень влияния одного заболевания на другое. (Карпенко М.Н., 2014). Каждый из существующих методов этой систематической диагностики направлен на определение структуры или функции тканей пародонта. Следует помнить, что в клинической практике комплексное обследование больных проводится сравнительно редко. (Усманов П.Р., 2021; Рожинская Л.Я., 2013). Таким образом, в современной стоматологии изучение влияния коморбидности на органы полости рта, профилактика осложнений заболеваний остается актуальной проблемой.

Теоретический подход, использованный в исследовательской работе, основан на современности методов, точности проведенных обследований, адекватности количества пациентов, обработке статистических методов исследования, сравнении полученных результатов с данными зарубежных и локальных исследований, сделанные выводы и полученные результаты подтверждены компетентными структурами.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение агрессивного пародонтита

Агрессивный пародонтит обычно поражает системно здоровых людей в возрасте до 30 лет, хотя пациенты могут быть и старше. Агрессивный пародонтит отличается от хронического пародонтита возрастом начала заболевания, быстрой скоростью разрушения тканей, составом поддесневой микрофлоры, изменением иммунного ответа хозяина, семейной агрегацией больных индивидуумов и сильным расовым влиянием.

Black в 1886 году использовал термины фagedенический, или разъедающий, перицементит и хронический гнойный перицементит для описания пациентов, которые страдали от быстрого разрушения альвеолярной кости[10]. Gottlieb в 1923 году описал необычную форму заболевания пародонта, которая поражала некоторые или все постоянные резцы и первые коренные зубы у молодых людей. Основываясь на гистологических наблюдениях за удаленными зубами из пораженных участков, он предположил, что заболевание было вызвано дефектным отложением цемента или цементопатией. Готтлиб в 1928 году применил принципы классической патологии, в которых говорилось, что все неопухольевые заболевания человека могут быть классифицированы как воспалительные или невоспалительные, и использовал термин диффузная атрофия альвеолярной кости[46] для описания состояния, при котором у пациентов-подростков не наблюдается интенсивного воспаления десен, обычно наблюдаемого у других взрослых пациентов с пародонтитом, поэтому он считал, что это заболевание является невоспалительным или дегенеративным состоянием. В 1942 году Orban и Weinmann ввели термин "пародонтоз" для описания разрушения пародонта у молодых людей[82]. На Всемирном семинаре по пародонтологии 1966 года был сделан вывод, что нет никаких доказательств существования невоспалительных дегенеративных заболеваний пародонта и термин "пародонтоз" следует исключить из пародонтальной номенклатуры. В конце 1970-х и начале 1980-

х годов считалось, что это заболевание является инфекционным, поэтому его можно вылечить с помощью терапии, основанной на превосходном контроле зубного налета, и идея о том, что заболевание может быть вызвано дегенерацией цемента или любых других компонентов периодонта, была отвергнута. В качестве отражения этого меняющегося мнения относительно этиологии заболевания в 1969 году Butler [14] использовал термин "ювенильный пародонтит", который заменил термин "пародонтоз", а в 1989 году стал использовать термин "пародонтит с ранним началом" в качестве предпочтительного для обозначения этого состояния. В системе классификации 1999 года название заболевания было изменено на "агрессивный пародонтит". Причина заключалась в том, чтобы исключить из термина обозначения, зависящие от возраста.

В 1971 году Ваег определил агрессивный пародонтит, как заболевание периодонта, возникающее у здорового в остальном подростка, которое характеризуется быстрой потерей альвеолярной кости вокруг более чем одного зуба постоянного зубного ряда[6].

Современное определение агрессивного пародонтита представлено Albandar в 2014 году [1], которое актуально и в настоящее время.

Ключевые диагностические критерии этого заболевания включают:

Ранний возраст начала заболевания;

Поражение нескольких зубов с характерной клинической потерей прикрепления и рентгенологической потерей костной массы;

Относительно высокая скорость прогрессирования заболевания и отсутствие системных заболеваний, которые снижают реакцию организма на инфекцию;

Хотя у некоторых пациентов заболевание может начаться до наступления половой зрелости, у большинства пациентов начало заболевания приходится на околопубертатный период или несколько позже него. У типичного

пациента заболевание начинается в раннем возрасте (т.е. до 25 лет), хотя идентификация пораженного пациента обычно происходит после начала заболевания;

Первоначально поражения пародонта проявляются характерной картиной, рентгенологически изображаемой, как вертикальная потеря костной массы на проксимальных поверхностях задних зубов, и потеря костной массы обычно происходит с двух сторон. В запущенных случаях агрессивного пародонтита поражения пародонта могут быть представлены рентгенологически как горизонтальная потеря кости. Молочные зубы также могут быть поражены, хотя раннее отслаивание этих зубов встречается нечасто;

Агрессивный пародонтит может быть локализованным или генерализованным; при локализованном агрессивном пародонтите (ЛАП) потеря тканей обычно начинается с постоянных первых коренных зубов и резцов, а с увеличением возраста пациента заболевание может прогрессировать и поражать соседние зубы. Генерализованная форма агрессивного пародонтита поражает большинство или все постоянные зубы.

1.1.1. Классификация агрессивного пародонтита (Albandar JM. , 2014):

1. Локализованный агрессивный пародонтит (ЛАП): локализован в области потери межпроксимального прикрепления первого моляра/резца.
2. Генерализованный агрессивный пародонтит (ГАП): генерализованная потеря межпроксимального прикрепления, поражающая по меньшей мере три постоянных зуба, кроме резцов и первого моляра.

Эпидемиология. Распространенность ЛАП значительно варьирует на разных континентах, и различия в расе/этнической принадлежности, по-видимому, являются основным предрасполагающим фактором.

Оценки распространенности заболевания составляют 1-5% среди африканского населения и групп африканского происхождения, 2,6% среди афроамериканцев, 0,5-1,0% среди испаноязычных в Северной Америке, 0,3-2,0% в Южной Америке и 0,2-1,0% в Азии. Среди европеоидов распространенность заболевания составляет 0,1% в Северной и Центральной Европе, 0,5% - в Южной Европе и 0,1-0,2% - в Северной Америке. Распространенность ЛАП составляет менее 1%, а ГАП - 0,13%. Черногожие подвергаются более высокому риску, чем белые, мужчины подвергаются более высокому риску развития ГАП, чем женщины. В Азии уровень распространенности ЛАП составляет 1,2%, ГАП - 0,6% среди населения Багдада и Ирана и 0,47% среди населения Японии[1, 85]

1.1.2. Клинические характеристики агрессивного пародонтита.

ЛАП начинается в околопубертатном возрасте, сопровождаясь потерей межпроксимального прикрепления первого моляра и/или резцов, при этом воспаление отсутствует, имеется глубокий периодонтальный карман и прогрессирующая потеря костной массы. Количество зубного налета минимально, что не соответствует степени разрушения, и редко минерализуется с образованием зубного камня, но зубной налет является высокопатогенным из-за присутствия повышенных уровней бактерий, таких как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a) и *Porphyromonas gingivalis* (P.g). Могут наблюдаться вторичные клинические признаки, такие как дистолабиальная миграция резцов с образованием диастемы, подвижность пораженных зубов, чувствительность оголенного корня, глубокая тупая иррадиирующая боль в челюсти и увеличение лимфатических узлов при периодонтальном абсцессе [8].

При ГАП имеет место генерализованная потеря межпроксимального прикрепления, затрагивающая по меньшей мере три постоянных зуба, кроме резцов и первого моляра, у лиц моложе 30 лет, причем разрушение, по-видимому, происходит эпизодически. Отмечается наличие зубного налета в минимальном количестве, которое не коррелирует со степенью разрушения

тканей, и в нем будут обнаружены такие бактерии, как *P.g, A.a* и *Tannerella forsythia*. [8]

У пациентов с ГАП наблюдаются два вида реакций десен. Первая реакция - сильное острое воспаление тканей, изъязвленных и красного цвета, со спонтанным кровотечением, указывающим на деструктивную стадию, а вторая - розовая десна без воспаления, с некоторой степенью пятнистости и наличием глубоких пародонтальных карманов, находящихся в стадии покоя. [8]

Гистопатология агрессивного пародонтита недостаточно изучена и научно задокументирована, по сравнению с хроническим пародонтитом, из-за меньшего числа пациентов с агрессивным пародонтитом, изменения определения сущности заболевания и различий в сроках проведения биопсий. Однако *Stambolieva and Bourkova* обнаружили увеличение количества положительных к кислой фосфатазе макрофагов (фагоцитарных макрофагов) у пациентов с агрессивным пародонтитом. В биопсиях, проведенных до лечения, была выявлена преобладающая воспалительная инфильтрация плазматическими клетками, а поверхности корней у лиц с агрессивным пародонтитом были сильно покрыты нейтрофилами. При полностью развившемся процессе поражения наблюдается инфильтрация соединительной ткани с преобладанием плазмоцитов, при этом нейтрофилы мигрируют через эпителий, выстилающий карман, и создают слой между бляшкой и тканями [102].

1.1.3. Роль генетики в развитии агрессивного пародонтита.

При пародонтите активируемые хозяином воспалительные и иммунологические каскады, реагирующие преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы, которые приводят к разрушению соединительной ткани и кости, находятся под генетическим контролем. Генетические факторы и факторы окружающей среды играют решающую роль в развитии агрессивного пародонтита. Различными генами,

ассоциированными с агрессивным пародонтитом, являются AGT-ангиотензиноген CTSC-катепсин С, E-селектин в иранской популяции, FPR-рецептор формилпептида в азиатской популяции, NADPH-NADPH оксидаза, PAI-ингибитор активатора плазминогена 1 и S100A8-кальпротектин у азиатов, TIMP2-тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 2 у азиатов, и t-PA- тканевой активатор плазминогена у европеоидов.

Диагноз агрессивного пародонтита должен ставиться при отсутствии других состояний; множественные системные заболевания могут приводить к потере прикрепления зубов, что необходимо исключить, прежде чем ставить диагноз агрессивного пародонтита, поскольку при таких состояниях, как синдром дефицита адгезии лейкоцитов и синдром Папийона-Лефевра, картина полости рта напоминает агрессивный пародонтит. Полиморфноядерные нейтрофилы (PMN) играют важную роль в иммунном ответе хозяина, качественный и количественный дефицит PMN может привести к усилению разрушения пародонта, и это не означает, что агрессивный пародонтит вызван дисфункциональными PMN. Хотя факторы хозяина также могут играть огромную роль в прогрессировании заболевания, дисфункция PMN, по-видимому, не является причиной агрессивного пародонтита у несиндромальных людей[60]

1.2. Общие патогенетические механизмы развития агрессивного пародонтита и их связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В Великобритании за период с 1 января 1995 года по 1 января 2019 года было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием данных первичной медико-санитарной помощи Великобритании по поводу хронических заболеваний, связанные с заболеваниями пародонта [42,43]. Целью этого исследования было выявить связь между заболеваниями пародонта (гингивит и пародонтит) и хроническими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые заболевания, кардиометаболические заболевания, аутоиммунные

заболевания и психические расстройства [56,96, 96, 97]. Плохое состояние полости рта чрезвычайно распространено и часто характеризуется хроническим воспалением[42]. Запущенные стадии проявляются в виде пародонтита, при котором происходит необратимое повреждение местных костей и тканей[59]. Более ранние стадии включают гингивит, обратимое воспаление десны, вызванное зубным налетом[58, 61]. Этот спектр, от гингивита до пародонтита, широко называют "заболеваниями пародонта"[68,72]. Хотя точные этиологические механизмы еще предстоит полностью выяснить, развитие дисбиотической микробной биопленки, гиперактивация воспалительных процессов и генетическая восприимчивость причастны к развитию заболевания [71,74].

Прогрессирующее заболевание пародонта приводит к снижению качества жизни из-за проблем, связанных с жеванием (из-за потери зубов), эстетикой (из-за рецессии десен) и вербальным общением[77,79]. Заболевания пародонта также приводят к системному противовоспалительному состоянию, которое само по себе вовлечено в этиологию хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основном артериальная гипертензия, кардиометаболические заболевания (КМЗ), куда тоже в первую очередь входит гипертензия, психические расстройства (ПР) и аутоиммунные заболевания (АИЗ), каждое из которых является широко распространенным, снижение уровня которых станет потенциальной причиной снижения уровня глобальной заболеваемости и смертности[16,36,76,93]. Таким образом, высокая распространенность заболеваний пародонта может привести к существенному повышению уровня заболеваемости и связанной с ней смертностью. Связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями является одной из наиболее часто изучаемых. В 2012 году Американская кардиологическая ассоциация подчеркнула, что, несмотря на литературу, подтверждающую связь между пародонтитом

и атеросклеротическим заболеванием независимо от известных факторов, из-за методологических ограничений, имеющихся в наблюдательных исследованиях, они не смогли подтвердить причинно-следственную связь [16,17,18,82,103]. Существующие исследования ограничены неспособностью выявить обратную причинно-следственную связь или учесть предвзятость (случай-контроль или поперечные сечения), отсутствием адекватного контроля за путаницей, недостаточной обобщаемостью для других групп населения и неоднородностью в определениях воздействия и результатах [36,37,38,70,77]. Совместный семинар 2019 года, проведенный Европейской федерацией периодонтологии (EFP) и Всемирной кардиологической федерацией убедительно подтвердили доказательства положительной связи между пародонитом и сердечно-сосудистыми/цереброваскулярными заболеваниями, включая повышенный риск первичного сердечного или цереброваскулярного эпизода у пациентов с тяжелым пародонитом [95,96]. Важно углублять понимание связи между здоровьем полости рта и хроническими заболеваниями, поскольку доступны экономически эффективные стоматологические вмешательства, которые могут быть профилактическими и снижать последующее бремя болезней для общественного здравоохранения [56,80]. Таким образом, было проведено первое ретроспективное когортное исследование с использованием большого медицинского набора данных для изучения связи между плохим состоянием полости рта и целым рядом хронических заболеваний, включая ССЗ, КМЗ, ПР и АИЗ. Исходы хронических заболеваний были классифицированы следующим образом: ССЗ (комбинированный показатель ССЗ; сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт/транзиторно-ишемическая атака, периферические сосудистые заболевания) и сосудистая деменция), кардиометаболические

заболевания (комбинированный показатель КМЗ; сахарный диабет 2 типа (СД2) и артериальная гипертензия), аутоиммунные заболевания (комбинированный показатель АИЗ; СД1, ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка, синдром Шегрена (СШ), витилиго, псориаз, пернициозная анемия, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, аутоиммунный тиреоидит и склеродермия) и психические расстройства (ПР) (комбинированный показатель ПР; депрессия, тревога и серьезные психические заболевания) [24,42,43,73,76,105].

Механизмы, связывающие психическое здоровье с воспалительными заболеваниями пародонта, включают как поведенческие, так и иммунологические. Существующая литература посвящена депрессии и тревоге как факторам риска развития пародонтита. Люди, находящиеся в состоянии повышенного стресса, могут отказаться от здорового образа жизни (например, от оптимальной гигиены полости рта) и вместо этого склоняться к вредному для здоровья поведению (например, курению). Исследования, связывающие депрессию с фактором риска развития пародонтита, были противоречивыми [2,13,67].

И наоборот, исследования, оценивающие последствия для психического здоровья, связанные с заболеваниями пародонта, немногочисленны. Потенциальные механизмы, лежащие в основе такой связи, включают психологические механизмы, связанные с исходами заболеваний пародонта (например, неприятный запах изо рта, выпадение зубов, смещение зубных рядов), которые негативно влияют на социальные и функциональные аспекты жизни, тем самым влияя на настроение. В одном исследовании использовался хорошо зарекомендовавший себя опросник EuroQoI для оценки состояния полости рта в связи с тревогой/депрессией [26,28,67]. У 10% пациентов с увеличенной глубиной зондируемого кармана (≈ 6 мм)

тревога/депрессия наблюдалась в 25% случаев[68]. В то время как при анализе пациентов с пародонтитом, в частности, с тяжелыми психическими заболеваниями, не было выявлено значительного увеличения числа случаев, связанных только с пародонтитом, мы обнаружили, что у лиц с пародонтитом риск развития тревоги повышен на 37%. Кроме того, в той же группе пациентов с пародонтитом был значительно более высокий риск развития депрессии. Это является дополнительным доказательством потенциального психосоциального воздействия заболеваний пародонта и проблемы, о которой недостаточно сообщается в литературе.

Таким образом, заболевания периодонта (включая гингивит и пародонтит) умеренно связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний - кардио-метаболическими заболеваниями, атеросклеротическими заболеваниями и другими; и они были статистически значимыми. Имея это в виду, важно уделять особое внимание пациентам с заболеваниями периодонта и устранять факторы риска, чтобы предотвратить развитие и прогрессирование таких состояний. Крайне важно внедрять профилактические подходы, в том числе те, которые направлены на предотвращение и выявление воспаления десен и связанных с ним последствий, а также улучшать коммуникацию между медицинскими и стоматологическими службами, чтобы снизить риск ухудшения состояния здоровья. Мы также подчеркиваем важность улучшения стоматологического кодирования в соответствии с системой классификации пародонта 2017 года в учреждениях общей практики для поддержки комплексного ухода за пациентами и эпидемиологических исследований полости рта[15,33,74]. Важным следствием наших выводов является необходимость эффективной коммуникации между стоматологами и другими медицинскими работниками, чтобы

гарантировать пациентам получение эффективного плана лечения, направленного как на контроль здоровья полости рта, так и всего организма, для улучшения текущего состояния здоровья и снижения риска ухудшения здоровья в будущем.

1.3.Снижение риска воспаления, связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями, путем лечения агрессивного пародонтита.

Пародонтит - это хроническая микробная инфекция мягких и твердых тканей, поддерживающих зубы[42]. Распространенность пародонтита колеблется от 30% до 55%, увеличивается с возрастом и достигает максимума на пятом и шестом десятилетиях жизни[42,43]. Хроническая воспалительная реакция при пародонтите вызывается персистирующими субгингивальными бактериальными отложениями, которые постепенно накапливаются, в большинстве случаев, не вызывают болезненных ощущений[16,75]. При отсутствии лечения пародонтит может привести к потере опорной кости и соединительной ткани вокруг зубов, что приводит к расшатыванию и, в конечном итоге, к потере зубов[21,53,97]. Последствия пародонтита могут ухудшить качество жизни и вызвать психологические расстройства из-за ухудшения эстетики и снижения функции жевания [85, 102,113].

Патофизиология атеросклероза традиционно объяснялась увеличением отложений липидов на поверхности стенок артерий, что приводило к уменьшению или полной закупорке кровотока, вызывая сердечно-сосудистое заболевание, такое как инфаркт миокарда или головного мозга.⁶ Появляется все больше доказательств того, что воспаление играет ключевую роль на всех стадиях атеросклероза, от формирования раннего поражения до тромбоэмболии [5,23,41]. Повышение уровня маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка (СРБ), связано с повышенным риском атеросклероза[61,83,97], а у выживших после инфаркта миокарда (ИМ) повышенный риск

повторного инфаркта и смерти из-за ишемической болезни сердца (ИБС) [91-94].⁹ Таким образом, снижение этого воспалительного риска является неотъемлемой частью улучшения исходов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Исследование результатов противовоспалительного лечения тромбоза канакинумабом продемонстрировало, что его влияние на воспаление посредством прямого ингибирования интерлейкина-1 β у выживших после острого ИМ с повышенным уровнем СРБ ≥ 2 мг/л привело к умеренному снижению основных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.¹⁰ Однако канакинумаб не является экономически эффективным методом лечения, и в этом исследовании сообщалось о серьезных нежелательных явлениях (SAES), таких как сепсис и смертельная инфекция [91]. Другим противовоспалительным препаратом для уменьшения случаев ССЗ является колхицин, антитубулиновый препарат, обычно используемый при лечении подагры. Колхицин обладает более широким механизмом действия по сравнению с канакинумабом и включает ингибирование полимеризации тубулина, что приводит к подавлению воспалительных путей и изменению реактивности лейкоцитов [66]. Было специально показано, что колхицин снижает уровни высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), который является установленным маркером развития возможных будущих ССЗ [92]. Кроме того, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с низкодозированным колхицином (0,5 мг) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в исследовании низких доз колхицина и исследовании сердечно-сосудистых исходов назначения колхицина показали, что, хотя колхицин снижает общий риск сердечно-сосудистых заболеваний у выживших после ИМ, существенного влияния на смертность от сердечно-сосудистых причин или ИМ не было выявлено [81,103]. В похожих исследованиях неспецифического противовоспалительного лечения

метотрексатом обнаружено, что он не оказывает влияния на сердечно-сосудистые исходы и не снижает маркеры воспаления [93]. Следовательно, пока нет доказательств в поддержку рутинного приема противовоспалительных препаратов в качестве вторичной профилактики ССЗ и, следовательно, встаёт вопрос о том, может ли быть оправдано их применение в дальнейшем.

Хотя влияние колхицина на hsCRP доказано, его влияние на липиды является неубедительным. Исследование кратковременного воздействия (30 дней) колхицина не продемонстрировало существенного влияния на уровень липидов у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Однако в модели гиперлипидемии, вызванной диетой, у грызунов было показано, что 5 недель лечения колхицином снижают содержание липидов в плазме крови [79]. Таким образом, существует необходимость в дальнейших клинических исследованиях.

Пародонтальная терапия направлена на уменьшение воспаления, и имеются умеренные данные, подтверждающие снижение сывороточных маркеров воспаления, таких как СРБ, после специализированного лечения пародонтита [96]. Хотя имеющиеся на сегодняшний день данные не свидетельствуют о том, что пародонтальная терапия снижает уровень липидов в плазме [97]. Было выявлено, что пародонтит связан с дислипидемией, поэтому показаны дальнейшие клинические исследования влияния лечения тканей пародонта на липиды плазмы крови [100].

1.4. Биологические механизмы, связывающие пародонтит и атеросклероз.

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) и заболевания пародонта (БП) являются глобальными проблемами здравоохранения. АССЗ определяется как ишемическая болезнь сердца

(ИБС), цереброваскулярное заболевание (инсульт) или заболевание периферических артерий (ЗПА) атеросклеротического происхождения [2,3]. АССЗ представляет собой причину номер один заболеваемости и смертности во всем мире [7,23]. Заболеваемость ИБС в 2017 г. во всем мире составила 126 млн (1,655 на 100 000), что составляет 1,72% населения Земли. По оценкам, к 2030 году заболеваемость ИБС увеличится до 1,845 на 100 000 человек. Более того, ИБС является причиной номер один смертности, инвалидности и человеческих страданий во всем мире [12,22]. Заболеваемость БП и инсультом в 2019 году составила 113 млн и 101 млн соответственно [10,14]. Столь высокая частота АССЗ связана с распространением многих факторов риска этих заболеваний. К факторам риска АССЗ относятся неправильное питание, малоподвижный образ жизни, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение, курение, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия, чрезмерный стресс, ревматологические заболевания (системная красная волчанка и ревматоидный артрит), воспалительное заболевание кишечника, инфекция вируса иммунодефицита человека, заболевания щитовидной железы, менопауза, тестостерон и генетическая предрасположенность [1,27].

Пародонтит, локализованный хронической воспалительной реакцией в полости рта, связан с повышенным риском развития атеросклероза и увеличением маркеров системного воспаления [104]. Бактерии полости рта попадают в кровоток непосредственно в результате преходящей бактериемии, возникающей во время обычной повседневной деятельности, такой как прием пищи, чистка зубов или использование зубной нити [88], и могут оседать на стенках артерий, вызывая атерогенез [97]. На животных моделях патогенные бактерии полости рта, связанные с пародонтитом, были идентифицированы в атеротромботических тканях и, как было показано, индуцируют эндотелиальную дисфункцию [85]. Кроме того, некоторые патогенные

бактерии полости рта способны проникать в фагоциты хозяина, позволяя бактериям транспортироваться в отдаленные органы, вызывая образование атеромы в этих местах, как только они откладываются фагоцитом [15]. Наконец, было показано, что пародонтит вызывает реакцию острой фазы, приводящую к системному высвобождению маркеров воспаления, включая СРБ [97].

Пародонтит и АСССЗ имеют схожие признаки воспалительных механизмов [60], генетических [2, 61] и общих факторов риска [62]. Тем не менее, значительный объем данных поддерживает независимую связь между пародонтитом и АСССЗ после поправки на сопутствующие факторы и общие факторы риска [63, 64]. Эту независимую связь можно объяснить способностью пародонтита вызывать слабовыраженное, но стойкое системное воспаление, которое может способствовать развитию АСССЗ [65]. У больных пародонтитом отмечается повышенный уровень системных провоспалительных медиаторов, к которым относятся СРБ, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также увеличение количества нейтрофилов в крови [2, 14, 66–69]. Ретроспективное исследование с участием 60 участников показало, что даже после корректировки вмешивающихся факторов участников с пародонтитом было в 59 раз выше вероятность наличия АСССЗ [63]. Ранее 8-летнее проспективное когортное исследование с участием 11 869 участников также показало, что те, кто сообщал о плохой гигиене полости рта, имели повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенный уровень СРБ и фибриногена в сыворотке [70].

Системное воспаление, вызванное пародонтитом, потенциально возникает в результате бактериальной диссеминации или проникновения в кровотоки медиатора воспаления, происходящего из ткани пародонта. Изъязвление эпителия из-за локального воспаления пародонта наряду с поддержкой его богатой васкуляризации может обеспечить большой доступ бактерий и их эндотоксинов, таких как липополисахариды (ЛПС), в

кровообращение, что приводит к бактериемии [13]. Об этом явлении сообщалось у пациентов с пародонтитом во время жевания, чистки зубов и удаления зубного камня [10, 11]. Бактериемия вызывает воспалительные изменения в эндотелии, которые вызывают повышенную экспрессию молекул адгезии и продукцию провоспалительных цитокинов.

Повреждение артериальной стенки из-за дисбаланса профиля липидов в крови, колеблющегося напряжения сдвига и провоспалительных медиаторов инициируют эту основную патологию ASCVD. Последующим процессом является активация эндотелиальных клеток в артериальной ткани, адгезия миелоидных клеток к эндотелию и инфильтрация в интиму артерий (26). На поздней стадии атеросклероза накопление воспалительных клеток, отложение липопротеинов и накопление клеточного детрита ответственны за образование артериальных бляшек с последующей нестабильностью бляшек, приводящей к разрыву атеросклеротических бляшек [26].

Прогрессирование поражения продолжается после усугубления эндотелиальной дисфункции нейтрофилами, где происходит активация макрофагов и образование пенистых клеток в интиме артерий. Гранулярные белки, полученные из нейтрофилов, кателицидин и α -дефензин активируют макрофаги в сторону провоспалительного состояния (фенотип макрофагов M1). Нейтрофилы также секретируют миелопероксидазу (МПО) для образования радикалов кислорода, которые окисляют аполипопротеин В, белковую структуру ЛПНП [82]. Впоследствии макрофаги поглощают этот окисленный ЛПНП (оксЛПНП), что приводит к образованию пенистых клеток (83). Более того, NET стимулируют макрофаги, включая факторы транскрипции, кодирующие IL-6 и IL-1 β . Эти цитокины способствуют дифференцировке клеток Th17, которые, в свою очередь, усиливают рекрутирование нейтрофилов в пораженном участке [84].

Системное воспаление, на которое указывают повышенные уровни TNF α , IL-1 β , IL-6 и IFN γ в сыворотке крови, клинически присутствует у пациентов с

пародонтитом [66, 67]. Плазменный IFN α , IFN типа 1, также выше у пациентов с пародонтитом по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [106].

Однако роль гиперреактивных нейтрофилов у пациентов с пародонтитом требует дальнейшего изучения. Недавние данные указывают на повышенный уровень G-CSF в сыворотке у мышей, индуцированных лигатурным пародонтитом [107]. Фибробласты в ткани пародонта способствуют высвобождению G-CSF во время воспаления пародонта, что приводит к усилению гранулопоэза [108]. Основываясь на совокупных данных о влиянии цитокинов и факторов роста на HSPC и упомянутых выше клинических исследованиях, модулировать HSPC в направлении тренированного гранулопоэза. Это представление было недавно подтверждено в доклинической модели. В частности, было показано, что системное воспаление, связанное с лигатурным пародонтитом (LIP), приводит к неадекватной тренировке врожденного иммунитета в костном мозге (т. е. к формированию памяти о воспалении) и образованию повышенного количества гиперреактивных нейтрофилов; они заселяют ткани полости рта и других тканей и способствуют возникновению сопутствующих воспалительных заболеваний, примером которых является ось пародонтит-артрит [99]. Это согласуется с имеющимися клиническими наблюдениями, как указано ниже. Интересно, что трансплантация костного мозга от мышей, подвергшихся LIP, здоровым мышам-реципиентам приводила к усилению тяжести артрита у последних по сравнению с трансплантацией костного мозга от пародонтально здоровых мышей [99].

Нейтрофилы являются наиболее распространенными воспалительными клетками у людей и первой линией защиты от инфекции во врожденном звене иммунной системы [5,11]. Они происходят из линии миелоидной дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в костном мозге. При обнаружении патогенов нейтрофилы захватывают и уничтожают вторгшиеся патогены посредством фагоцитоза и внутриклеточной

деградации, дегрануляции и образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) [20,21]. Более того, новые данные за последнее десятилетие показывают, что нейтрофилы участвуют в хроническом воспалении и вовлечены в хронические воспалительные заболевания, включая пародонтит и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях [4]. Пародонтит, по-видимому, связан с гиперреактивными нейтрофилами, которые могут, по крайней мере частично, можно объяснить представлением о том, что заболевания полости рта могут влиять на активность кроветворной ткани и тренированный иммунитет [8]. Тренированный иммунитет представляет собой неспецифическую память в клетках врожденного иммунитета, которая индуцируется более ранними контактами с инфекционными или воспалительными стимулами и способствует усилению иммунных ответов на будущие вызовы с теми же или другими стимулами. Между тем, при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях (АССЗ) нейтрофилы участвуют в различных стадиях и клинических проявлениях атеросклероза [25], и литература также предполагает, что адаптированные к воспалению гемопоэтические стволовые клетки и клетки предшественники (HSPC) могут играть значительную роль в патогенезе заболевания.

Пациенты с пародонтитом обнаруживают повышенное количество нейтрофилов и измененные фенотипы, демонстрирующие гиперреактивные функции клеточных функций (обсуждается ниже) [21-23, 68, 69, 110-117]. К ним относятся повышенный уровень продукции АФК в ответ на fMLP, РМА или пародонтальные патогены [21-23, 102, 111-115], повышенная продукция TNF α после стимуляции пародонтальным патогеном, Фузобактерии нуклеатум, *in vitro* [116], а повышенные уровни эластазы нейтрофилов связаны с деструкцией тканей пародонта [117, 118]. Системный эффект этого изменения был недавно подтвержден в экспериментальном исследовании на мышах с экспериментальным пародонтитом, у которых наблюдалась гипервоспалительная реакция нейтрофилов после воздействия вторичного перитонита по сравнению с мышами без пародонтита [119].

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и пародонтит тесно связаны между собой. В частности, увеличение числа нейтрофилов и гиперреактивность из-за периодонтита могут способствовать любой стадии этой патологии АССЗ. Дальнейшие исследования должны экспериментально проверить эту гипотезу. Тем не менее, по-прежнему интересно предположить, что изменение нейтрофилов, вызванное пародонтитом, способствует связи между пародонтитом и АССЗ из-за нескольких клинических исследований, подтверждающих это мнение. Повышенное количество нейтрофилов в периферической крови может увеличить риск АССЗ у пациентов с пародонтитом, поскольку количество нейтрофилов в периферической крови положительно коррелирует с риском АССЗ [12,21]. Кроме того, у пациентов с пародонтитом постоянно наблюдается эндотелиальная дисфункция, которая является ключевым признаком АССЗ [2]. Эта нарушенная сосудистая функция и повышенная продукция АФК нейтрофилами, вызванная пародонтитом, могут усугубить возникновение атеросклероза. Последнее может также потенцировать прогрессирование атеросклероза, особенно при окислении ЛПНП. Гиперреактивность нейтрофилов, характеризующаяся избыточной продукцией нейтрофильной эластазы и АФК у пациентов с пародонтитом, также может способствовать поздней стадии атеросклероза, поскольку оба гиперреактивных фактора индуцируют апоптоз эндотелия, что приводит к десквамации эндотелия (эрозии бляшки), истончению фиброзной покрышки и разрыву бляшки. Это нарушение может способствовать осложнению атеросклероза, особенно при постишемическом инсульте, когда известно, что накопление NET способствует образованию тромбов и увеличению ударного объема. В этом контексте исследование случай-контроль показало, что пародонтит был независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов, перенесших ишемический инсульт [23]. Атеросклероз является причиной инфаркта миокарда, ишемической кардиомиопатии и ишемического инсульта, которые являются причиной большинства смертей населения во

всем мире [14]. Повреждение артериальной стенки из-за дисбаланса профиля липидов в крови, колеблющегося напряжения сдвига и провоспалительных медиаторов инициируют эту основную патологию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Последующим процессом является активация эндотелиальных клеток в артериальной ткани, адгезия миелоидных клеток к эндотелию и инфильтрация в интиму артерий [25]. На поздней стадии атеросклероза накопление воспалительных клеток, отложение липопротеинов и накопление клеточного детрита ответственны за образование артериальных бляшек с последующей нестабильностью бляшек, приводящей к разрыву атеросклеротических бляшек [25]. Начало атеросклероза характеризуется эндотелиальной дисфункцией, которая индуцирует рекрутирование нейтрофилов в эндотелий. В частности, дисфункция повышает экспрессию различных молекул адгезии эндотелиальных клеток, включая E-селектин, P-селектин и молекулу внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [28]. Затем тромбоциты доставляют CCL5, первичный лиганд CCR5 на эндотелий, и способствуют секреции катепсина G нейтрофилами, что приводит к прочной адгезии и накоплению клеток в эндотелии [6,17]. Кроме того, нейтрофилы усугубляют эндотелиальную дисфункцию, секретирова активные формы кислорода (АФК), азуроцидин, протеиназу 3, кателицидин, α -дефенсин и катепсин G. Нейтрофилы связывают пародонтит и ССЗ катепсин G в просвете артерии [25,26]. АФК и протеазы активируют и нарушают регуляцию слоя эндотелиальных клеток и разрушают нижележащий внеклеточный матрикс, способствуя инфильтрации лейкоцитов и экстравазации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [25]. Азуроцидин также способствует повышению проницаемости эндотелия [19,25,26], в то время как азуроцидин, протеиназа 3, кателицидин, α -дефенсин и катепсин G способствуют рекрутированию миелоидных клеток, облегчая проникновение моноцитов в атеросклеротическое поражение.

Пародонтит вызывает системное воспаление, которое может модулировать активность кроветворной ткани в костном мозге, что приводит к тренированному миелопоэзу. Клинические исследования, демонстрирующие увеличение количества нейтрофилов, а также их повышенную воспалительную реакцию, подтверждают это мнение. Данные о стойком повышенном количестве нейтрофилов и их измененных фенотипах, несмотря на разрешение пародонтита после местного лечения, также подтверждают предположение о том, что системное воспаление, вызванное пародонтитом, может индуцировать долговременное отклонение миелопоэза, характерное для врожденных заболеваний [27,29,30].

Количественные и качественные изменения нейтрофилов могут способствовать развитию всех стадий патологии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [28,31,32]. Хотя клинические интервенционные исследования предполагают, что пародонтальная терапия улучшает суррогатный маркер атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, долгосрочный эффект этого перорального лечения для поддержания такого улучшения и убедительных доказательств того, что успешное лечение пародонтита может снизить риск или частоту возникновения атеросклероза, еще предстоит изучить. Между тем, направленное воздействие на нейтрофилы необходимо для улучшения местной пародонтальной терапии, эффективно устраняющей пародонтит, что может уменьшить вызванное пародонтитом системное воспаление и обратить вспять вызванные пародонтитом изменения нейтрофилов. Такие целевые подходы могут быть использованы как для прямого лечения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, так и для косвенного вмешательства в заболевание за счет снижения повышенного системного воспаления, вызванного пародонтитом [33,34,35].

Целевой терапевтический подход к атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям был разработан с упором на попытки уменьшить воспаление. Первое клиническое испытание, CANTOS, в попытке сократить

разрыв между доклиническими исследованиями и клинической практикой, было проведено и предоставило доказательства того, что уменьшение воспаления может иметь значение для лечения атеросклероза у человека. В этом исследовании антитело к IL-1 β , канакинумаб, вводили подкожно лицам с стойким острым инфарктом миокарда. Исследование выявило значительное снижение частоты повторных сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смертности, связанной с сердечной недостаточностью.

Однако, нежелательные явления в группе, получавшей канакинумаб, заключались в значительно большей смертности из-за инфекции или сепсиса по сравнению с группой плацебо [25,26]. Также, пероральное введение колхицина пациентам с недавно перенесенным инфарктом миокарда значительно снижало риск ишемических сердечно-сосудистых событий [27,28].

Преимущества колхицина также наблюдались у пациентов с хронической коронарной болезнью [28]. К сожалению, у пациентов в группе колхицина было больше случаев пневмонии и смерти от несердечно-сосудистых заболеваний, чем в группе плацебо [31,34].

Другие клинические исследования по нацеливанию на воспаление при лечении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотрены в другом месте [29,33]. Эти клинические испытания показывают, что для достижения результатов, при которых преимущества перевешивают риски, необходимы альтернативные пути решения задачи. Дополнительные клинические исследования по нацеливанию на воспаление при лечении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях рассмотрены в других исследованиях [32,35]. Эти клинические испытания показывают, что для достижения результатов, при которых преимущества перевешивают риски, необходимо еще неоднократно проверить риски и преимущества терапии колхицином перед канакинумабом.

Таким образом, современные данные показывают, что с медленно прогрессирующей природой атеросклероза лучше всего бороться тремя основными столпами: контролем дислипидемии, гемостаза и воспалительной реакцией, которая в настоящее время лежит в качестве основного фактора как в развитии атеросклероза, так и пародонтита. Кристалл индуцированное воспаление представляет собой взаимодействие интерлейкинов, нейтрофилов и комплемента. И в данном случае колхицин обладает способностью подавлять множественные клеточные пути. Кроме того, препарат безопасен при длительном применении при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Дальнейшие исследования в направлении совместного лечения пародонтита и хронической ишемической болезни сердца атеросклеротического происхождения колхицином для подавления общего воспаления имеет право несомненно на существование.

1.5. Общие принципы лечения агрессивного пародонтита.

Общие концепции и цели лечения пациентов с агрессивным пародонтитом заметно не отличаются от таковых у пациентов с хроническим пародонтитом. Таким образом, различные этапы лечения (системный, начальный, повторная оценка, хирургический, поддерживающий и восстановительный) одинаковы для обоих видов пародонтита. Однако значительная потеря костной массы по сравнению с молодым возрастом пациента и высокий уровень потери костной массы требуют хорошо продуманного плана лечения и часто более агрессивного подхода к лечению, чтобы остановить дальнейшее разрушение пародонта и восстановить как можно лучше степень прикрепления пародонта[40].

Нехирургическое лечение периодонта. Снятие над- и поддесневых зубных отложений (SRP) у пациентов с ЛАП улучшает клинические параметры, но при наличии ограниченных данных неясно, насколько эффективна и стабильна в долгосрочной перспективе данная процедура при ЛАП. Эффект SRP хорошо задокументирован у пациентов с ГАП. Эти пациенты хорошо

реагируют на SRP в краткосрочной перспективе (6 месяцев), через 6 месяцев отмечается рецидив и прогрессирование заболевания, несмотря на частые повторные визиты и усиленную гигиену полости рта[40].

Системные антибиотики. Лечение пациентов с агрессивным пародонтитом является сложной задачей. Заболевание менее предсказуемо реагирует на традиционную механическую терапию пародонта, поэтому ученые изучают дополнительное лечение, чтобы улучшить результат и предсказуемость традиционной механической терапии. Учитывая специфическую микробную природу агрессивных заболеваний пародонта, применение системных антибиотиков может сыграть важную роль в лечении этих заболеваний. Системные антибиотики, такие как тетрациклин, метронидазол, комбинация метронидазола и амоксициллина, клиндамицин и азитромицин, также используются в качестве вспомогательного средства при лечении агрессивного пародонтита. Slots и Rosling, Kornman и Robertson, Asikainen, Palmer, и Tinoco провели исследования SRP в комбинации с антибиотиками у пациентов с ЛАП. Sigush, Guerrero, Hass, Yek, Mestnik, и Aimetti провели исследование SRP в комбинации с антибиотиками у пациентов с ГАП. Исследования показали, что использование антибиотиков в качестве дополнения к SRP является более эффективным по сравнению с использованием только SRP при лечении агрессивного пародонтита. Комбинация амоксициллина и метронидазола с SRP эффективна при лечении ГАП[40].

Хирургическое лечение агрессивного пародонтита. Модифицированная лоскутная операция по Видману самостоятельно или в комбинации с тетрациклином эффективна для уменьшения глубины кармана и патологической микробной нагрузки. Модифицированный лоскут Видмана с системным введением комбинации амоксициллина и метронидазола также эффективен при лечении агрессивного пародонтита. Christersson, Lindhe и Liljenberg, Mandell и Socransky, и Buchman провели обширные исследования по доступному хирургическому вмешательству отдельно или в комбинации с

антибиотиками при лечении агрессивного пародонтита и пришли к выводу, что доступная хирургия в сочетании с системными антибиотиками эффективнее, чем доступная хирургия в одиночку[40].

1.5.1. Применение колхицина в стоматологической практике.

Обсервационные исследования продемонстрировали, что пародонтит неизменно ассоциируется с умеренно повышенным риском ишемической болезни сердца [63,64] и что эта связь имеет прямую зависимость, чем выше степень тяжести течения пародонтита, тем выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [63]. Систематические обзоры интервенционных исследований в 2014 [103] и 2018 годах[103] подтвердили влияние лечения тканей пародонта на снижение маркеров воспаления, включая СРБ. Кроме того, в недавнем описательном обзоре сообщалось, что многочисленные РКИ продемонстрировали, что лечение пародонта или периодонтальная терапия вспомогательными средствами, такими как антибиотики, снижают маркеры воспаления и циркулирующие липиды[101].

В связи с растущим интересом к лечению ССЗ противовоспалительными препаратами и хорошо документированным положительным эффектом лечения пародонтита на системные уровни hsCRP, существует интерес к сравнению эффекта как стоматологического, так и орального противовоспалительного лечения на уровни CRP. Тот факт, что лечение пародонтита не имеет неблагоприятных системных побочных эффектов по сравнению с теми, о которых сообщалось при применении колхицина, делает его привлекательным вариантом лечения для снижения системного воспалительного бремени. Основными целями этого пилотного РКИ была определение изменений в уровнях hsCRP между исходным уровнем и 8-недельным наблюдением. Кроме того, это исследование определил изменения липидов и параметров тканей пародонта между

исходным уровнем и 8-недельным наблюдением и оценит целесообразность преобразования показателей отбора, завершения исследования, а также безопасность и переносимость пробных вмешательств. Это исследование выдвигает гипотезу о том, что пародонтит является основным источником риска воспаления, и что нехирургическое лечение пародонтита является основным подходом, который может уменьшить системное воспаление и комбинированные проявления ССЗ. Кроме того, лечение пародонта в комбинации с колхицином приведет к большему снижению hsCRP, чем любой из методов лечения сам по себе.

Х.Токер с соавторами провели исследования по влиянию колхицина на потерю альвеолярной кости при пародонтите, индуцированном лигатурой. Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить влияние системно вводимого колхицина на здоровый пародонт и экспериментально индуцированный пародонтит.

Колхицин, первоначально извлеченный из безвременника осеннего, является противовоспалительным препаратом, который непрерывно используется более 3000 лет. Колхицин действует, связывая тубулин плохо обратимым образом, образуя комплекс колхицин-тубулин. В более низких дозах этот комплекс препятствует образованию и удлинению микротрубочек, а в более высоких концентрациях способствует деполимеризации микротрубочек. 7 Классически считалось, что разрушение микротрубочек, вызванное колхицином, приводит к противовоспалительным эффектам за счет ингибирования хемотаксиса нейтрофилов, уменьшения высвобождения лизосомальных ферментов. Во время фагоцитоза, ингибируя экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и лейкоцитов, а также ингибируя активацию воспалительных процессов в макрофагах [12,13], было показано, что колхицин ослабляет перекисное окисление липидов и стабилизирует мембраны[14]. Колхицин также

назначают при острых приступах и профилактике подагры, болезни Бехчета[15], семейной средиземноморской лихорадке (ССЛ), псевдоподагре и дерматологических заболеваниях из-за его вышеупомянутых эффектов[16]. Хотя противовоспалительная активность колхицина хорошо известна, его влияние на костный метаболизм неясно.

Более ранние исследования показали, что колхицин уменьшает количество остеокластов и блокирует резорбцию в костях, предварительно обработанных паратиреоидным гормоном[17]. И наоборот, недавнее исследование показало, что длительное лечение колхицином (1 мг/кг/день в течение 6 недель) оказало значительное негативное влияние на заживление переломов большеберцовой кости у крыс, препятствуя сращению переломов и снижая прочность кости.¹⁸ Кроме того, в недавнем клиническом исследовании, изучавшем связь между ССЛ и остеопорозом у взрослых пациентов, они обнаружили, что регулярное лечение колхицином, которое может быть подавляет воспалительный статус ССЛ, не могут предотвратить развитие остеопороза[19].

Однако, насколько нам известно, нет данных о влиянии колхицина на потерю альвеолярной кости при пародонтите. Кроме того, остается неизвестным, может ли колхицин улучшить или замедлить прогрессирование пародонтита. Следовательно, целью данного исследования было изучение влияния колхицина, обладающего противовоспалительным и антиоксидантным действием, на резорбцию здорового пародонта и альвеолярной кости в крысиной модели экспериментального пародонтита, как гистопатологически, так и гистоморфометрически. Это исследование является первым, в котором оценивается влияние колхицина на экспериментальный пародонтит и альвеолярную костную ткань. Мы продемонстрировали, что колхицин, вводимый системно, не увеличивает потерю альвеолярной кости в любой

дозе и после любого срока в здоровом пародонте. Кроме того, мы обнаружили, что колхицин имеет тенденцию уменьшать потерю альвеолярной кости за счет повышения активности остеобластов и снижения активности остеокластов при пародонтите.

Колхицин в настоящее время уверенно используется при ряде заболеваний благодаря его противовоспалительному эффекту.³¹⁻³² В недавнем экспериментальном исследовании, в котором изучалось влияние колхицина, агента, разрушающего микротрубочки, на ишемическое повреждение скелетных мышц у крыс, авторы предположили, что 1 мг/кг колхицина значительно снижал уровни малонового диальдегида, TNF- α и IL-1 β и увеличивал супероксиддисмутазы в ишемизированных тканях. Кроме того, более высоких дозах колхицин оказывает различные другие воспалительные эффекты, включая подавление активации фосфолипазы A₂, высвобождение лизосомальных ферментов и фагоцитоз. 1 экспрессия Инфильтрация воспалительных клеток была увеличена во всех лигированных группах из-за наличия лигатур. Однако введение колхицина, особенно в дозе 0,4 мг/ кг, снижало активность IC1 через 11 дней, но этот эффект не наблюдался через 30 дней.

Было проведено несколько клинических исследований для изучения связи между костным метаболизмом и колхицином, но были получены противоречивые результаты. Суяни и др. исследовали связь между ССЛ и остеопорозом у взрослых пациентов, которые регулярно принимали колхицин. Они обнаружили, что общий T-балл бедренной кости был значительно ниже у пациентов с ССЛ по сравнению со здоровым контролем. Они также предположили, что субклиническое воспаление может быть связано со снижением содержания минералов в костях у этих пациентов. Напротив, Siverekli et al. предположили, что не было обнаружено существенной разницы между FMF и здоровым контролем в отношении плотности костей. В нашем исследовании

количество остеокластов было выше в группе только лигатуры, чем в любой другой группе в течение периода исследования. Лечение колхицином снижало количество остеокластов до контрольного уровня на 11 дней и не вызывало потери альвеолярной кости в периодонте. Точно так же результаты нашего предыдущего клинического исследования показали, что пациенты с ССЛ, которые регулярно принимали колхицин, не проявляли более высокой потери привязанности по сравнению с системно здоровыми людьми того же возраста и пола.

В более раннем исследовании, проведенном Arai et al., они сообщили, что лечение колхицином в дозе 1 мг/кг внутривенно выявило высокие уровни экспрессии мРНК коллагена I типа в остеобластах минерализованной эктопической поверхности в костный период и сформировало трабекулярные костноподобные эктопические образования. Кроме того, в этом исследовании остеокальцин не проявлял специфических сигналов на протяжении всего эксперимента, но мРНК остеоопонтина экспрессировалась особенно в начальной фазе эктопической резорбции кости. Однако Салаи и соавт. сообщили, что колхицин является *in vitro* ингибитором пролиферации остеобластов, вызывая заметное снижение минерализации тканей. Кроме того, они предположили, что колхицин в низких концентрациях, до 3 нг/мл, обладает способностью избирательно ингибировать минерализацию костной ткани, как клетки в культуре, не влияя на пролиферацию клеток остеобластов. Наоборот, мы обнаружили, что остеобластическая активность реже наблюдалась в группе, получавшей только лигатуры, и демонстрировала более высокую активность и количество в группах колхицина, особенно в дозе 1 мг.

Также, имеются исследования, сообщающие о влиянии колхицина на периодонтальную связку или на иммунный ответ на определенные пародонтальные патогены. Было обнаружено, что колхицин ингибирует синтез и транспорт предшественников коллагена в органеллах, участвующих в секреции коллагена, путем разрушения.

Sosroseno показали, что колхицин изменяет профиль гуморального и клеточный иммунный ответ, стимулированный *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* при введении в тот же день, что и иммунизации. Напротив, колхицин не влияет на индукция иммунного ответа при введении этого препарата до или после иммунизации, что позволяет предположить, что эффект колхицина на иммунный ответ на эту бактерию зависит от времени введения препарата и наиболее вероятно, этот препарат может играть роль на ранней стадии иммунного активации клеток. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить точный механизм действия колхицина на иммунная реакция. ИЛ-1 считается незаменимым цитокином воспалительной реакции, а ИЛ-8 — важным медиатором гранулоцитарной реакции. накопление в очагах воспаления; оба увеличиваются в тканях десны при заболеваниях пародонта. Было показано, что цитокин ИЛ-10 опосредует контроль над прогрессированием заболеваний пародонта.¹ В текущем исследовании ИЛ-1 и Уровни ИЛ-8 были значительно выше в группе Р, чем в других группах. группы ($p < 0,01$), а группы СL и СH имели близкие уровни как группа Н ($p > 0,05$). Уровни ИЛ-10 были значительно ниже в группе Р, чем в группе Н ($p < 0,01$), но одинаковые уровни были встречались среди других групп ($p > 0,05$). Эти результаты предполагают что колхицин может контролировать цитокиновый ответ, ингибируя сверхэкспрессию ИЛ-1 и ИЛ-8, индуцируя продукцию Ил-10.

Таким образом, колхицин может предотвращать разрушение тканей пародонта путем ($p < 0,05$). Кроме того, не было обнаружено различий между Регуляция окислительного стресса при экспериментальном пародонтите. Эти результаты показали, что колхицин может быть потенциальным новый терапевтический агент для ингибирования резорбции кости и модуляции воспалительных цитокинов при экспериментальном пародонтите. Таким образом, остается необходимость в дальнейшем изучении клинических оценок для разработки препарата

для лечения заболеваний пародонта. Модель экспериментального заболевания пародонта, используемая в исследовании, пригодна для тестирования лекарств. Однако модели животных никогда не имитируют пародонтоз человека полностью. Таким образом, клинические исследования у людей, оценивающих влияние колхицина на пародонт рекомендуются ткани.

Слюна, секрет, который защищает и поддерживает ткани ротовой полости в здоровом состоянии, также является мощным неинвазивным диагностическим инструментом для характеристики и дифференциации статуса заболевания пародонта и оценки прогрессирования заболевания.⁴⁹ Одним из ограничений в исследовании является то, что возможные эффекты Экспериментальный пародонтит и лечение колхицином на биомаркеры слюнных желез не оценивались. Будущие исследования должны оценить возможные эффекты колхицина на биомаркеры слюны, чтобы подтвердить благотворное влияние колхицина на местные ткани пародонта.

В будущих клинических исследованиях терапия колхицином должна вестись осторожно. Колхицин экстрагируют в основном почки; таким образом, пациенты с заболеваниями почек или печени должны 17. Колхицин может вызывать побочные эффекты, такие как непереносимость желудочно-кишечного тракта, утомляемость, головная боль и редко (< 1%) дерматит, угнетение костного мозга, реакция гиперчувствительности и токсическое нервно-мышечное заболевание. колхицин с дилтиаземом, кларитромицином, статинами, фибратами, верапамилом и циклоспорином могут вызывать риск миопатии, и дозу следует скорректировать.⁵⁰ Таким образом, отбор пациентов в будущем клиническое исследование должно быть проведено с осторожностью способ.

Агрессивный пародонтит поражает меньший процент населения, на что влияют специфическая бактериальная этиология, индивидуальная реакция

пациента и генетические факторы. Поскольку заболевание быстро прогрессирует и носит агрессивный характер, этим пациентам требуется ранняя диагностика и лечение, чтобы предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания и повреждение тканей.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Характеристика клинического материала.

В работе были обследованы 100 больных, поступившие на лечение в городскую (областной) стоматологическую поликлинику с тяжелым агрессивным пародонтитом. Возраст больных от 18 до 35 лет. Для установления диагноза мы выясняли: анамнез, возраст, течение заболевания, сопутствующие фоновые заболевания. Из общего количества обследованных больных 40 больных молодого возраста (18-25 лет) и 40 больных среднего возраста (25-35 лет). Средний возраст больных составил $21,5 \pm 1,9$.

Больные были разделены на 2 группы:

I группа - основная – включено 80 пациентов с агрессивным пародонтитом, АГ и ожирением, которые были разделены на 2 подгруппы по виду лечения: I а группа - состояла из 40 пациентов, получавших стандартную базисную терапию по обоим заболеваниям.

Группа I б – 40 больных, при обоих заболеваниях в дополнение к базисной терапии применялся местный колхицин.

2 группа – контрольная, составила 20 здоровых людей.

По полу и возрасту, больные распределились следующим образом (табл. 2.1.1).

Таблица 2.1.1.

Распределение больных по полу и возрасту

Возраст в годах		I а подгруппа (n=40)		I б подгруппа (n=40)		II контрольная группа (n=20)	
		число больных	%	число больных	%	число больных	%
18-24		20	50	20	50	9	45
25-35		20	50	20	50	11	55
Пол	М	25	62,5	22	55	12	60

больных	Ж	15	37,5	18	45	8	40
Итого		40	100%	40	100%	20	100%

Примечание: $p > 0,05$ – достоверность по критерию

Достоверные статистически значимых различий между группами по половому и возрастному составу не было выявлено ($p > 0,05$).

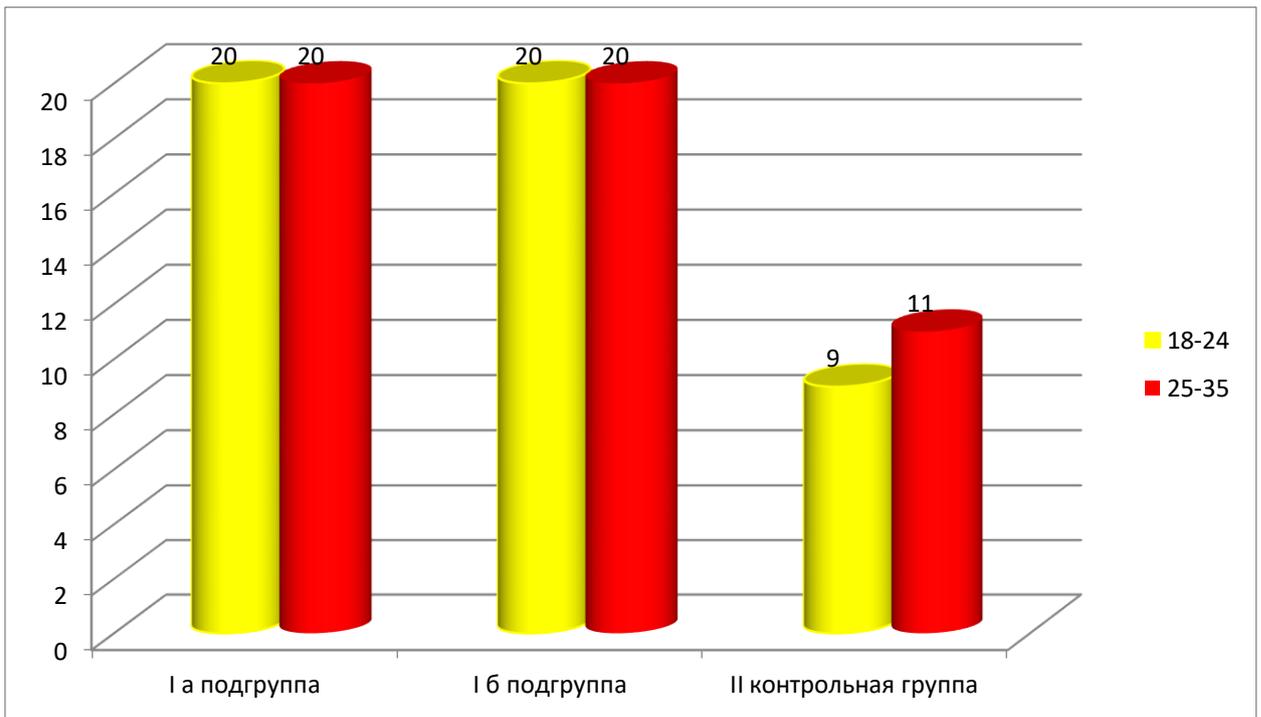


Рис.2.1.1. Распределение исследуемых больных по возрасту

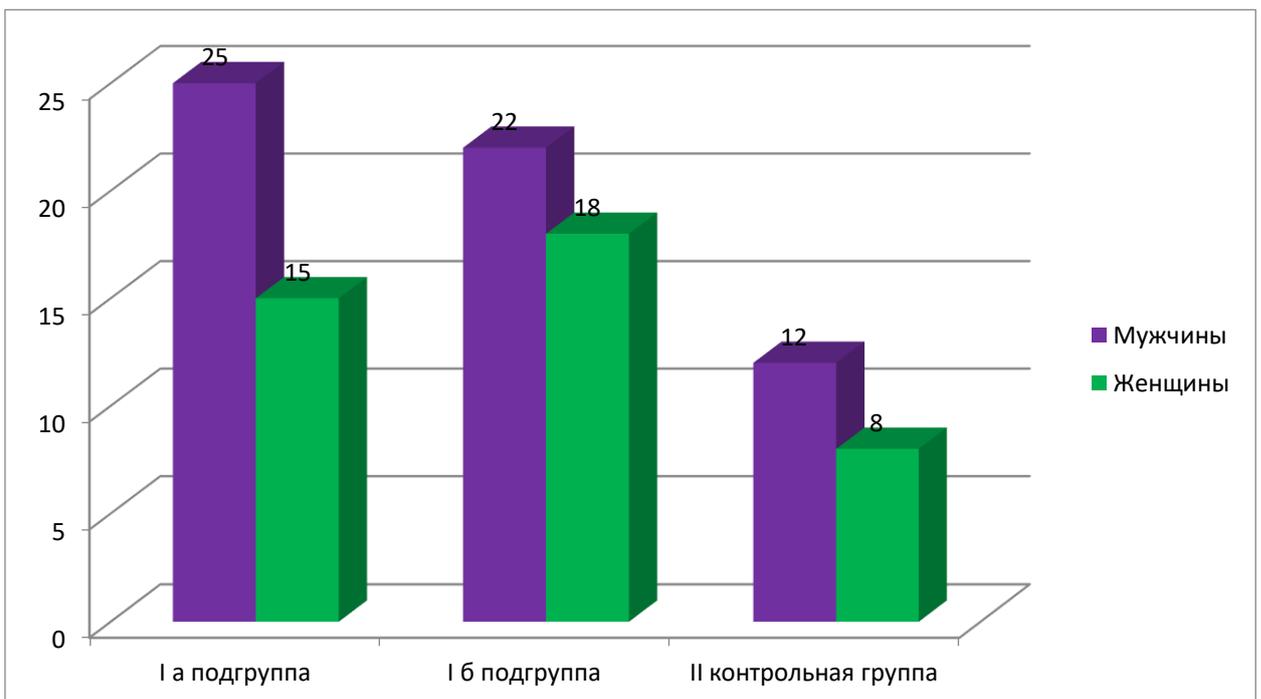


Рис.2.1.2. Распределение исследуемых больных по полу

Критерии включения в исследование:

- Возраст >18 лет <35 лет
- Метаболический синдром (АГ, Ожирение)
- Наличие агрессивного пародонтита
- стабильные симптомы и гемодинамика;
- дано письменное согласие.

Критерии исключения из исследования:

- больные в возрасте до 25 лет,
- запланированная реваскуляризация артерии, связанной с инфарктом или инсультом, более чем через 120 дней после квалификационного/индексного события;
- недавнее сердечно-сосудистое событие, вероятно, было эмболией, по мнению невролога или кардиолога;
- не может дать информированное согласие.

Таблица №2.3.

Распределение больных в зависимости от периода развития агрессивного пародонтита

Продолжительность заболевания	I а подгруппа		I б подгруппа		II контрольная группа	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
От 1 года до 3 лет	16	40	14	35	0	0
От 3 до 5 лет	13	32,5	15	37,5	0	0
Более 5 лет	11	27,5	11	27,5	0	0

Примечание: $p > 0,05$ – достоверность по критерию

2.2 Методы общеклинического исследования

Всем пациентам при поступлении в приемное отделение проводилось стандартное общеклиническое обследование, включающее осмотр стоматолога и терапевта, при необходимости смежных специалистов. Стандартный набор исследований включал общий анализ крови, биохимическое исследование крови, определение про и противовоспалительных цитокинов, ЭКГ и ЭхоКГ.

Дизайн исследования представлен в 3-х этапах (табл. 2.4).

Таблица 2.4.

Дизайн исследования

1 этап	Для более детального изучения клиники и анамнеза заболевания проведен проспективный анализ 100 больных с агрессивным пародонтитом и на фоне метаболического синдрома. Специальные исследования 80 больных: Стоматологические исследования проводили по общепринятой схеме с определением индекса кровоточивости десневой борозды (SBI) и пародонтального индекса (ПИ) по Russel (1956)
2 этап	На основании полученных данных установление прогностических маркеров развития агрессивного агрессивным пародонтита на коморбидном фоне в молодом и среднем возрасте
3 этап	Лечение и профилактика развития агрессивного агрессивным пародонтита на коморбидном фоне в молодом и среднем возрасте

Комплекс клинических обследований включал опрос пациентов, а также стандартные методы обследования полости рта и состояния пародонта.

Оценивался индексный показатель гигиены полости рта - индекс оральной гигиены (ОHI-S индекс) по G.S. Green и J.R. Vermillion, 1960; пародонтальный индекс (PI) по Russel, 1967; папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) по С. Parma, 1960; степень кровоточивости десен по Muhlemann-Cowell, 1975; подвижность зубов по Д.А. Энтину; глубину пародонтальных карманов измеряли при помощи градуированного зонда.

Индекс кровоточивости десневой борозды (sbi) по Muhlemann и Son. Степень кровоточивости десневой борозды определяют через 30 с после осторожного зондирования пародонтальным зондом. В этом индексе отображены шесть степеней воспаления:

- 0 степень: внешний вид десны не изменен, при зондировании кровоточивость отсутствует;
- 1 степень: внешний вид десны не изменен, при зондировании возникает кровоточивость;
- 2 степень: появление изменений окраски десны вследствие воспаления, при зондировании возникает кровоточивость;
- 3 степень: аналогично 2 степени, кроме этого появляется легкая отечность десны;
- 4 степень: аналогично 3 степени, возможно возникновение выраженного воспалительного отека;
- 5 степень аналогично 4 степени, возможно возникновение спонтанных кровотечений и эрозий эпителия десны

Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОHI-S) (*Индекс Грина-Вермиллиона* (Green, Vermillion, 1964)) заключается в оценке площади поверхности зуба, покрытой налетом и/или зубным камнем, не требует использования специальных красителей. Для определения ОHI-S исследуют щечную поверхность 16 и 26, губную поверхность 11 и 31, язычную

поверхность 36 и 46, перемещая кончик зонда от режущего края в направлении десны.

Отсутствие зубного налета обозначается как **0**, зубной налет до 1/3 поверхности зуба – **1**, зубной налет от 1/3 до 2/3 – **2**, зубной налет покрывает более 2/3 поверхности эмали – **3**. Затем определяется зубной камень по такому же принципу.

Формула для расчета индекса.

$$ONI - S = \frac{\sum ZH}{n} + \frac{\sum ZK}{n},$$

где n – количество зубов, ZH – зубной налет, ZK – зубной камень.

Налет:		Камень:	
0 -	нет	0 -	нет
1 -	на 1/3 коронки	1 -	наддесневой камень на 1/3 коронки
2 -	на 2/3 коронки	2 -	наддесневой камень на 2/3 коронки
3 -	> 2/3 коронки	3 -	наддесневой камень > 2/3 коронки или поддесневой зубной камень, окружающий пришеечную часть зуба
Значение		Оценка индекса	Оценка гигиены полости рта
0 - 0,6		Низкий	Хорошая
0,7 - 1,6		Средний	Удовлетворительная
1,7 - 2,5		Высокий	Неудовлетворительная
> 2,6		Очень высокий	Плохая

Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) позволяет судить о протяженности и тяжести гингивита. Индекс может быть выражен в абсолютных цифрах или в процентах.

Оценку воспалительного процесса производят следующим образом:

воспаление сосочка – 1 балл;

воспаление края десны – 2 балла;

воспаление альвеолярной десны – 3 балла.

Оценивают состояние десны у каждого зуба.

Индекс вычисляют по следующей формуле:

$РМА = \text{Сумма показателей в баллах} \times 100 / 3 \times \text{число зубов у обследуемого}$

где 3 – коэффициент усреднения.

Число зубов при целостности зубного ряда зависит от возраста обследуемого: 6–11 лет – 24 зуба; 12–14 лет – 28 зубов; 15 лет и старше – 30 зубов. При потере зубов исходят из фактического их наличия.

Значение меньше 30% означает легкую степень, 31-60% - среднюю, а более 60% - тяжелую степень.

Значение индекса при ограниченной распространенности патологического процесса достигает 25 %; при выраженных распространенности и интенсивности патологического процесса показатели приближаются к 50 %, а при дальнейшем распространении патологического процесса и увеличении его тяжести – от 51 % и более.

Подвижность зубов (степени подвижности коренных зубов), зубы не являются полностью неподвижным органом. Нормальный диапазон подвижности составляет 0,25 мм в горизонтальном и вертикальном направлении, смещение вокруг своей оси отсутствует. Физиологическая подвижность обусловлена работой связочного аппарата зуба. Ее задача – амортизация и распределение жевательной нагрузки на челюсть. Факт подвижности зуба определяют на приеме у стоматолога. Достаточно приложить к нему 2 инструмента и попытаться двигать его относительно соседей по челюсти. Для определения степени подвижности премоляров, резцов и клыков используется индекс Grace & Smales:

0 баллов – подвижность в физиологической норме;

1 балл – подвижность присутствует, но зубы шатаются не более, чем на 1 мм;

2 балла – зуб смещается более чем на 1 и менее чем на 2 мм;

3 балла – зуб двигается в разных направлениях с амплитудой более 2 мм.

Кроме того, разработана классификация по количеству направлений при движении шатающего зуба. При первой степени – только вперед-назад, при второй – вперед-назад, вправо-влево. При третьей степени добавляется еще 1 одно направление – вверх-вниз, а при четвертой зуб проворачивается вокруг своей оси.

Глубина ПК, мм. В пародонтальный карман в области исследуемого зуба вводят шарик пародонтального пуговчатого зонда диаметром 0,5 мм. Затем вводят шарик меньшего диаметра, равного не менее 0,2 мм и не более 0,4 мм. Фиксируют величины глубины зондирования. Проводят расчет глубины пародонтального кармана по определенной формуле. Способ позволяет установить правильный диагноз, выбрать тактику лечения, осуществлять дифференциальную диагностику микробной и нагрузочной составляющих повреждения пародонта за счет использования при измерении глубины пародонтального кармана двух пародонтальных пуговчатых зондов с различным диаметром шарика.

Пародонтальный индекс (ПИ) по Russel (1956) – отражает выраженность воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта.

Критерии оценки ПИ:

0 баллов - признаки воспаления отсутствуют

1 балл - незначительное легкое воспаление десен

2 балла - воспаление вокруг шейки зуба без нарушения целостности эпителиального прикрепления

4 балла - на основании рентгенологического исследования находят начальную степень резорбции верхушек межзубных перегородок

6 баллов - воспаление десен, пародонтальный карман, зуб устойчив; на рентгенограмме - резорбция альвеолярной межзубной перегородки в $\frac{1}{2}$ длины корня

8 баллов - выраженная деструкция тканей пародонта с потерей жевательной функции (пародонтальный карман, зуб подвижный) на рентгенограмме - резорбция костной ткани пародонта более 1/2 длины корней, костный карман.

Формула расчета ПИ:

Сумма показателей каждого зуба

$$\text{ПИ} = \frac{\text{Сумма показателей каждого зуба}}{n \text{ (количество обследованных зубов)}}$$

Интерпретация ПИ:

0-0,1 балл - интактный пародонт

0,1-1,0 балл - начальная степень агрессивным пародонтита

1,0-2,0 балла - агрессивным пародонтит I степени (легкой степени)

2,0-4,0 балла - агрессивным пародонтит II степени (средней степени)

4,0-8,0 баллов - агрессивным пародонтит III степени (тяжелой степени)

Индекс CRITN (1982) - предложенный экспертами ВОЗ для изучения распространенности и интенсивности заболеваний пародонта при эпидемиологических исследованиях, а также для изучения потребности в различных видах лечебно-профилактической помощи больным с патологией пародонта. Для обследования используют специальный пародонтальный зонд

Критерии оценки индекса:

0 баллов - интактный пародонт

1 балл - кровоточивость десен после зондирования

2 балла - над- и поддесневой зубной камень, глубина пародонтального кармана до 3.5 мм

3 балла - глубина пародонтального кармана 4-5 мм

4 балла - глубина пародонтального кармана более 6 мм

Обследуют ткани пародонта, прилегающие к 10 зубов - 17, 16, 11, 26, 27, 31, 36, 37, 46, 47 - но в любом секстанте (фронтальном или боковом)

регистрируют состояние тканей пародонта только одного зуба - того, что имеет тяжелее клиническое состояние.

Если индекс CRITN рассчитывают для одного обследуемого, то объем необходимых мероприятий оценивают следующим образом:

- 0 баллов - лечение не требуется
- 1 балл - проводят беседу по уходу за полостью рта и контролируемую чистку зубов
- 2-3 балла - проводят профессиональную гигиену (снятие зубных отложений) и обучают гигиеническому уходу за полостью рта
- 4 балла - проводят комплексное лечение заболеваний пародонта

Стоматологический статус оценивали при поступлении, и на 7-14-й день после начала лечения и через 3 месяца.

2.3. Лабораторные и инструментальные методы исследования

1. Исследование соматического статуса – консультация терапевта-кардиолога (расспрос анамнеза, измерение артериального давления, пульса);
2. Лабораторные методы исследования: об.ан.крови, мочи, сахар крови, ОХ, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды;
3. Определение уровня провоспалительных цитокинов: IL-6, ФНО-а, СРБ;
4. ЭКГ, ЭхоКГ.

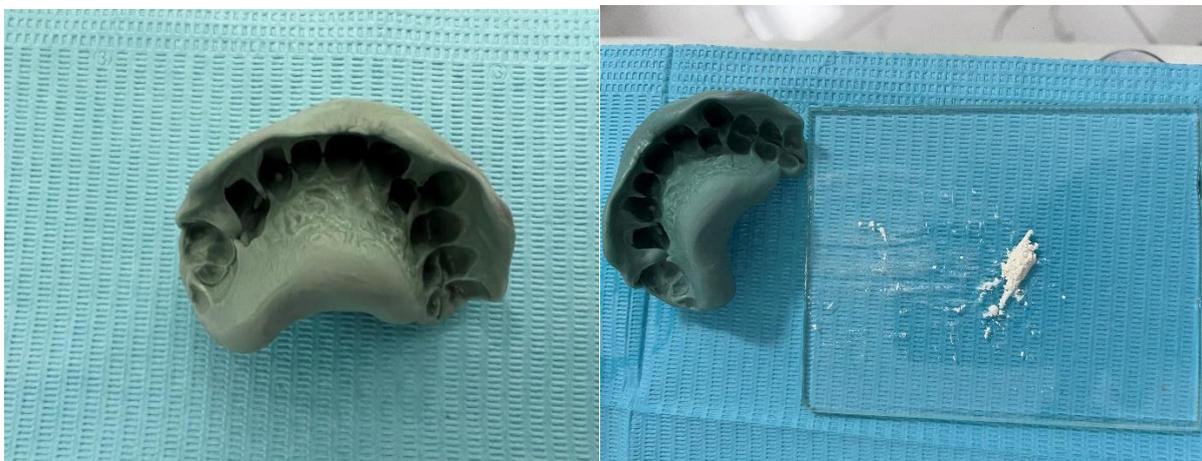
2.4. Характеристика местного лечения колхицином

I а подгруппе (40 пациентов) проводили комплексную терапию агрессивного агрессивным пародонтита;

I б подгруппе (40 пациентов) проводили комплексную базисную терапию согласно стандартам + колхицин местно;

II контрольная группа 20 пациентов молодого и среднего возраста без агрессивным пародонтита лечение не проводилось.

Препарат колхицин местно применялся пациентам 2 раза в сутки в виде аппликаций в дозе 0,5мг по 30 минут. Базовые показатели измерялись через 7 и 14 дней, а также через 3 месяца лечения.



2.5. Методы терапии агрессивного пародонтита у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При терапии агрессивного пародонтита у пациентов с ожирением и гипертонией придерживались общепринятых требований к лечению заболеваний пародонта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Пациентов с агрессивным пародонтитом информировали о более высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда или инсульт и рекомендовали снизить нагрузку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, избыточный вес, артериальное давление, контроль уровня липидов и глюкозы, лечение заболеваний пародонта и соблюдение гигиены полости рта).

Тщательно проанализировали анамнез для оценки факторов риска гипертонической болезни, таких как диабет, ожирение, курение, гиперлипидемия и гипергликемия. Пациенты были проконсультированы врачом-терапевтом.

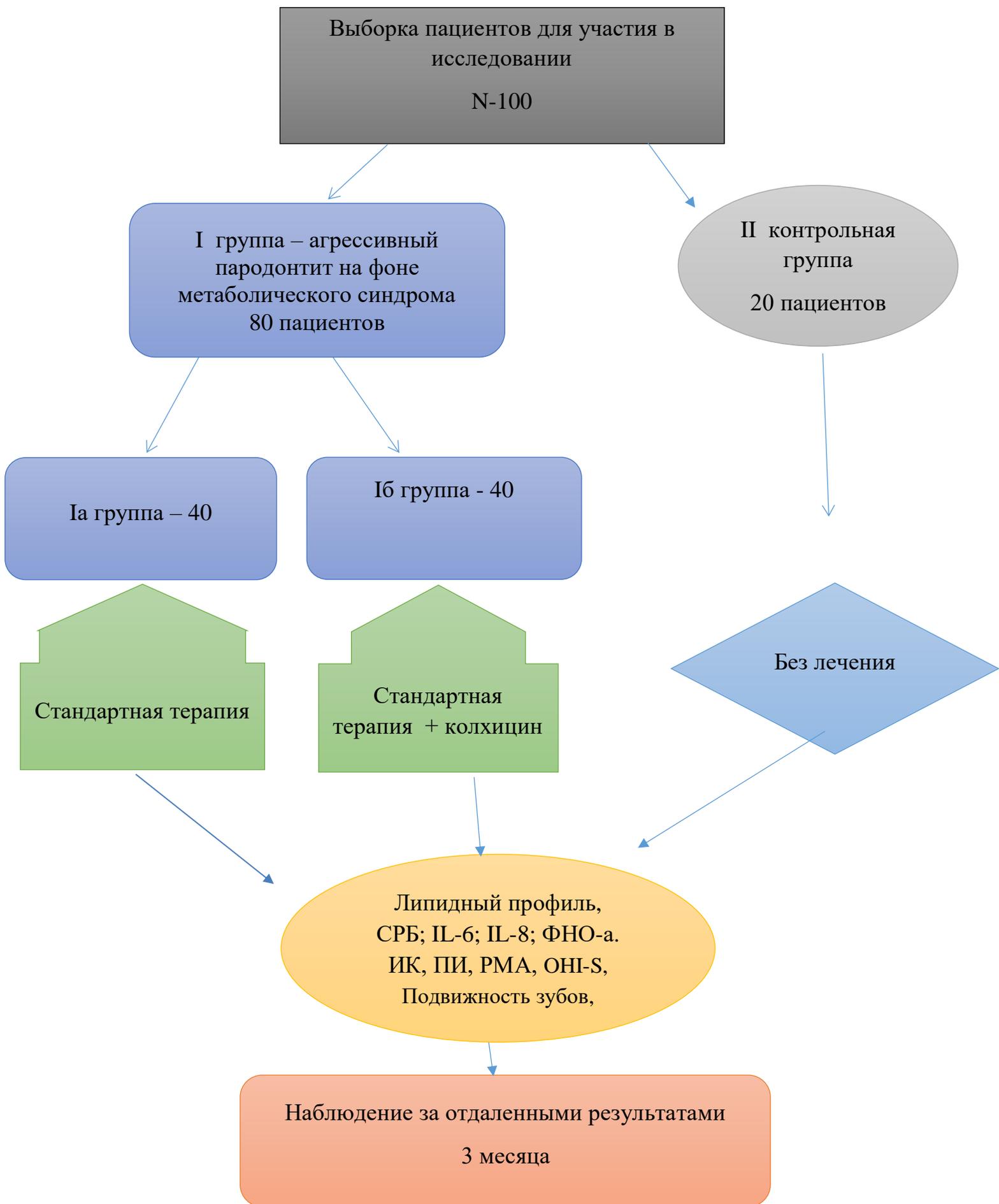
До начала лечения больные с артериальной гипертонией и ИБС, а также СД2, метаболическим синдромом принимали иАПФ, сартаны, в-адреноблокаторы, и другие препараты приходили на консультацию к стоматологу с АД не выше 130/90мм.рт.ст. Тщательно проанализировали анамнез для оценки факторов риска гипертонической болезни, таких как диабет, ожирение, курение, гиперлипидемия и гипергликемия. Пациенты были проконсультированы врачом-терапевтом.

Поскольку вмешательства на пародонте у пациентов с гипертонией, принимающих те или иные группы антикоагулянтов, обычно связаны с низким или средним риском кровотечения, всех пациентов консультировали на предмет возможного кровотечения с врачом / кардиологом. Для местного лечения возможных кровотечений использовали местные гемостатические агенты (такие как окисленная целлюлоза, рассасывающиеся желатиновые губки, швы, жидкости для полоскания рта с транексамовой кислотой, компрессионная марля, пропитанная транексамовой кислотой).

Все травмирующие вмешательства на пародонте (кюретаж пародонтальных карманов, удаление назубных отложений, шлифовку и полировку корней зубов) осуществляли в несколько 30–45-минутных сеансов, чтобы минимизировать всплеск острого системного воспаления.

На первом этапе лечения осуществлялась санация полости рта: лечение кариозных зубов, удаление назубных отложений, устранение сураконтактов и травматической окклюзии, кюретаж ПК и наложение на пародонтальные карманы под защитно-фиксирующую повязку мази метрогил – дента, при необходимости больным назначали антибиотикотерапию. Препараты выбора при рефрактерном течении агрессивного агрессивным пародонтита

препаратом выбора был амоксициллин/клавуланат 500/125 мг каждые 8 часов, метронидазол 500мг каждые 8 часов.



2.6. Статистическая обработка полученных данных

Математическое обеспечение исследования выполнено с помощью табличного редактора Microsoft Excel и пакета прикладных программ по статистической обработке данных Statistica for Windows с использованием методов вариационной и непараметрической статистики для малых групп. Использовали следующие статистические показатели: M - средняя арифметическая; m - средняя ошибка средней арифметической; показатель достоверности, определяемый по методу Стьюдента. Количественные переменные в таблицах и тексте представлены в виде M (среднее) $\pm m$ (стандартная ошибка среднего). Полученные результаты выражали в единицах СИ. За уровень достоверности статистических показателей принято $P < 0,05$.

ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 3.1. Характеристика осмотренных при оценке распространённости и потребности в лечении заболеваний агрессивного пародонта у пациентов с коморбидностью

Для выявления особенностей распространённости агрессивного пародонтита в зависимости от наличия или отсутствия коморбидного фона были осуществлены сравнительные исследования в соответствии со специально разработанной для этого картой осмотров, адаптированной для пациентов с коморбидностью.

Для более полной оценки влияния ожирение и гипертонической болезни на течение агрессивного пародонтита осмотры осуществлены у обследованных с различными степенями ожирения и стадиями гипертонической болезни (Таблица 3.1.1, 3.1.2).

Таблица 3.1.1

Распределение осмотренных по стадиям гипертонической болезни

Возрастная группа, лет	Группа исследования	Стадия Гипертензии			Всего с АГ
		I	II	III	
18-24	1 а подгруппа	11	5	4	20
	1 б подгруппа	11	6	3	20
	2 контрольная группа	4	3	2	9
25-34	1 а подгруппа	9	5	6	20
	1 б подгруппа	11	6	3	20
	2 контрольная группа	5	4	2	11
Всего		51	29	20	100

Общее число осмотренных в исследованиях по ИМТ направлению представлено в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2

Распределение осмотренных больных по ИМТ

ИМТ	Возрастная группа, лет		
	1 а подгруппа	1 б подгруппа	2 контрольная группа
Избыточной масса тела	16/40	15/37,5	7/35
Ожирение I степени	8/20	9/22,5	3/15
Ожирение II степени	11/27,5	10/25	5/25

Примечание: Отражение чисел показывают % степень абсолютных чисел

Как видно из таблицы 3.1.2 при оценке распространённости и потребности в лечении заболеваний агрессивного пародонта на фоне ожирения с коморбидностью соответствовал осмотренных без соматической патологии. Гендерное распределение пациентов в группах осмотра было идентичным. Во всех группах преобладали мужчины. Расхождение в удельном весе мужчин и женщин не превышало 5,0%.

Такое распределение осмотренных позволило оценить влияние тяжести коморбидного фона на характер течения заболеваний агрессивного пародонта.

3.2. Характеристика групп сравнения при изучении патогенетических механизмов развития агрессивного пародонтита у пациентов с коморбидностью

Агрессивный пародонтит - это воспалительное, хроническое многофакторное заболевание, вызываемое пародонтопатогенной анаэробной микрофлорой, приводящее к разрушению опорных тканей зуба и потере

зубов. В течение последних нескольких десятилетий несколько исследований продемонстрировали тесную связь между агрессивным пародонтитом и гипертонической болезнью. Гипертония, сахарный диабет и метаболический синдром известные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциируется с хроническим агрессивным пародонтитом у взрослых и подростков. В этой связи изучены важнейшие патогенетические механизмы развития коморбидного фона и агрессивного пародонтита у пациентов с различной тяжестью агрессивным пародонтита. (Таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1

Гендерное и возрастное распределение пациентов в группах при изучении особенностей патогенетических механизмов развития агрессивного пародонтита на коморбидном фоне

Возрастные группы, лет	Контроль, без патологии и пародонтита	Больные агрессивным пародонтитом					
		АПЛС		АПСТ		АПТС	
		1а подгруппа	1б подгруппа	1а подгруппа	1б подгруппа	1а подгруппа	1б подгруппа
18-24	9/45	7/17,5	6/15	8/20	9/22,5	5/12,5	5/12,5
25-34	11/55	10/25	8/20	7/17,5	8/40	3/7,5	4/10
Всего	20/100,0	17/42,5	14/35	15/37,5	17/42,5	8/20	9/22,5
Мужчины	12/60	10/25	8/20	9/22,5	9/22,5	6/15	5/12,5
Женщины	8/40	7/17,5	6/15	6/15	8/20	2/5	4/10
Фоновая патология							
1 заболевание		6	10	5	6	6	4
2 заболевания		3	11	4	8	2	3

3 заболевание		2	5	9	3	7	5
------------------	--	---	---	---	---	---	---

Примечание: в числителе – число пациентов с заболеванием;
в знаменателе – в % от числа пациентов.

В исследовании принимали участие пациенты с коморбидностью и клинически и подтвержденным диагнозом агрессивного пародонтита легкой степени (АПЛС); течения средней тяжести (АПСТ) и тяжелого течения (АПТС), контрольную группу составили пациенты с аналогичным диагнозом заболевания пародонта. Как видно из представленных в таблице 3.2.1. данных, группы сравнения были идентичны по гендерному и возрастному составу и тяжести коморбидных заболеваний.

В таблице 3.2.2. представлены результаты сравнительного обследования индексного состояния пародонта в группах сравнения.

Таблица 3.2.2

Индексных показатели состояния пародонта у пациентов с коморбидностью и в группах сравнения

Показатель	Контроль, здоровые	АПЛС	АПСТ	АПТС
ОНИ-S индекс, балл	1,89±0,04	2,32±0,08	2,72±0,11	3,12±0,11
Индекс PI, балл	2,23±0,01	3,63±0,12	3,65±0,14	3,81±0,18
Индекс РМА, %	32,20±0,11	37,0±1,25	48,52±2,08	52,81±2,01
Подвижность зубов, балл	0,33±0,05	2,47±0,03	2,75 ±0,06	3,10±0,09
Глубина ПК, мм	1,13±0,065	3,45±0,08	4,20 ±0,14	4,72±0,14
Кровоточивость, балл	1,21±0,01	1,30±0,06	2,30 ±0,10	2,70±0,08

Примечание: $p > 0,05$ – достоверность по критерию

Изучение индексных показателей гигиены, воспаления и уровня воспалительно-деструктивного поражения продемонстрировал

отрицательное влияние коморбидных заболеваний на индексные показатели состояния тканей агрессивного пародонта (Таблица 3.2.2).

Как видно из Таблицы 3.2.2. индексные показатели состояния пародонта закономерно возрастали с нарастанием тяжести поражения пародонта как у пациентов с коморбидностью, так и в группе сравнения: уже при АПЛС все индексные показатели значимо ($P \leq 0,05$) превосходили контрольные величины, что свидетельствовало о воспалительно-деструктивном процессе в пародонте в обоих сравниваемых группах осмотренных. Однако, статистически более значимые изменения обнаруживались у осмотренных с коморбидностью.

Отрицательное влияние соматической патологии на течение, тяжесть и прогноз стандартной терапии агрессивным пародонтитом широко освещается в специальной литературе. Доказано отрицательное влияние артериальной гипертонии и ожирения на риск развития заболеваний пародонта через механизмы подавления функции слюнных желез, оксидативный стресс и нарастание холестеринемии.

Одновременно заболевания пародонта могут быть фактором риска развития или усугубления клинического течения сердечно сосудистых патологии и артериальной гипертензии. Распространённость и тяжесть поражения пародонта с коморбидностью достоверна по результатам анализа величины CRITN индекса, определяющего потребность в лечении (таблицы 3.2.3 и 3.2.4).

Таблица 3.2.3

Интенсивность кодов CRITN индекса у осмотренных с коморбидностью (M±m)

Осмотренные	Коды CRITN индекса					
	0 здоров	1 кровото- чивость	2 зубной камень	3 ПК ≥4-5 мм	4 ПК ≥6 мм	X отсутст- вующие
1a подгруппа n=40	0,61 ±0,03	0,28 ±0,01	2,51 ±0,11	1,32 ±0,06	0,69 ±0,03	2,59 ±0,02

1б подгруппа n=40	0,63 ±0,03	0,33 ±0,01	2,57 ±0,11	1,34 ±0,06	0,89 ±0,03	2,79 ±0,02
2 контрольная группа n=20	1,31 ±0,06	1,15 ±0,05	2,45 ±0,12	0,58 ±0,02	0,25 ±0,01	0,26 ±0,01
P	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052

Примечание: $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

Из таблицы 3.2.3 видно, что наличие коморбидного фона ассоциировано с большей потребностью в лечении агрессивным пародонтитом по кодам CPITN индекса. Так, средняя интенсивность сегментов с кодом 3 (ПК \geq 4-5 мм) у осмотренных с коморбидностью была равна $1,32 \pm 0,06$ против $0,58 \pm 0,02$ ($P \leq 0,05$) в группе сравнения; соответствующие соотношения интенсивности кода 4 (ПК \geq 6,0 4-5 мм) и кода X (отсутствующие сегменты) составили $0,69 \pm 0,03$ против $0,25 \pm 0,01$ ($P \leq 0,05$) и $0,59 \pm 0,02$ против $0,26 \pm 0,01$ ($P \leq 0,05$) (Таблица 3.2.3).

В этот период исследований у осмотренных с коморбидностью интенсивность сегментов с кодом 0 (здоровый пародонт) и кодом 1 (кровоточивость) была ниже значений группы сравнения и составила соответственно: $0,61 \pm 0,03$ против $1,31 \pm 0,06$ ($P \leq 0,05$) и $0,28 \pm 0,01$ против $1,15 \pm 0,05$ ($P \leq 0,05$) (Таблица 3.2.3).

Достоверное увеличение частоты (в %) десневых карманов с высокой степенью поражения пародонта, соответствующих высоким кодам CPITN индекса, в выборке пациентов с коморбидностью подтверждено при расчёте критерия Пирсона (χ^2) (Таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4

Влияние наличия артериальной гипертензии и ожирении на риски распространённости (в %) кодов СРІТN индекса

Коды СРІТN в%	Осмотренные			χ^2 р
	1а подгруппа	1б подгруппа	2 контрольная группа	
0 здоров	10,17±1,65	10,37±1,67	21,83±2,33	15,719 р<0,0004
1 кровоточивость	4,67±1,16	4,57±1,36	19,17±2,22	32,294 р<0,001370
2 зубной камень	41,85±2,72	41,75±2,82	40,83±2,78	0,056 р≥0,06
3 ПК ≥4-5 мм	22,20±2,28	22,31±2,34	9,67±1,67	61,694 р<0,001
4 ПК ≥6 мм	11,50±1,70	10,97±1,65	4,17±1,10	11,921 р<0,001
X отсутствующие	98,31±1,64	97,81±1,74	4,33±1,15	10,274 р<0,002

Как видно из таблицы 3.2.5, зарегистрирована достоверная ассоциация частоты сегментов с высокими значениями кодов СРІТN индекса с наличием у обследованных коморбидных заболеваний ($\chi^2 = 74,065$; $P < 0,01$) (Таблица 3.2.4). При этом частота встречаемости сегментов с низкими значениями кодов СРІТN индекса у пациентов с коморбидностью достоверно ниже таковых группы контроля. Так, частота кода 0 (здоровый пародонт) составили у обследованных с артериальной гипертензией $10,17 \pm 1,65\%$ против $21,83 \pm 2,33\%$ ($\chi^2 = 15,719$; $P < 0,001$); соответствующие соотношения кода 1 (кровоточивость) были равны $4,67 \pm 1,16\%$ против $19,17 \pm 2,22\%$ ($\chi^2 = 32,294$; $P < 0,001370$); частота встречаемости кода 2 (зубной камень) не имела значимых различий – соответственно $41,83 \pm 2,72\%$ против $40,83 \pm 2,78\%$ ($\chi^2 = 0,056$; $P \geq 0,06$).

При этом наличие коморбидного фона приводит к существенному повышению частоты и риска тяжелых кодов СРІТN индекса. Частота кода 3

(ПК \geq 4-5 мм) у осмотренных с коморбидностью была равна $22,20 \pm 2,28\%$ против $9,67 \pm 1,67\%$ ($\chi^2 = 61,694$; $P < 0,001$); кода 4 (ПК \geq 6,0 4-5 мм) соответственно $11,50 \pm 1,70\%$ против $4,17 \pm 1,10\%$ ($\chi^2 = 11,921$; $P < 0,001$) и кода X (отсутствующие сегменты) составила $9,83 \pm 1,64\%$ против $4,33 \pm 1,15\%$ ($\chi^2 = 10,274$; $P < 0,001$) (Таблица 3.2.5).

На аналогичное влияние коморбидного фона на тяжесть заболеваний пародонта обращают внимание и другие авторы [1,2,4]. В целом проведённое исследование подтверждает роль коморбидных заболеваний как фактора, провоцирующего развитие заболеваний пародонта и усугубляющего его тяжесть.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с коморбидностью имеют большую распространённость и интенсивность заболеваний агрессивного пародонта, чем изолированный агрессивный пародонтит, а следовательно, и более высокую потребность в лечении.

Это определяет необходимость выделения пациентов с коморбидностью в группу повышенного риска по развитию новых и прогрессированию имеющихся заболеваний полости рта, представляющих потенциальный риск для заболеваний сердечно-сосудистой системы. Необходима разработка системы лечебно-профилактических мероприятий, основанных на междисциплинарном взаимодействии врачей стоматологов и терапевтов-кардиологов.

3.3. Влияние коморбидного фона на липидный спектр крови у пациентов с генерализованным агрессивным пародонтитом

Распространенность коморбидное сочетание заболеваний растет во всем мире в связи с увеличением продолжительности жизни населения, включением в рацион питания легкоусвояемых углеводов и жиров и малоподвижным образом жизни. На её долю ежегодно приходится 41 миллион смертей, или 31% всех смертей в мире (G. B. D. Risk Factors

Collaborators, 2016). Коморбидное сочетание двух или более заболеваний представляет собой серьезную проблему для организма.

Агрессивным пародонтит в настоящее время является шестым по распространенности заболеванием человека и поражает в разных популяциях до 45–50% населения, а его наиболее тяжелой формой форма страдает 11,2% населения мира (Kassebaum et al., 2014). Показано, что за период с 1990 по 2017 год заболевания полости рта (в основном агрессивным пародонтит и кариес) вносили наибольший вклад в стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (сотрудники GBD Disease Injury & Incidence & Prevalence Collaborators, 2018). В настоящее время имеется значительный объем доказательств, подтверждающих независимую связь между агрессивным пародонтитом заболеваниями сердечно-сосудистой системы (Tonetti et al., 2013). Показано, что тяжелый агрессивным пародонтит связан со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в нескольких различных популяциях (Linden et al., 2012; Sharma et al., 2016). Таким образом, агрессивным пародонтит может быть модифицируемым нетрадиционным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Механизмы ассоциации агрессивного пародонтита и коморбидных заболеваний объясняется пародонтогенной бактериемией и инициируемыми ими системными воспалительными процессами, включая повышение уровня С-реактивного белка и окислительного стресса (Schenkein & Loos, 2013). (Sharma et al., 2016). Существуют экспериментальные доказательства того, что агрессивным пародонтит увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов и атеротромбообразования.

Однако этих разрозненных сведений недостаточно для обоснованных выводов о роли нарушений липидного спектра в патогенезе развития агрессивным пародонтита у больных коморбидными заболеваниями.

В связи с чем, нами осуществлён анализ липидного спектра крови и сыворотки крови в динамике нарастания тяжести агрессивного пародонтита у пациентов с коморбидностью.

В результате исследований установлена связь между агрессивным пародонтитом и параметрами липидного метаболизма, что подтверждает патогенетическую роль липидного обмена в патогенезе развития агрессивного пародонтита.

Таблица 3.3.1

Липидный спектр крови в динамике нарастания тяжести агрессивного пародонтита у пациентов с коморбидностью

Показатель	Контрольная группа	АПЛС	АПСТ	АПТС
ОХ, ммоль/л	4,5±0,12	5,8±0,11	6,5±0,12	7,1±0,13
ТГ, ммоль/л	1,27±0,12	1,62±0,19	1,79±0,13	1,85±0,12
ЛПНП	3,15±0,17	3,08±0,19	3,20±0,11	3,24±0,13
ЛПВП	1,11±0,005	1,61±0,004	1,80±0,003	1,91±0,003
Индекс атерогенности	2,32±0,10	2,72±0,12	2,92±0,12	3,42±0,14

Примечание: - $R < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

В многопараметрическом анализе была обнаружена значимая взаимосвязь между коморбидностью и агрессивным пародонтитом. Было обнаружено, что высокий уровень холестерина, ЛПНП и триглицеридов в крови и ротовой жидкости связан с увеличением тяжести агрессивным пародонтита: показатели липидного обмена статистически значимо увеличивались с нарастанием тяжести агрессивным пародонтита. При этом у пациентов с коморбидностью эта связь однозначно более выражена (Таблица 3.3.1).

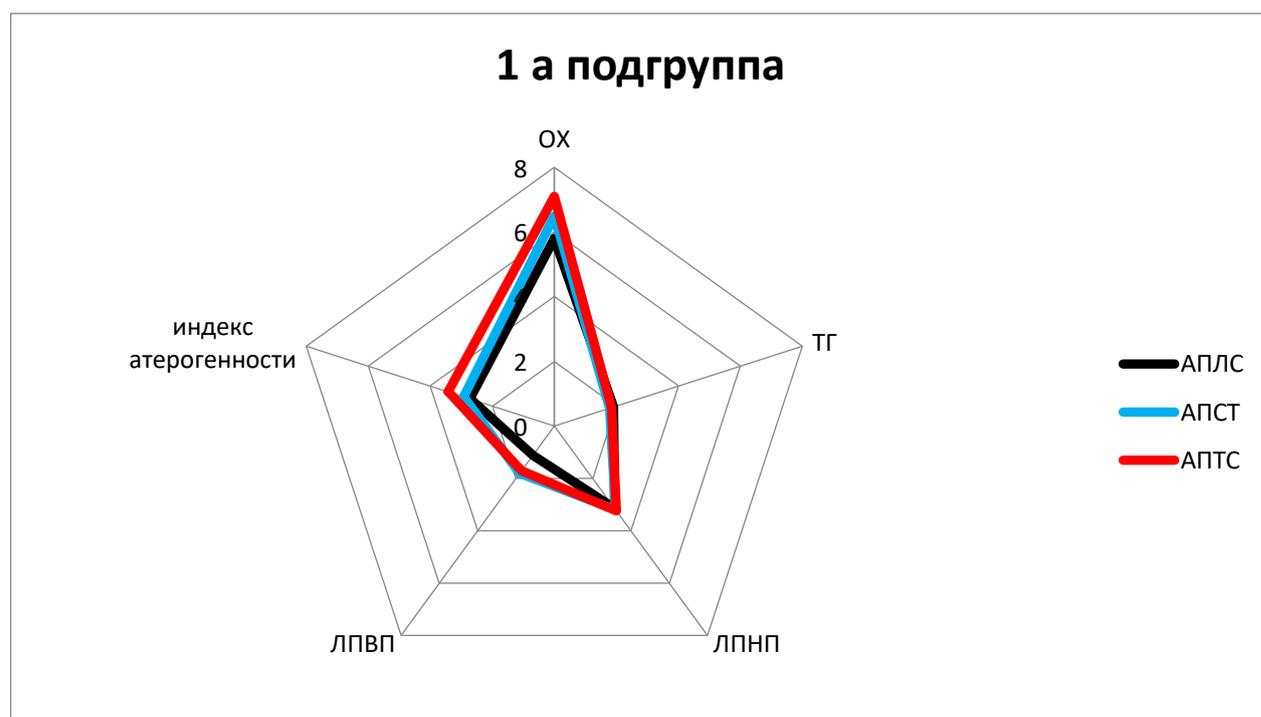
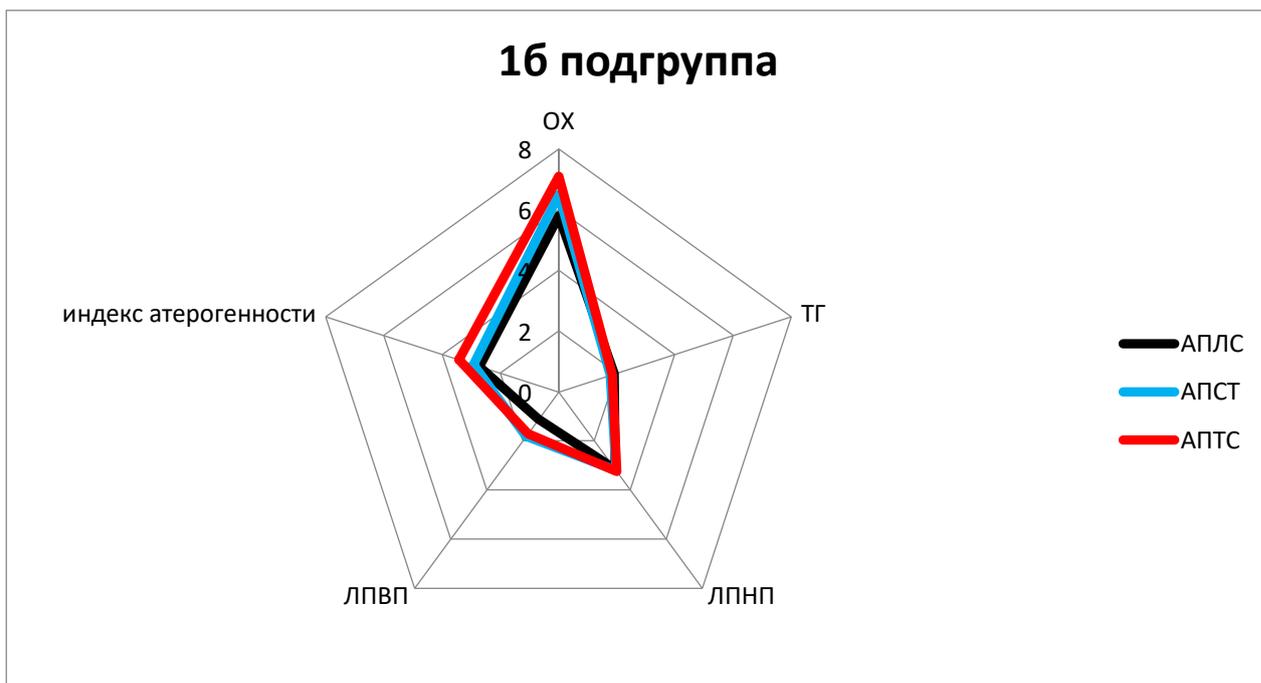


Рис. 3.3.1. Динамика липидного спектра крови у пациентов с агрессивным пародонтитом различной тяжести в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности (в % по отношению к контролю).

Так, у пациентов с коморбидностью повышение уровня показателей липидного метаболизма обнаруживается уже при агрессивном пародонтите легкого течения.

Так, уровень общего холестерина крови был повышен на 28,89%; триглицеридов – на 18,52%; липидов низкой плотности на 20,0% при этом уровень протективных липидов высокой плотности, напротив, понижен на 18,18%: индекс атерогенности повышен на 17,24%.

Нарастание тяжести локального воспалительно-деструктивного поражения пародонта у пациентов с АПТС было ассоциировано с ещё большим увеличением концентраций показателей липидного метаболизма в обеих изучаемых биологических жидкостях, с достоверно более значимым увеличением у больных гипертонической болезнью. Так, в ротовой жидкости концентрация общего холестерина у больных гипертонией была увеличена на 57,78% ($P \leq 0,01$); а у пациентов без гипертонической болезни – на 26,67% ; соответствующая динамика триглицеридов составила 66,67% и 29,63% липидов низкой плотности – 60,00% и 33,33%; а снижение концентрации протективных липидов высокой плотности соответственно 35,45% и 18,18 и индекса атерогенности - 47,41% и 18,97%.

Таким образом, анализ полученных результатов продемонстрировал связь развития агрессивным пародонтитом с низким уровнем в изучаемых биологических жидкостях липопротеины высокой плотности и высокий уровень липопротеинов низкой плотности и холестерина. Таким образом клиническое состояние тканей пародонта напрямую коррелирует с системным метаболизмом липидов [16].

Поскольку механизмы взаимосвязи липидного метаболизма и заболеваний пародонта, а также этиологическая и метаболическая роль пародонтопатогенных бактерий в патогенезе заболеваний пародонта интенсивно изучаются в последние годы, в данной работе осуществлены исследования влияния ассоциации агрессивного пародонтита и ожирения, гипертонической болезни на состояние липидного обмена. Показано, что наличие коморбидного фона у пациентов с агрессивным пародонтитом изменяет липопротеидный профиль в сторону увеличения его проатерогенного потенциала. Доказана связь этих нарушений с тяжестью

клинического течения агрессивным пародонтитом. Важно отметить, что связь между агрессивным пародонтитом и коморбидных заболеваний является взаимоусиливающей. В этой связи актуальна оценка риска развития нарушений липидного спектра ротовой жидкости у пациентов с коморбидностью и различной тяжестью агрессивным пародонтитом (Таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2

Влияние коморбидного фона на риск изменения концентрации липидного спектра крови у пациентов с агрессивным пародонтитом различной степени тяжести на фоне коморбидности

Показатель	АПЛС		АПСТ		АПТС	
	OR	95% DI	OR	95% DI	OR	95% DI
ОХ	2,259	0,671-2,399	1,645	0,904-2,993	2,091	1,202-3,638
ТГ	1,359	0,720-2,534	1,828	0,971-3,443	2,182	1,262-3,772
ЛПНП	1,318	0,736-2,355	1,935	1,038-3,609	2,000	1,142-3,504
ЛПВП	1,309	0,660-2,598	1,645	0,904-2,993	2,424	1,350-4,352
Индекс атерогенности	1,410	0,721-2,755	1,742	0,968-3,165	2,323	1,286-6,196

Как видно из Таблицы 3.3.2 коморбидные заболевание оказывает существенное влияние на риск нарушений липидного спектра крови у пациентов с агрессивным пародонтитом, при этом риск изменения концентрации показателей липидного спектра крови по сравнению с пациентами без коморбидного фона увеличивается при АПЛТ в 1,269 – 1,410 раза; при АПСТ риски значительно возрастают и колеблются в пределах до 1,645 – 1,935 раза и у пациентов с АПТС увеличиваются до 2,000 - 2,424 раза (Таблица 3.3.2).

Таким образом, заболевания пародонта у пациентов с коморбидностью изменяют метаболизм липопротеинов, что может способствовать усугублению тяжести клинического течения коморбидного фона и

агрессивного пародонтита, развитию таких осложнений как атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания

Воспалительная реакция человека имеет решающее значение роль в развитии и прогрессировании агрессивного пародонтита, что определяет направления исследований на выявлении детерминанты местного ответа на этиологически важные бактерии и бактериальные продукты. Между тем, локальные метаболические изменения и связанное с этим повышение уровней провоспалительных медиаторов, как факторов, определяющих местный ответ на патогены, при влиянии системной патологии определяют характер течения местного процесса. Учитывая это, большой интерес представляют заболевания пародонта, связанные с развитием и прогрессированием системных нарушений. Среди системных состояний, связанных с заболеваниями пародонта особенно важны нарушения липидного обмена, а гиперлипидемия как фактор риска воспалительно-деструктивного поражения пародонта оказывает не меньшее воздействие, чем вредная привычка курения. В последние десятилетия в изучении эпидемиологии агрессивного пародонтита отмечается смещение акцентов с оценки детерминант риска развития патологии на потенциально вредное влияние заболеваний пародонта на течение системной патологии. Систематические исследования в этом направлении сосредоточены на оценке неблагоприятных исходов беременности, ухудшения уровня гликемии, заболеваний легких, сердечно-сосудистой патологии и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на постоянный рост числа таких публикаций в большинстве обзорных статей подчеркивается необходимость дополнительных расширенных исследований, направленных на изучение коморбидной патологии и патогенетических механизмов её развития. Анализ связи агрессивного пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний наиболее актуален, так как сердечно-сосудистая патология является причиной высоких показателей смертности в большинстве стран.

Проникновение в кровоток токсинов пародонтопатогенных бактерий запускает процессы иммунной защиты хозяина, управляемые воспалительными цитокинами и белками острой фазы воспаления¹. Эти процессы инициируют изменения клеточной защиты, связанные с усилением липидного обмена и процессами атерогенеза в кровеносных сосудах. В нескольких исследованиях изучалась связь заболеваний пародонта с предикторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (3-8). Среди маркеров сердечно-сосудистых заболеваний наиболее часто исследуются показатели системного воспаления, играющие решающую роль в восстановлении гомеостаза после инфекций и воспалительных процессов, такие как С-реактивный белок (CRP), гомоцистеин, фибриноген, липопротеины высокой плотности (HDL-с) и липопротеины низкой плотности (LDL-с). Эти показатели являются также независимым биохимическими предикторами сердечно-сосудистые заболевания.

Одним из основных результатов, наблюдаемых в этом исследовании, была обратная связь между тяжестью клинического течения агрессивным пародонтита и концентрацией ЛПВП в ротовой жидкости. ЛПВП представляет собой липопротеиновую фракцию, ответственную за обратный транспорт холестерина, его утилизацию в печени и обладающую антиоксидантным действием на ЛПНП, потенциально ингибируя образование атероматозных бляшек на эндотелии сосудов. Способность окисленных молекул ЛПНП вызывать эндотелиальную дисфункцию считается одним из основных инициирующих механизмов атеросклероз.

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов также обнаруживших отрицательную связь между клиническим состоянием пародонта и ЛПВП. При этом другие исследования не обнаружили связи между Х-ЛПВП и заболеваниями пародонта. Возможное объяснение этих противоречивых результатов заключается в недостаточном объеме выборки, большой разницей возраста обследуемых и отсутствием поправки на такие искажающие факторы как зубной налет и курение. Ещё одним важным

источником различий в результатах исследований является использование авторами различных методов оценки. Индекс CRITN считается неадекватным методом измерения заболеваний пародонта в аналитических исследованиях, так как переоценивает тяжесть пародонтита, и его использование приводит к недифференциальной ошибочной классификации, что, в свою очередь, снижает возможность обнаружения статистических различий, когда они действительно существуют.

Дислипидемия признаны основными модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Дислипидемия чаще встречается у нелеченных гипертоников, чем у нормотензивных, и уровень липидов повышается с повышением АД. Многие исследования показывают, что общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ) и практически все фракции липопротеинов имеют тенденцию быть аномально повышенными среди пациентов с коморбидностью.

Установленные нами повышенные концентрации ОХ, ТГ, ЛПНП и индекса атерогенности, а также более выраженное снижение концентрации ЛПВП у пациентов с коморбидной патологией (ожирения, гипертоническая болезнь) отражают связь между заболеваниями пародонта и маркерами сердечно-сосудистых заболеваний.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение, что у пациентов с коморбидностью дислипидемия повышает риск развития агрессивным пародонтитом. Можно предположить, что контроль липидного спектра у пациентов с коморбидностью будет способствовать снижению риска развития агрессивным пародонтитом или его более благоприятному течению. Тяжесть течения агрессивным пародонтитом у больных коморбидностью ассоциирована с нарушением липидного спектра крови. Результаты исследований подтверждают клиническую значимость выявления больных агрессивным пародонтитом с нарушением липидного спектра для назначения им индивидуализированных интегративных

подходов лечения метаболических сдвигов врачом-терапевтом и пародонтологом.

На уровне клинической практики эта концепция определяет необходимость разработки и внедрения руководств по скринингу коморбидного фона в стоматологических учреждениях и учреждениях первичной медицинской помощи.

В целом можно сделать вывод, что липидный обмен на местном уровне играет важную роль в возникновении и прогрессировании заболеваний пародонта, а исследования в этом направлении открывают широкие перспективы для развития клинической медицины и пародонтологии в плане разработки новых препаратов для лечения и профилактики распространенной патологии пародонта, способной вызывать системные эффекты.

3.4. Влияние коморбидного фона на иммунные аспекты у пациентов с агрессивным пародонтитом.

В данную главу включены результаты определения взаимосвязи микробиологических и иммунологических механизмов развития заболеваний, качества питания и психоэмоционального состояния больных. В исследовании проанализирована связь ССЗ с воспалением пародонтита у больных с коморбидностью и агрессивным пародонтитом (табл. 3.4.1). а также описан ряд худших систем.

Таблица 3.4.1.

Характеристика номеров клеточных систем у больных агрессивным пародонтитом с коморбидностью ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (КГ)	Основная группа (ОГ)
Нейтрофильная ротовая жидкость, на 100 клеток	51,15±2,72	67,37±2,45*

Макрофаговая ротовая жидкость, на 100 клеток	52,00±2,82	42,37±2,54
----------------------------------------------	------------	------------

Примечание: *- $p < 0,05$, разница доверительного уровня

От Таблицы отмечается, что количество нейтрофилов с высоким уровнем экспрессии у больных с заболеваниями Ia группы выше, чем у больных Ib группы.

Системные иммунологические изменения анализировали при цитологическом исследовании периферической крови больных коморбидностью (табл. 3.4.2.).

Таблица 3.4.2.

**Иммунологические показатели больных АП с коморбидностью
($M \pm m, \%$).**

Показатели	Контрольная группа	Основная группа
IL-6	12,6±0,83	11,67 ± 0,63*
ФНО- α	4,6 ± 0,08	3,96 ± 0,03*
СРО	2,44± 0,06	2,79± 0,08*

Примечание: * $p < 0,05$, уровень достоверности различий.

Результаты определение ФНО – α у пациентов с коморбидностью свидетельствует о ее статистически незначимом повышении в обеих группах пациентов, однако Ia подгруппе по сравнению со Ib подгруппой достоверно значимо высокий. Наряду с этим проведенные исследование показали, у больных с коморбидностью также наблюдается повышение уровня IL-6 в сыворотке крови (в обеих группах).

Известно, что при оценке СС рисков уровень высокочувствительного СРБ менее 1,0 мг/л расценивают как низкий, 1-3 мг/л – как средний, более 3 мг/л указывает на повышенный риск развития ССЗ.

Полученные нами данные со стороны СРБ говорят о том, что наши пациенты оказались с средним риском развития ССЗ, так как это пациенты

молодого и среднего возраста с АГ и ожирением. В 1а подгруппе средний показатель СРБ составил $2,79 \pm 0,08$ мг/л, а во 2 группе $2,60 \pm 0,03$ мг/л соответственно, а в группе контроля составил $2,44 \pm 0,06$ мг/л.

Характерной особенностью микробного поражения тканей пародонта является этилен клеточная инфильтрация, представленная плазматическими клетками, лимфоцитами, эозинофилами и нейтрофилами. Косвенно это отражается на активности и интенсивности регенерации в зависимости от преобладания тех или иных клеточных элементов. Так, у 5 из 10 отмечен высокий уровень активности фазы восстановления, анализ нейтрофильных гранулоцитов, дегрануляция, слизь десен, утолщение. В связи с хроническим воспалением в основной части ПК наблюдались тяжелые последствия нарушения антимикробной функции нейтрофильных гранулоцитов, лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации.

Согласно полученным данным, полиморфно-ядерный лейкоцит благодаря бактерицидной функции становится защитным, а на фоне коморбидности этот поток уменьшается, что разрушает многие ткани: свободные радикалы и протеазы, кровь и ткани взаимодействуют с эндотелиальными клетками, для обеспечения действия обеспечиваются тромбоцитами и вызывает коллапс микрососудов.

Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

1.1. Обсуждение полученных результатов по исследованию и лечению больных с агрессивным пародонтитом и коморбидным фоном

До начала лечения пациенты в группах сравнения предъявляли однотипные жалобы, характерные для агрессивным пародонтита средней степени тяжести, необходимо отметить, что средне групповых различий в частоте жалоб до лечения в группах сравнения не обнаружено, что позволило сравнивать результаты лечения (Таблица 4.1.1).

Как видно из Таблицы 4.1.1 во всех группах после лечения регистрировалось снижение частоты жалоб, при этом достоверно более выраженная динамика регистрировалась в 3-ей основной группе. Так, при использовании стандартной терапии агрессивного пародонтита (1б подгруппа), несмотря на снижение частоты жалоб, достоверного их снижения относительно соответствующей частоты до лечения не установлено; расширение спектра применяемых средств терапии (1б подгруппа) сопровождалось достоверных снижением частоты лишь части предъявляемых до лечения жалоб, а применение расширенной схемы лечения (1а подгруппа) приводило в достоверному снижению всех жалоб (Таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1

Сравнительные данные частоты (в %) жалоб в группах сравнения в динамике терапии агрессивным пародонтита у пациентов с коморбидностью

Жалобы	АПЛС			АПСТ			АПТС		
	До лечени	После 1	После 3	До лечени	После 1	После 3	До лечени	После 1	После 3
1. Запах изо рта	14	8	4	15	6	3	14	4	1

2. Боли и неприятные ощущения в деснах, парестезии	13	10	4	14	5	2	14	3	1
3. Кровоточивость десен	12	8	3	13	4	1	12	5	2
4. Расшатанность зубов	11	8	4	12	5	2	13	7	3
5. Сухость, отсутствие слюны	14	7	3	15	6	4	15	8	5
<i>Примечание: в числителе – абсолютное число пациентов с симптомом; в знаменателе - в % от числа пациентов в группе.</i>									

По объективном осмотре полости рта и красной каймы губ, помимо симптомов патологии пародонта обнаруживались симптомы поражения красной каймы губ и СОПР частота обнаружения которых в группах сравнения не имела существенных различий.

Синхронно со снижением частоты жалоб отмечалось купирование симптомов поражения СОПР. Необходимо отметить, что стандартная терапия агрессивным пародонтита оказывала незначительное влияние на сопутствующую патологию красной каймы губ и СОПР, где при положительной динамике статистически значимые различий не фиксировались, включение в комплексное лечение статинов приводило к достоверному снижению частоты части обнаруживаемых до лечения симптомов и заболеваний СОПР, а использование расширенной схемы лечения (1а подгруппа) приводило в достоверному снижению всех симптомов и патологии СОПР.

При осмотре пародонта обнаруживается рыхлый, фестончатый десневой край, обильное гнойное отделяемое из десневых карманов, воспалённая десна, расшатанность зубов, обильные рыхлые назубные

отложения. Объективное инструментальное обследование пародонта позволило оценить тяжесть поражения пародонта в группах сравнения и дать ему объективную оценку.

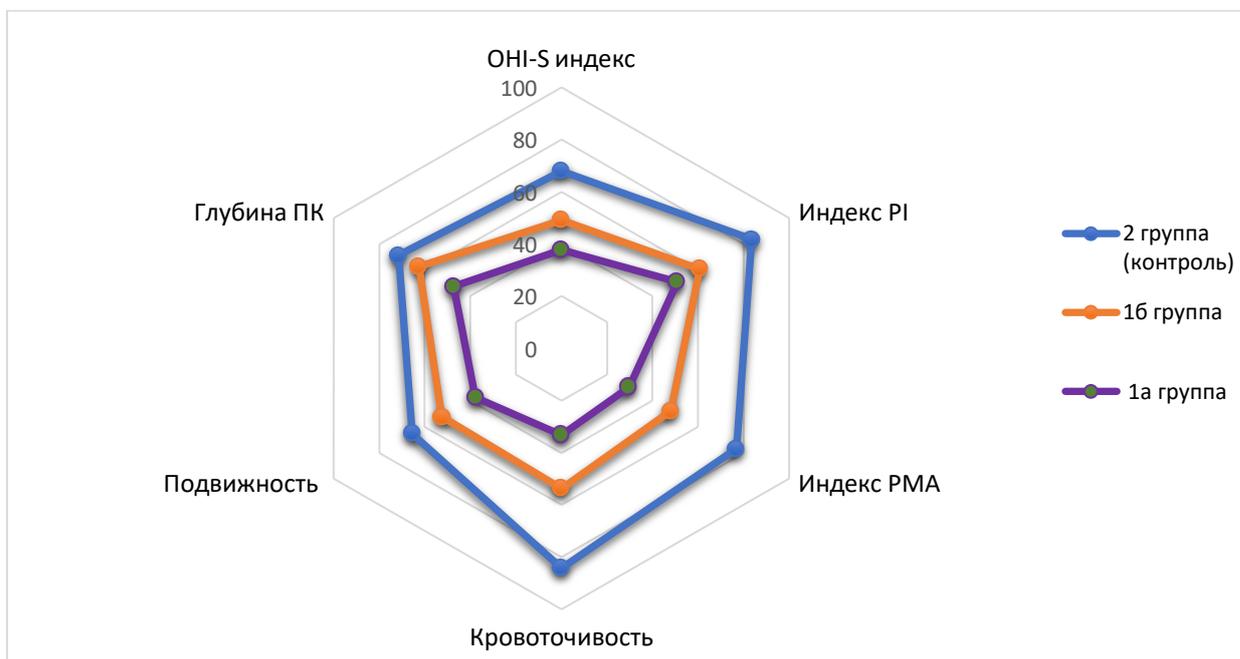


Рис.4.1.1. Динамика индексных показателей гигиены, воспаления и декструкции пародонта в группах сравнения (в % по отношению к величине до лечения).

Как видно из таблицы 4.1.2 и рисунка 4.1.1 до начала терапии индексные показатели гигиены полости рта и клинического состояния пародонта были идентичны, что позволило сравнить результаты различных методов терапии.

Таблица 4.1.2

Сравнительные данные индексных показателей гигиены полости рта и клинического состояния пародонта в динамике терапии агрессивным пародонтитом у пациентов с коморбидностью

Показатель	АПЛС		АПСТ		АПТС	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ONI-S индекс, балл	2,32±0,08	1,62±0,06	2,72±0,11	1,74±0,06	3,12±0,11	1,76±0,06
PI индекс, балл	3,63±0,12	2,60±0,12	3,65±0,14	2,68±0,12	3,81±0,18	2,71±0,12

РМА индекс,%	37,0±1,25	25,65±1,22	48,52±2,08	26,45±1,21	52,81±2,01	27,38±1,12
Расшатанность зубов, балл	2,47±0,03	1,42±0,07	2,75±0,06	1,55±0,06	3,10±0,09	1,64±0,05
Глубина ПК, мм	3,45±0,08	1,70±0,08	4,20±0,14	1,81±0,07	4,72±0,14	2,12±0,05

Примечание: $p < 0,05$, доверительный уровень различий.

После лечения происходило существенное улучшение клинического состояния пародонта, значительно улучшалась гигиена полости рта, снижались индексные показатели клинического состояния пародонта, уменьшались кровоточивость и расшатанность зубов, а также глубина пародонтальных карманов. Как видно из рисунка 4.1.1. более выраженная положительная динамика отмечается в 1-ей основной группе, несколько менее выраженная – во 2 сравнительной группе.

Сравнительный анализ позволил дать количественную оценку этих изменений (Таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3

Клиническая эффективность (в %) терапии в основных группах по отношению к группе контроля

Показатели	Эффективность по отношению к	Группы		
		2 контрольная группа	1а подгруппа	1б подгруппа
ОНИ-S индекс	До лечения	22,10	50,91	62,27
	гр.контроля		>39,46	>47,61
Индекс РІ	До лечения	16,44	39,25	49,07
	гр.контроля		>40,96	>49,81
Индекс РМА	До лечения	23,20	51,98	70,30
	гр.контроля		>38,28	>50,37
Индекс	До лечения	15,76	46,25	66,77

Leullerman	гр.контроля		>53,47	>61,81
Подвижность зубов	До лечения	34,56	47,53	62,31
	гр.контроля		>15,80	>28,65
Глубина ПК	До лечения	25,57	37,50	52,72
	гр.контроля		>18,92	>34,68
∑ (сумма)			206,89	272,19
Мср.			34,48	272,19
Место		3	2	1

Как видно из Таблицы 4.1.3, применение патогенетически ориентированных схем лечения приводило к существенному улучшению клинического состояния пародонта, о чём свидетельствовала более существенная положительная динамика индексных показателей в основных группах. Так, снижение величины индекса гигиены после лечения во 16 подгруппе превосходило соответствующую динамику в 2 контрольной группе на $\geq 39,46\%$; индекса РІ более чем на $\geq 40,96\%$; индекса РМА в % - $\geq 38,28\%$; индекса кровоточивости Мюллермана $\geq 53,47\%$; подвижности зубов – на $15,80\%$; а глубины пародонтальных карманов – на $18,92\%$; соответствующие превышения в 3-ей основной группе были более значительны и составили $47,61\%$; $49,81\%$; $50,37\%$; $61,81\%$; $28,65\%$ и $34,68\%$ (Таблица 4.1.3).

Средняя суммарная эффективность повышения эффективности лечения агрессивного пародонтита во 2-ой основной группе превосходила группу контроля более чем на $34,48\%$; а в 3-ей основной группе – более чем на $45,49\%$ (Таблица 4.1.3).

Гипертония и ожирения - важный модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистой патологии и все меры, направленные на выявление и контроль за её развитием и прогрессированием является важнейшим приоритетом здравоохранения. Агрессивный пародонтит может влиять на распространенность коморбидных заболеваний, а лечение заболеваний

пародонта могут сыграть важную роль в профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

При этом отдельные публикации по проблеме подтверждают положительное влияние лечения заболеваний пародонта на снижение САД и ИМТ. Разработанная на основе многоплановых клинико-лабораторных исследований комплексная схема терапии заболеваний пародонта показала высокий клинический результат у пациентов с сочетанной патологией агрессивным пародонтита и коморбидных заболеваний и является эффективной в лечении этой категории пациентов.



§4.2. Оценка эффективности разработанного метода терапии по липидному профилю крови

В настоящее время существуют доказательства роли пародонтопатогенной инфекции в воспалении сосудов и атеросклерозе [14]. Установлено, что терапия пародонта приводит к снижению концентраций CRP и IL-6 в сыворотке, а также улучшает функцию эндотелия [14,15]. Кроме того, было показано, что лечение пародонта снижает уровень холестерина и триглицеридов как у взрослых [16,17], так и у детей [18]. Также появляются доказательства того, что успешное лечение пародонта может помочь снизить риск развития осложнений ССЗ у пациентов с коморбидностью [19]. В этой связи актуальна оценка влияния новых методов терапии на уровень липопротеидов крови.

Таблица 4.2.1

Сравнительные данные липидного спектра крови в динамике терапии агрессивным пародонтита у пациентов с коморбидностью

Показатель	АПЛС	АПСТ	АПТС
------------	------	------	------

	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХ, ммоль/л	5,8±0,11	3,42±0,06	6,5±0,12	5,6±0,06	7,1±0,13	5,9±0,06
ТГ, ммоль/л	1,62±0,19	0,58±0,12	1,79±0,13	0,74±0,12	1,85±0,12	0,99±0,12
ЛПНП	3,08±0,19	1,80±1,22	3,20±0,11	1,85±1,21	3,24±0,13	1,94±1,12
ЛПВП	0,05±0,004	1,10±0,07	0,03±0,003	0,81±0,06	0,01±0,003	0,72±0,05
индекс атерогенности	1,02±0,12	2,22±0,08	1,11±0,12	1,81±0,07	0,42±0,14	1,82±0,05

Примечание: $p < 0,05$, доверительный уровень различий.

Из таблицы 4.2.1. видно, что до лечения показатели липидного спектра в крови в группах сравнения были идентичны, что позволило сравнить результаты лечения (Таблица 4.2.1). После лечения у пациентов всех групп установлена положительная динамика липидного спектра крови, с более выраженным эффектом в основных группах (Таблица 4.2.1). Так, в 1а подгруппе после стандартной терапии агрессивным пародонтита уровень ОХ понизился на 21,22%; ТГ- на 12,50%; ЛПНП – на 14,29%; ЛПВП – на 13,92% и индекса атерогенности – на 7,28%. Таким образом, применение стандартной терапии агрессивным пародонтита не приводит к полной нормализации липидного спектра крови (Таблица 4.2.1).

Использование дополнительной патогенетической терапии способствует значительному повышению эффективности восстановления липидного спектра. ТАК, во 1а подгруппе после лечения уровень ОХ понизился на 28,36%; ТГ- на 19,51%; ЛПНП – на 18,18 %; концентрация протективных ЛПВП увеличилась на 23,00 % и индекса атерогенности – на 712,54%; соответствующая динамика в 1а подгруппе составила 31,34% ; 26,83%; 23,84; 35,80 и 20,39% (Таблица 4.2.1. и Рисунок 4.2.1).

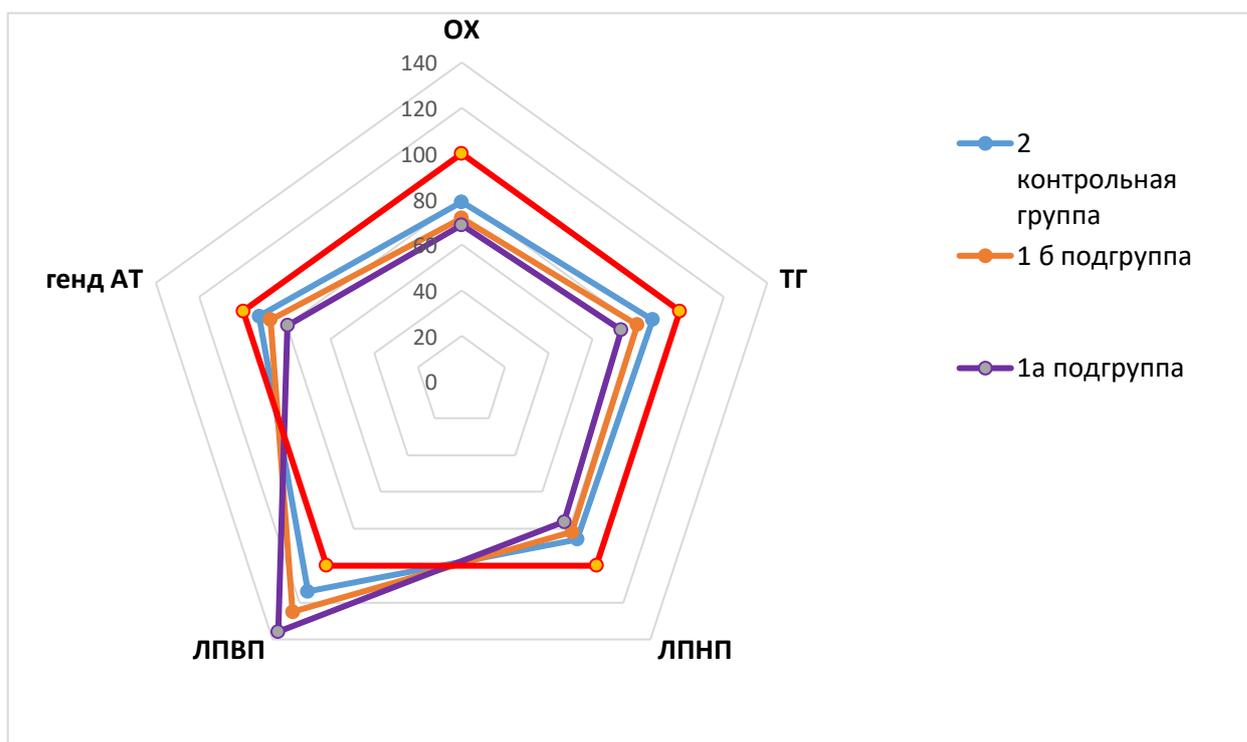


Рисунок 4.2.1. Динамика липидного спектра крови после лечения в группах сравнения (в % от величины до лечения -100%).

Сравнительный анализ эффективности (в %) нормализации липидного спектра крови в основных группах относительно контрольной группой представлен в Таблице 4.2.2.

Как видно из Таблицы 4.2.2. эффективность снижения концентрации ОХ во 1а подгруппе превосходила соответствующую динамику в 3-ой контрольной группе на 14,40%; снижения ТГ – на 21,50%; снижения ЛПНП – на 11,98%; увеличения концентрации протектиных ЛПВП – 28,65% и снижения индекса атерогенности – на 26,54% ; соответствующая динамика в 1б подгруппе составила 19,25%; 36,44%; 24,99%; 44,01; и 47,38% (Таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2
Эффективность (в %) нормализации липидного спектра крови в основных группах по отношению к группе контроля

Показатели	Эффективность по отношению К	2 контрольная группа	1а подгруппа	1б подгруппа

ДХ	до лечения	21,22	28,36	31,34
	контроль		>14,40	>19,25
Т2	до лечения	12,50	19,51	26,83
	контроль		>21,50	>36,44
ЛПНП	до лечения	14,29	18,18	23,81
	контроль		>11,98	>24,99
ЛПВП	до лечения	13,92	25,10	35,80
	контроль		> 28,65	>44,01
Индекс НТ	до лечения	7,28	12,54	20,39
	контроль		>26,54	>47,38
Σ (сумма)			103,07	172,07
М ср.			>20,61	>34,41
Место		3	2	1

Средняя суммарная эффективность повышения эффективности лечения агрессивного пародонтита по восстановлению липидного спектра крови в 1б подгруппе превосходила группу контроля более чем на 20,61%; а в 1а подгруппе – более чем на 34,41 % (Таблица 4.2.2).

Этиология агрессивным пародонтита включает иммунологические и воспалительные процессы, возникающие в ответ на инфекцию пародонтальных бактерий [8]. Кроме того, пародонтит связан с более высокими уровнями в сыворотке крови различных биомаркеров воспаления, таких как интерлейкин 6, простагландин и С-реактивный белок (CRP) [9]. Более того, продукты перекисного окисления при агрессивным пародонтите и коморбидного фона взаимодействуют с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), что может привести к образованию пенистых клеток с липидами и холестерина в эндотелиальном просвете, дисфункции эндотелия и атерогенезу [12,13]. Повышенное окисление ЛПНП также присутствует в тканях ротовой полости [13,14, 15].

Таким образом, состав липидного профиля крови детерминирован как тяжесть воспалительно-деструктивного поражения пародонта, так и системной патологией. Полученное нами восстановление липидного профиля после системной терапии агрессивным пародонтитом отражает нормализацию системных и локальных патогенетических механизмов, определяющих тяжесть агрессивным пародонтитом.

§4.3. Оценка эффективности разработанного метода терапии по иммунному спектру у больных агрессивным пародонтитом при коморбидности ССС

По данным цитологического исследования системной иммунологической разницы в группе после ПТ-чашки на фоне комплексного плана лечения JgM, JgG и JgA находятся в соответствующем распределении: 11,8 0,10; 0,2 0,10; 0,30 0,11 и 12,8 0,2; 0,4 0,2; Сравнительно проанализировано уменьшение максимальной магнитуды 0,50-0,3. Т-система иммунитета и относительное количество Т-лимфоцитов составляют 3,2 и 3,6 соответственно; было обнаружено, что 2.5 и 3.1 вписываются в карту.

При анализе лечения колхицином нейтропения, количество лимфоцитов и моноцитов увеличились на 5,2% и 3,6% соответственно. В цитологическом анализе снижение количества клеток эпителиального типа сочеталось с увеличением количества нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов (в соответствующем тесте: $p=0,31$ ($p<0,05$)), что свидетельствует о снижении при микоплазменной контаминации и является критерием степени воспаления в клетках пародонтальной ткани. Также в 7 из 10 случаев обнаружено снижение клеточной инфильтрации плазматическими клетками, лимфоцитами, эозинофилами и нейтрофилами, что косвенно характеризует активность и тяжесть воспаления при АП.

На фоне комплексного лечения проанализировано цитологическое действие колхицина на Т-лимфоциты, отмечено увеличение на 3,6 га и 3,1 карты. В этой группе максимальная концентрация JgM, JgG и JgA в

соответствующем распределении составляет: 12,5-0,10; 0,4 0,2; 0,5 0,2 и 10,8 0,2; 0,3 0,2; 0,20-0,2 ($p < 0,05$) отмечена тенденция к снижению.

Таким образом, в нашем исследовании проанализировано явное проявление АП объясняется уменьшением количества эпителиальных клеток в цитологическом анализе в сочетании с относительным наличием нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов в десневой жидкости. Стоит отметить, что эффективность комплексного лечения оказалась очевидна как в острой, так и в хронической стадии АП. Также отмечалось улучшение активности местного иммунозащитного фактора, выраженности воспалительной реакции, снижение микробной обсемененности пародонтальной ткани в зоне поражения. Эта разница приводит к уменьшению выраженности клинических признаков ССЗ, физической переносимости, повышению насыщения крови кислородом и улучшению качества жизни больных.

На фоне комплексного лечения (с использованием местно с аппликацией колхицина в виде геля на десну) наблюдается заметное снижение количества эпителиоподобных клеток влияет на Т-систему иммунной системы и при цитологическом анализе было превышено относительное обнаружение Т-лимфоцитов. Также отмечено увеличение нейтрофилов на 5,2%, лимфоцитов на 2,3%, моноцитов на 3,6% ($p < 0,05$); после компрессионной пробы выявлен положительный сдвиг эндотелийзависимой вазодилатации: достоверное увеличение максимальной систолической скорости (+5,2%) и снижение показателя вязкости кровообращения (+6,7%) ($p < 0,05$ по сравнению с первоначальный тест). Также наблюдалась тенденция к достоверному снижению эффекта активной нервозности в первой группе (5,4% по сравнению с исходной группой $p < 0,05$). Также была отмечена, что окислительный стресс участвует в деструкции тканей пародонта и положительно коррелирует с тяжесть заболевания пародонта. Надо отметить, колхицин может предотвратить разрушение тканей пародонта путем регуляции окислительного стресса при агрессивном пародонтите.

Эти результаты показали, что колхицин может быть потенциальным новым терапевтическим агентом для ингибирования резорбции кости и модуляции воспалительных цитокинов при агрессивном пародонтите.

Таким образом, остается необходимость в дальнейшем изучении клинических оценок для разработки препарата для лечения заболеваний пародонта. Таким образом, колхицин как в низких, так и в высоких дозах может предотвращать деструкцию тканей пародонта, регулируя уровень цитокинов, уровни, резорбцию кости и окислительный стресс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агрессивный пародонтит — распространенное хроническое воспалительное заболевание, вызванное микробным дисбиозом полости рта. Начало и прогрессирование заболевания могут длиться десятилетиями и зависят от генетических факторов и факторов окружающей среды. Это распространенное заболевание полости рта характеризуется прогрессирующим разрушением твердых и мягких тканей, поддерживающих зуб, включая периодонтальную связку и альвеолярную кость. Невылеченный агрессивный пародонтит неизбежно приводит не только к потере зубов, но и к жевательным нарушениям и отрицательно влияет на качество жизни пациента (Graziani F, Music L et al. 2019).

Как и все заболевания сердца, такие как артериальная гипертония, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, метаболический синдром, агрессивный пародонтит является серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку им страдает более половины населения мира, а у 5-15% населения мира наблюдается тяжелая форма заболевания, что приводит к увеличению затрат на лечение полости рта как самим больным, так и здравоохранением в целом (Kassebaum N., Vernabé E. et al. 2014 г.). Доказательства связи агрессивного пародонтита с системными заболеваниями ранее были сосредоточены на выводах о том, что пародонтальные бактерии и их эндотоксины физически распространяются через кровообращение (Konkel J.E., O'Boyle C. et al. 2019 г.). Однако агрессивный пародонтит также вызывает системное воспаление, на что указывает повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ и $IL-6$ в сыворотке пациентов (Sanz M, Marco del Castillo A et al. 2020 г.). В результате хронического воспаления пародонта, эндотоксемии, бактериемии и системного воспаления в совокупности возникают многочисленные системные заболевания, включая атеросклероз и все его проявления.

Последние данные свидетельствуют о том, что пародонтит связан с более высоким кровяным давлением и дисфункцией эндотелия (Hubberten M, Vochenek G. 2019).

Недавние исследования подтвердили, что лечение агрессивным пародонтита может быть новым немедикаментозным подходом к лечению гипертонии. В основе этого улучшения сосудистой функции может лежать влияние лечения агрессивным пародонтита на улучшение функции эндотелия по оценке FMD. Возможным механизмом, с помощью которого местное лечение пародонта улучшает функцию эндотелия у пациентов с агрессивным пародонтитом, является активация эндотелиальной синтазы оксида азота или сам оксид азота (eNOS/NO). Оксид азота в основном продуцируется eNOS в эндотелиальных клетках и индуцирует расслабление гладкомышечных клеток. Между тем, IL-6, TNF α , IL-1 β и СРБ напрямую снижали eNOS как на уровне РНК, так и на уровне белка в эндотелиальных клетках человека. В результате биодоступность NO в сыворотке снижается, что приводит к эндотелиальной дисфункции, а агрессивным пародонтит ассоциируется с этим суррогатным маркером сердечно-сосудистых заболеваний. Гепатоциты являются основным продуцентом СРБ, запускаемым стимуляцией IL-6 и IL-1 β , в то время как TNF α также повышает продукцию СРБ в клетках гладкой мускулатуры коронарных артерий человека.

Есть немногочисленные исследования, которые выявили прогрессивное снижение уровня СРБ до 6 месяцев у пациентов с агрессивным пародонтитом после эффективного лечения. Это также было связано со снижением уровня сывороточного IL-6, TNF α , и IL-1 β у пациентов с агрессивным пародонтитом по сравнению с СРБ, IL-6, TNF α и IL-1 β после лечения пародонтита могут восстанавливать активность eNOS и биодоступность NO, что приводит к улучшению эндотелиальной дисфункции исходным уровнем. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня СРБ, IL-6, TNF α и IL-1 β после лечения пародонтита могут

восстанавливать активность eNOS и биодоступность NO, что приводит к улучшению эндотелиальной дисфункции.

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Ежегодная летальность составляет около 30% от всех случаев смерти, из них более 7 миллионов человек умирают вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), что составляет 12,8% (World Health Organization. Preventing chronic disease: A vital investment //http://www.who.int./chp/chronic disease report/).

В настоящее время среди причин смертности в Узбекистане ИБС удерживает лидирующее место и составляет по итогам 2019 года 63%. По высказыванию президента Узбекистана Ш.М.Мирзиёева на селекторном совещании в апреле 2022 года в нашей стране 53% людей с 30 до 70 лет болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХИБС играет ведущую роль, которая приводит к инвалидизации и высокой смертности.

Это обуславливает целесообразность оценки состояния цитокинов на фоне базисной терапии и присоединения к лечению препаратов, обладающих доказанной противоишемической активностью, таких как колхицин. Все это способствует дифференцированному подходу к терапии, повышению эффективности лечения, качества жизни пациентов, что в целом имеет немаловажное социально-экономическое значение и предусматривает создание новых способов прогнозирования течения заболевания. В настоящее время после стентирования больной получает планово статины и двойную антиагрегантную терапию. К концу первого года после стентирования остаются на статинах 19% больных, а антиагрегантную терапию ограничивают аспирином.

Современные данные показывают, что с медленно прогрессирующей природой атеросклероза и всеми болезнями сердечно-сосудистой системы лучше всего бороться,

обращаясь к 3 основным столпам болезни: контролю дислипидемии, гемостазу и воспалительной реакции.

Внимание к колхицину последние годы, как к противовоспалительному препарату не только в лечении подагры не ослабевает, но и в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда и при хронической ишемической болезни сердца. Противовоспалительный эффект колхицина связан с несколькими механизмами, главный из которых – ингибирование инфламмасом. При блокаде инфламмасом снижается запрограммированная гибель клеток и выработка цитокинов. Этим механизмом обладает колхицин, который предотвращает развитие цитокинового шторма. Это было с успехом продемонстрировано при Covid-19, когда колхицин вошел в рекомендации по лечению этой пандемии для предотвращения цитокинового шторма.

В настоящее время колхицин рассматривается в качестве одного из препаратов первой линии в лечении хронической ишемической болезни сердца наряду со статинами и антиагрегантами.

В работе были обследованы 100 больных, поступившие на лечение в городскую (областной) стоматологическую поликлинику с тяжелым агрессивным пародонтитом. Возраст больных от 18 до 35 лет. Для установления диагноза мы выясняли: анамнез, возраст, течение заболевания, сопутствующие фоновые заболевания. Из общего количества обследованных больных 40 больных молодого возраста (18-25 лет) и 40 больных среднего возраста (25-35 лет). Средний возраст больных составил $21,5 \pm 1,9$.

Больные были разделены на 2 группы:

1а подгруппа - сравнения - 40 больных с агрессивным пародонтитом и коморбидной патологией на фоне базисной терапии обоих заболеваний.

1б подгруппа - основная – 40 больных с агрессивным пародонтитом и коморбидной патологией на фоне базисной терапии обоих заболеваний и местного применения колхицина.

2 группу контроля составят 20 здоровых людей.

При госпитализации проводилась оценка тяжести агрессивного пародонтита и определялись имеющие коморбидные патологии: ишемическая болезнь сердца (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), артериальная гипертензия, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром.

Известно, что тяжесть агрессивным пародонтита и его реакция на лечение определяется наличием и тяжестью фоновой соматической патологии. Для негативирования влияния фоновой соматической патологии на результат лечения группы сравнения были рандомизированы по частоте соматической патологии.

Всем пациентам при поступлении в приемное отделение проводилось стандартное общеклиническое обследование, включающее осмотр стоматолога и терапевта, при необходимости смежных специалистов. Стандартный набор исследований включал общий анализ крови, биохимическое исследование крови, определение про и противовоспалительных цитокинов, ЭКГ и ЭхоКГ.

Комплекс клинических обследований включал опрос пациентов, а также стандартные методы обследования полости рта и состояния пародонта.

Оценивался индексный показатель гигиены полости рта - индекс оральной гигиены (ОИ-S индекс) по G.S. Green и J.R. Vermillion, 1960; пародонтальный индекс (PI) по Russel, 1967; папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) по С. Parma, 1960; степень кровоточивости десен по Muhlemann-Cowell, 1975; подвижность зубов по Д.А. Энтину; глубину пародонтальных карманов измеряли при помощи градуированного зонда.

При терапии агрессивного пародонтита у пациентов с ожирением и гипертензией придерживались общепринятых требований к лечению заболеваний пародонта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Пациентов с агрессивным пародонитом информировали о более высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда или инсульт и рекомендовали снизить нагрузку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, избыточный вес, артериальное давление, контроль уровня липидов и глюкозы, лечение заболеваний пародонта и соблюдение гигиены полости рта).

Тщательно проанализировали анамнез для оценки факторов риска гипертонической болезни, таких как диабет, ожирение, курение, гиперлипидемия и гипергликемия. Пациенты были проконсультированы врачом-терапевтом.

До начала лечения больные с артериальной гипертонией и ИБС, а также СД2, метаболическим синдромом принимали иАПФ, сартаны, в-адреноблокаторы, и другие препараты приходили на консультацию к стоматологу с АД не выше 130/90мм.рт.ст. Тщательно проанализировали анамнез для оценки факторов риска гипертонической болезни, таких как диабет, ожирение, курение, гиперлипидемия и гипергликемия. Пациенты были проконсультированы врачом-терапевтом.

Поскольку вмешательства на пародонте у пациентов с гипертонией, принимающих те или иные группы антикоагулянтов, обычно связаны с низким или средним риском кровотечения, всех пациентов консультировали на предмет возможного кровотечения с врачом / кардиологом. Для местного лечения возможных кровотечений использовали местные гемостатические агенты (такие как окисленная целлюлоза, рассасывающиеся желатиновые губки, швы, жидкости для полоскания рта с транексамовой кислотой, компрессионная марля, пропитанная транексамовой кислотой).

Все травмирующие вмешательства на пародонте (кюретаж пародонтальных карманов, удаление назубных отложений, шлифовку и полировку корней зубов) осуществляли в несколько 30–45-минутных сеансов, чтобы минимизировать всплеск острого системного воспаления.

На первом этапе лечения осуществлялась санация полости рта: лечение кариозных зубов, удаление назубных отложений, устранение сураконтактов и травматической окклюзии, кюретаж ПК и наложение на пародонтальные карманы под защитно-фиксирующую повязку мази метрогил – дента, при необходимости больным назначали антибиотикотерапию. Препараты выбора при рефрактерном течении агрессивного агрессивным пародонтита препаратом выбора был амоксициллин/клавуланат 500/125 мг каждые 8 часов, метронидазол 500мг каждые 8 часов.

Для выявления особенностей распространённости агрессивного пародонтита в зависимости от наличия или отсутствия коморбидного фона были осуществлены сравнительные исследования в соответствии со специально разработанной для этого картой осмотров, адаптированной для пациентов с коморбидностью.

При оценке распространённости и потребности в лечении заболеваний агрессивного пародонта на фоне ожирения с коморбидностью соответствовал осмотренных без соматической патологии. Гендерное распределение пациентов в группах осмотра было идентичным. Во всех группах преобладали мужчины. Расхождение в удельном весе мужчин и женщин не превышало 5,0%.

Такое распределение осмотренных позволило оценить влияние тяжести коморбидного фона на характер течения заболеваний агрессивного пародонта.

В исследовании принимали участие пациенты с коморбидностью и клинически и подтвержденным диагнозом агрессивного пародонтита легкой степени (АПЛС); течения средней тяжести (АПСТ) и тяжелого течения (АПТС), контрольную группу составили пациенты с аналогичным диагнозом заболевания пародонта. Как видно из представленных в таблице 3.2.1. данных, группы сравнения были идентичны по гендерному и возрастному составу и тяжести коморбидных заболеваний.

Изучение индексных показателей гигиены, воспаления и уровня воспалительно-деструктивного поражения продемонстрировало отрицательное влияние коморбидных заболеваний на индексные показатели состояния тканей агрессивного пародонта. Индексные показатели состояния пародонта закономерно возрастали с нарастанием тяжести поражения пародонта как у пациентов с коморбидностью, так и в группе сравнения: уже при ГПЛС все индексные показатели значимо ($P \leq 0,05$) превосходили контрольные величины, что свидетельствовало о воспалительно-деструктивном процессе в пародонте в обоих сравниваемых группах осмотренных. Однако, статистически более значимые изменения обнаруживались у осмотренных с коморбидностью.

Отрицательное влияние соматической патологии на течение, тяжесть и прогноз стандартной терапии агрессивным пародонтитом широко освещается в специальной литературе. Доказано отрицательное влияние артериальной гипертонии и ожирения на риск развития заболеваний пародонта через механизмы подавления функции слюнных желез, оксидативный стресс и нарастание холестеринемии.

Одновременно заболевания пародонта могут быть фактором риска развития или усугубления клинического течения сердечно-сосудистых патологий и артериальной гипертонии. Было выявлено, что наличие коморбидного фона ассоциировано с большей потребностью в лечении агрессивным пародонтитом по кодам CPITN индекса. Так, средняя интенсивность сегментов с кодом 3 ($ПК \geq 4-5$ мм) у осмотренных с коморбидностью была равна $1,32 \pm 0,06$ против $0,58 \pm 0,02$ ($P \leq 0,05$) в группе сравнения; соответствующие соотношения интенсивности кода 4 ($ПК \geq 6,0$ 4-5 мм) и кода X (отсутствующие сегменты) составили $0,69 \pm 0,03$ против $0,25 \pm 0,01$ ($P \leq 0,05$) и $0,59 \pm 0,02$ против $0,26 \pm 0,01$ ($P \leq 0,05$).

В многопараметрическом анализе была обнаружена значимая взаимосвязь между коморбидностью и агрессивным пародонтитом. Было обнаружено, что высокий уровень холестерина, ЛПНП и триглицеридов в

крови и ротовой жидкости связан с увеличением тяжести агрессивным пародонтита: показатели липидного обмена статистически значимо увеличивались с нарастанием тяжести агрессивным пародонтита. При этом у пациентов с коморбидностью эта связь однозначно более выражена. Так, у пациентов с коморбидностью повышение уровня показателей липидного метаболизма обнаруживается уже при агрессивным пародонтите легкого течения.

Так, уровень общего холестерина крови был повышен на 28,89%; триглицеридов – на 18,52%; липидов низкой плотности на 20,0% при этом уровень протективных липидов высокой плотности, напротив, понижен на 18,18%; индекс атерогенности повышен на 17,24%.

Нарастание тяжести локального воспалительно-деструктивного поражения пародонта у пациентов с АПТС было ассоциировано с ещё большим увеличением концентраций показателей липидного метаболизма в обоих изучаемых биологических жидкостях, с достоверно более значимым увеличением у больных гипертонической болезнью. Так, в ротовой жидкости концентрация общего холестерина у больных гипертонией была увеличена на 57,78% ($P \leq 0,01$); а у пациентов без гипертонической болезни – на 26,67% ; соответствующая динамика триглицеридов составила 66,67% и 29,63% липидов низкой плотности – 60,00% и 33,33%; а снижение концентрации протективных липидов высокой плотности соответственно 35,45% и 18,18 и индекса атерогенности - 47,41% и 18,97%.

Таким образом, анализ полученных результатов продемонстрировал связь развития агрессивным пародонтита с низким уровнем в изучаемых биологических жидкостях липопротеины высокой плотности и высокий уровень липопротеинов низкой плотности и холестерина. Таким образом клиническое состояние тканей пародонта напрямую коррелирует с системным метаболизмом липидов [16].

Поскольку механизмы взаимосвязи липидного метаболизма и заболеваний пародонта, а также этиологическая и метаболическая роль

пародонтопагенных бактерий в патогенезе заболеваний пародонта интенсивно изучаются в последние годы, в данной работе осуществлены исследования влияния ассоциации агрессивного пародонтита и ожирения, гипертонической болезни на состояние липидного обмена. Показано, что наличие коморбидного фона у пациентов с агрессивным пародонтитом изменяет липопротеидный профиль в сторону увеличения его проатерогенного потенциала. Доказана связь этих нарушений с тяжестью клинического течения агрессивным пародонтитом. Важно отметить, что связь между агрессивным пародонтитом и коморбидными заболеваниями является взаимоусиливающей. В этой связи актуальна оценка риска развития нарушений липидного спектра ротовой жидкости у пациентов с коморбидностью и различной тяжестью агрессивного пародонтита.

В данную главу включены результаты определения взаимосвязи микробиологических и иммунологических механизмов развития заболеваний, качества питания и психоэмоционального состояния больных. В исследовании проанализирована связь ССЗ с воспалением пародонтита у больных с коморбидностью и агрессивным пародонтитом. а также описан ряд худших систем.

Количество нейтрофилов с высоким уровнем экспрессии у больных с заболеваниями Ia подгруппы выше, чем у больных Ib подгруппы.

Системные иммунологические изменения анализировали при цитологическом исследовании периферической крови больных коморбидностью.

Результаты определение ФНО – α у пациентов с коморбидностью свидетельствует о ее статистически незначимом повышении в обеих группах пациентов, однако в Ia подгруппе по сравнению со Ib подгруппой достоверно значимо высокий. Наряду с этим проведенные исследование показали, у больных с коморбидностью также наблюдается повышение уровня IL-6 в сыворотке крови (в обеих группах).

Известно, что при оценке СС рисков уровень высокочувствительного СРБ менее 1,0 мг/л расценивают как низкий, 1-3 мг/л – как средний, более 3 мг/л указывает на повышенный риск развития ССЗ.

Полученные нами данные со стороны СРБ говорят о том, что наши пациенты оказались с средним риском развития ССЗ, так как это пациенты молодого и среднего возраста с АГ и ожирением. В 1а подгруппе средний показатель СРБ составил $2,79 \pm 0,08$ мг/л, а во 2 группе $2,60 \pm 0,03$ мг/л соответственно, а в группе контроля составил $2,44 \pm 0,06$ мг/л.

Характерной особенностью микробного поражения тканей пародонта является этилен клеточная инфильтрация, представленная плазматическими клетками, лимфоцитами, эозинофилами и нейтрофилами. Косвенно это отражается на активности и интенсивности регенерации в зависимости от преобладания тех или иных клеточных элементов. Так, у 5 из 10 отмечен высокий уровень активности фазы восстановления, анализ нейтрофильных гранулоцитов, дегрануляция, слизь десен, утолщение. В связи с хроническим воспалением в основной части ПК наблюдались тяжелые последствия нарушения антимикробной функции нейтрофильных гранулоцитов, лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации.

До начала лечения пациенты в группах сравнения предъявляли однотипные жалобы, характерные для агрессивным пародонтита средней степени тяжести, необходимо отметить, что средне групповых различий в частоте жалоб до лечения в группах сравнения не обнаружено, что позволило сравнивать результаты лечения. Во всех группах после лечения регистрировалось снижение частоты жалоб, при этом достоверно более выраженная динамика регистрировалась в 1 а подгруппе. Так, при использовании стандартной терапии агрессивного пародонтита (1б подгруппа), несмотря на снижение частоты жалоб, достоверного их снижения относительно соответствующей частоты до лечения не установлено; расширение спектра применяемых средств терапии (1б подгруппа) сопровождалось достоверных снижением частоты лишь части

предъявляемых до лечения жалоб, а применение расширенной схемы лечения (2 контрольная группа) приводило в достоверному снижению всех жалоб.

При осмотре пародонта обнаруживается рыхлый, фестончатый десневой край, обильное гнойное отделяемое из десневых карманов, воспалённая десна, расшатанность зубов, обильные рыхлые назубные отложения. Объективное инструментальное обследование пародонта позволило оценить тяжесть поражения пародонта в группах сравнения и дать ему объективную оценку

После лечения происходило существенное улучшение клинического состояния пародонта, значительно улучшалась гигиена полости рта, снижались индексные показатели клинического состояния пародонта, уменьшались кровоточивость и расшатанность зубов, а также глубина пародонтальных карманов. Применение патогенетически ориентированных схем лечения приводило к существенному улучшению клинического состояния пародонта, о чём свидетельствовала более существенная положительная динамика индексных показателей в основных группах. Так, снижение величины индекса гигиены после лечения во 1а подгруппе превосходило соответствующую динамику в 2-ой контрольной группе на $\geq 39,46\%$; индекса PI более чем на $\geq 40,96\%$; индекса РМА в % - $\geq 38,28\%$; индекса кровоточивости Мюллермана $\geq 53,47\%$; подвижности зубов – на $15,80\%$; а глубины пародонтальных карманов – на $18,92\%$; соответствующие превышения в 1б подгруппе были более значительны и составили $47,61\%$; $49,81\%$; $50,37\%$; $61,81\%$; $28,65\%$ и $34,68\%$.

Средняя суммарная эффективность повышения эффективности лечения агрессивного пародонтита во 1а подгруппе превосходила группу контроля более чем на $34,48\%$; а в 1б подгруппе – более чем на $45,49\%$.

Гипертония и ожирения - важный модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистой патологии и все меры, направленные на выявление и контроль за её развитием и прогрессированием является важнейшим приоритетом здравоохранения. Агрессивный пародонтит может влиять на

распространенность коморбидных заболеваний, а лечение заболеваний пародонта могут сыграть важную роль в профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

При этом отдельные публикации по проблеме подтверждают положительное влияние лечения заболеваний пародонта на снижение САД и ИМТ. Разработанная на основе многоплановых клинико-лабораторных исследований комплексная схема терапии заболеваний пародонта показала высокий клинический результат у пациентов с сочетанной патологией агрессивным пародонтита и коморбидных заболеваний и является эффективной в лечении этой категории пациентов.

На фоне комплексного лечения (с использованием местно колхицина в виде порошка на десну) наблюдается заметное снижение количества эпителиоподобных клеток влияет на Т-систему иммунной системы и при цитологическом анализе было превышено относительное обнаружение Т-лимфоцитов. Также отмечено увеличение нейтрофилов на 5,2%, лимфоцитов на 2,3%, моноцитов на 3,6% ($p < 0,05$); после компрессионной пробы выявлен положительный сдвиг эндотелий зависимой вазодилатации: достоверное увеличение максимальной систолической скорости (+5,2%) и снижение показателя вязкости кровообращения (+6,7%) ($p < 0,05$ по сравнению с первоначальный тест). Также наблюдалась тенденция к достоверному снижению эффекта активной нервозности в первой группе (5,4% по сравнению с исходной группой $p < 0,05$). Также была отмечена, что окислительный стресс участвует в деструкции тканей пародонта и положительно коррелирует с тяжесть заболевания пародонта. Надо отметить, колхицин может предотвратить разрушение тканей пародонта путем регуляции окислительного стресса при агрессивном пародонтите.

Эти результаты показали, что колхицин может быть потенциальным новым терапевтическим препаратом для ингибирования резорбции кости и модуляции воспалительных цитокинов при агрессивном пародонтите.

Таким образом, остается необходимость в дальнейшем изучении клинических оценок для разработки препарата для лечения заболеваний пародонта. Таким образом, колхицин как в низких, так и в высоких дозах может предотвращать деструкцию тканей пародонта, регулируя уровень цитокинов, уровни, резорбцию кости и окислительный стресс.

ВЫВОДЫ

1. Агрессивный пародонтит связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, КМЗ, АИЗ и ПР; и они были статистически значимыми. Имея это в виду, важно уделять особое внимание пациентам с агрессивным пародонтитом и устранять факторы риска, чтобы предотвратить развитие и прогрессирование таких состояний. Крайне важно внедрять на лечение воспаления десен и связанных с ним последствий, а также улучшать коммуникацию между терапевтическим и стоматологическими службами, чтобы снизить риск ухудшения состояния больного.
2. Развитие агрессивного пародонтита у молодых пациентов с коморбидностью ассоциировано снижением эндотелиальной функции, увеличением маркеров цитокинового воспаления, что стало причиной увеличения тяжести пародонтита.
3. У пациентов с агрессивным пародонтитом на фоне коморбидной патологии уровень цитокинов ИЛ-6 и ФНО-а многократно повышен. Со степенью тяжести АГ и ожирение сочетанное повышение концентрации в содержимом ПК выявляется только для ФНО-а и ИЛ-6. Для величин ФНО-а и ИЛ-6 в содержимом ПК имеется четкая гендерная зависимость: при всех степенях тяжести и во всех возрастных группах у женщин отмечаются более высокие уровни концентрации по сравнению с мужчинами. С возрастом пациентов в содержимом ПК повышается только уровень ФНО-а,
4. Применение колхицина в комплексной лечении приводит к достоверному улучшению клинического состояния пародонта.
5. Включение в комплексную терапию местного применение колхицина повышает эффективность стандартной терапии по восстановлению физико-химических показателей ротовой жидкости более чем на 34,48%; нормализации липидного спектра крови более чем на 20,61%.

6. После проведенного лечения и улучшения состояния тканей пародонта пациенту рекомендован регулярный контроль для предупреждения прогрессирования заболевания. Этот контроль должен быть проведен ежемесячно, в течение первых 6 месяцев после окончания лечения.

Литература

1. Albandar JM. Aggressive periodontitis: Case definition and diagnostic criteria. *Periodontology* 2000 2014;65:13-26.
2. Araújo MM, Martins CC, Costa LCM, *et al.* Association between depression and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodon-ol* 2016;43:216–28.
3. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
4. Asikainen S, Jousimies-Somer H, Kanervo A, Saxén L. Actinobacillus actinomycetemcomitans and clinical periodontal status in Finnish juvenile periodontitis patients. *J Periodontol* 1986;57:91-3.
5. Badimon L, Peña E, Arderiu G, *et al.* C-Reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. *Front Immunol* 2018;9:9430–430.
6. Baer PN. The case for periodontosis as a clinical entity. *J Periodontol* 1971;42:516-20.
7. Bäumer A, Predl B, Cosgarea R, Kim TS, Reitmeir P, Eickholz P, *et al.* Tooth loss in aggressive periodontitis after active periodontal therapy: Patient-related and tooth-related prognostic factors. *J Clin Periodontol* 2011;38:644-51.
8. Bhansali RS, Yeltiwar RK, Bhat KG. Assessment of peripheral neutrophil functions in patients with localized aggressive periodontitis in the Indian population. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17:731-6.
9. Bingham CO, Moni M. Periodontal disease and rheuma-id arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Curr Opin Rheuma-l* 2013;25:345–53.
10. Black GV. Diseases of the peridental membrane having their beginning at the margin of the gum. In: Litch WF, editor. American System of Dentistry. Vol. 1, 2nd ed. Philadelphia: Lea Brothers; 1886. p. 953-79.
11. Blak BT, Thompson M, Dattani H, *et al.* Generalisability of the health improvement network (thin) database: demographics, chronic disease prevalence and mortality rates. *Inform Prim Care* 2011;19:251–5.

12. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, *et al.* Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol* 2013;40 Suppl 14:S135–52.
13. Borgnakke WS. Does treatment of periodontal disease influence systemic disease? *Dent Clin North Am* 2015;59:885–917.
14. Butler JH. A familial pattern of juvenile periodontitis (periodontosis). *J Periodontol* 1969;40:115-8.
15. Carrion J, Scisci E, Miles B, *et al.* Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential. *J.i.* 2012;189:3178–87.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Periodontal disease, 2013. Available: <https://www.cdc.gov/oralhealth/conditions/periodontal-disease.html> [Accessed 30 Sep 2020].
17. Chandan JS, Keerthy D, Gokhale KM, *et al.* The association between exposure - domestic abuse in women and the development of syndromes indicating central nervous system sensitization: a retrospective cohort study using UK primary care records. *Eur J Pain* 2021;25:ejp.1750.
18. Chandan JS, Keerthy D, Zemedikun DT, *et al.* The association between exposure - childhood maltreatment and the subsequent development of functional somatic and visceral pain syndromes. *EClinicalMedicine* 2020;23:100392.
19. Chandan JS, Okoth K, Gokhale KM, *et al.* Increased cardiometabolic and mortality risk following childhood maltreatment in the United Kingdom. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015855.
20. Chandan JS, Thomas T, Bradbury-Jones C, *et al.* Female survivors of intimate partner violence and risk of depression, anxiety and serious mental illness. *Br J Psychiatry* 2020;217:562–7.
21. Chandan JS, Thomas T, Bradbury-Jones C, *et al.* Intimate partner violence and temporomandibular joint disorder. *J Dent* 2019;82:98–100.
22. Chandan JS, Thomas T, Bradbury-Jones C, *et al.* Risk of cardiometabolic

disease and all-cause mortality in female survivors of domestic abuse. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014580.

23. Chandan JS, Thomas T, Gokhale KM, *et al.* The burden of mental ill health associated with childhood maltreatment in the UK, using the health improvement network database: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry* 2019;6:926–34.

24. Chandan JS, Thomas T, Lee S, *et al.* The association between idiopathic thrombocytopenic purpura and cardiovascular disease: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2018;16:474–80.

25. Chandan JS, Thomas T. The impact of inflammatory bowel disease on oral health. *Br Dent J* 2017;222:549–53.

26. Chen H-H, Huang N, Chen Y-M, *et al.* Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1206–11.

27. D'Aiuto F, Gable D, Syed Z, *et al.* Evidence summary: the relationship between oral diseases and diabetes. *Br Dent J* 2017;222:944–8.

28. D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D, *et al.* Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:954–65.

29. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol* 2013;40 Suppl 14:S85–105.

30. D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D, *et al.* Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:954–65.

31. Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, *et al.* Inflammation-Associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:426–36.

32. Das S, Krithiga GS, Gopalakrishnan S. Detection of human herpes viruses in patients with chronic and aggressive periodontitis and relationship between

viruses and clinical parameters. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16:203-9.

33. Dietrich T, Ower P, Tank M, *et al.* Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions - implementation in clinical practice. *Br Dent J* 2019;226:16-22.

34. Dietrich T, Sharma P, Walter C, *et al.* The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol* 2013;40 Suppl 14:S70-84.

35. Do L, Luizzi L. Tooth loss/Gum disease. In: *ARCPOH. Australia's oral health: national study of adult oral health 2017-18*. Adelaide: The University of Adelaide, South Australia, 2019.

36. Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol 2000* 2020;82:257-67.

37. Eke PI, Dye BA, Wei L, *et al.* Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012;91:914-20.

38. Eke PI, Wei L, Thorn-n-Evans GO, *et al.* Risk indicators for periodontitis in US adults: NHANES 2009 - 2012. *J Periodontol* 2016;87:1174-85.

39. Elamin A, Albandar JM, Poulsen K, Ali RW, Bakken V. Prevalence of aggregatibacter actinomycetemcomitans in Sudanese patients with aggressive periodontitis: A case-control study. *J Periodontal Res* 2011;46:285-91.

40. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013;40 Suppl 14:S153-63.

41. Fiolet ATL, Silvis MJM, Opstal TSJ, *et al.* Short-Term effect of low-dose colchicine on inflammatory biomarkers, lipids, blood count and renal function in chronic coronary artery disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *PLoS One* 2020;15:e0237665.

42. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2018;392:1736-88.

43. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2018;392:1789–858.
44. Genco RJ, Schifferle RE, Dunford RG, *et al.* Screening for diabetes mellitus in dental practices: a field trial. *J Am Dent Assoc* 2014;145:57–64.
45. Goel R, Chandan JS, Thayakaran R, *et al.* Cardiovascular and renal morbidity in Takayasu arteritis: a Population-Based retrospective cohort study from the United Kingdom. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:504–11.
46. Gokhale KM, Chandan JS, -ulis K, *et al.* Data extraction for epidemiological research (Dexter): a novel -ol for au-mated clinical epidemiology studies. *Eur J Epidemiol* 2021;36:165-178.
47. Gottlieb B. The formation of the pocket: Diffuse atrophy of alveolar bone. *J Am Dent Assoc* 1928;15:462-76.
48. Graziani F, Gennai S, Solini A, *et al.* A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes an update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol* 2018;45:167–87.
49. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and in- more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol* 2012;27:409–19.
50. Hans VM, Mehta DS. Genetic polymorphism of Fc γ -receptors IIa, IIIa and IIIb in South Indian patients with generalized aggressive periodontitis. *J Oral Sci* 2011;53:467-74.
51. Harris PA, Taylor R, Minor BL, *et al.* The REDCap Consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 2019;95:103208.
52. Horsfall L, Walters K, Petersen I. Identifying periods of acceptable computer usage in primary care research databases. *Pharmacoepidemiol Drug*

Saf 2013;22:64–9.

53. Jain N, Joseph R, Balan S, Arun R, Banerjee M. Association of interleukin-4 and interleukin-17F polymorphisms in periodontitis in Dravidian ethnicity Indian. *J Hum Genet* 2013;19:58-64.

54. Joshipura V, Subbaiah SK, Saiprakash RP, Dasakariyappa NT, Smitha BV. Mahantesha. Clinical and genetic aspects of generalized aggressive periodontitis in families of Tumkur district of Karnataka, India. *Indian J Dent Res* 2013;24:645.

55. Kim KK, Sung HM. Outcomes of dental implant treatment in patients with GAP: A systematic review. *J Adv Prosthodont* 2012;4:210-7.

56. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:1–14.

57. Kisely S, Sawyer E, Siskind D, *et al.* The oral health of people with anxiety and depressive disorders - a systematic review and meta- analysis. *J Affect Disord* 2016;200:119–32.

58. Kononen E, Müller HP. Microbiology of aggressive periodontitis. *Periodontology 2000* 2014;65:46-78.

59. Krishna MT, Subramanian A, Adderley NJ, *et al.* Allergic diseases and long-term risk of au-immune disorders: longitudinal cohort study and cluster analysis. *Eur Respir J* 2019;54:1900476.

60. Kulkarni C, Kinane DF. Host response in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2014;65:79-91.

61. Lafon A, Pereira B, Dufour T, *et al.* Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol* 2014;21:1155–67.

62. Lalla E, Kunzel C, Burkett S, *et al.* Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting. *J Dent Res* 2011;90:855–60.

63. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, *et al.* Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res* 2021;7:109–22.

64. Leng W-D, Zeng X-T, Kwong JSW, *et al.* Periodontal disease and risk of coronary heart disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies.

Int J Cardiol 2015;201:469–72.

65. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341–50.

66. Lin C-Y, Tseng C-F, Liu J-M, *et al.* Association between periodontal disease and subsequent sjögren's syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:771.

67. Lin T-C, Tseng C-F, Wang Y-H, *et al.* Patients with chronic periodontitis present increased risk for primary Sjögren syndrome: a nationwide population-based cohort study. *PeerJ* 2018;6:e5109.

68. Linden GJ, Linden K, Yarnell J, *et al.* All-Cause mortality and periodontitis in 60-70-year-old men: a prospective cohort study. *J Clin Periodon-l* 2012;39:940–6.

69. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, *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;125:2520–44.

70. Madianos PN, Koromantzos PA. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *J Clin Periodon-l* 2018;45:188–95.

71. Mahalakshmi K, Krishnan P, Chandrasekaran SC, Panishankar KH, Subashini N. Prevalence of periodontopathic bacteria in the subgingival plaque of a South Indian population with periodontitis. *J Clin Diagn Res* 2012;6:747-52.

72. Makkar H, Reynolds MA, Wadhawan A, *et al.* Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease: exploring the role of inflammation and mental health. *Pteridines* 2018;29:124–63.

73. McBrien KA, Souri S, Symonds NE, *et al.* Identification of validated case definitions for medical conditions used in primary care electronic medical record databases: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2018;25:1567–78.

74. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 2015;69:7–17.

75. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative - modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016;16:22–34.
76. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:1–14.
77. Nazarova K.A., Khilichev O.V., Kiyakbaev G.R. et al. Periinterventional cardiovascular risk and the methods for its reduction in coronary intervention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 9(8). pp.86-95.
78. Newby LK. Inflammation as a treatment target after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2562–3.
79. NHS Digital. Quality and Outcomes Framework (QOF) business rules v42 2019-2020 baseline release - NHS Digital, 2019. Available: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/data-collections-and-data-sets/data-collections/quality-and-outcomes-framework-qof/quality-and-outcome-framework-qof-business-rules/quality-and-outcomes-framework-qof-business-rules-v42-2019-2020-baseline-releas> [Accessed 31 Jul 2019].
80. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-Dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404–10.
81. Nutalapati R, Kasagani SK, Jampani ND, Mutthineni RB, Chintala S, Kode VS. Comparative evaluation of amoxicillin plus metronidazole and doxycycline alone in the nonsurgical treatment of localized aggressive periodontitis. *Indian J Oral Sci* 2014;5:112-8.
82. Orban B, Weinmann JP. Diffuse atrophy of the alveolar bone (periodontosis). *J Periodontol* 1942;13:31-45.
83. Orlandi M, Graziani F, D'Aiuto F. Periodontal therapy and cardiovascular risk. *Periodontol 2000* 2020;83:107–24.
84. Parvaneh M, Witting PK, Ku J, et al. Periodontitis induces endothelial dysfunction in mice. *Sci Rep* 2021;11:14993.
85. Patel N, Milward M. The oral implications of mental health disorders Part 2: depression. *Dent Update* 2019;46:119–24.

86. Peikert A, Kaier K, Merz J, *et al.* Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort. *Clin Res Cardiol* 2020;109:315–23.
87. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol* 2018;45:150–66.
88. Ramseier CA, Anerud A, Dulac M, *et al.* Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *J Clin Periodontol* 2017;44:1182–91.
89. Reichert S, Schulz S, Benten A-C, *et al.* Periodontal conditions and incidence of new cardiovascular events among patients with coronary vascular disease. *J Clin Periodontol* 2016;43:918–25.
90. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, *et al.* Low-Dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;380:752–62.
91. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, *et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31.
92. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–9.
93. Roca-Millan E, González-Navarro B, Sabater-Recolons M-M, *et al.* Periodontal treatment on patients with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018;23:e681–90.
94. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, *et al.* Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020;47 Suppl 22:4–60.
95. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, *et al.* Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. *J Clin Periodontol* 2020;47:268–88.
96. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, *et al.* Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol* 2000 2020;83:90–106.
97. Seitz MW, Listl S, Bar-Ils A, *et al.* Current knowledge on correlations

between highly prevalent dental conditions and chronic diseases: an umbrella review. *Prev Chronic Dis* 2019;16:180641.

98. Sharma K, Rai R. Prevalence of aggressive periodontitis in Moradabad population with their systemic manifestations: A cross sectional survey. *Sch J App Med Sci* 2014;2:384-94.

99. Song T-J, Kim J-W, Kim J. Oral health and changes in lipid profile: a nationwide cohort study. *J Clin Periodontol* 2020;47:1437–45.

100. Stambolieva E, Bourkova T. Comparative enzymatic histochemical investigations of gingival papillae in early parodontosis (periodontosis) and parodontitis (Periodontitis) traumatica. *J Periodontol* 1970;41:532-5.

101. Susin C, Haas AN, Albandar JM. Epidemiology and demographics of aggressive periodontitis. *Periodontology* 2000 2014;65:27-45.

102. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, *et al.* Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497–505.

103. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, *et al.* Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014;41:70–9.

104. Thomas T, Chandan JS, Subramanian A, *et al.* Epidemiology, morbidity and mortality in Behçet's disease: a cohort study using the health improvement network (thin). *Rheuma-logy* 2020;59:2785–95.

105. Thomas T, Chandan JS. Multidisciplinary management: inflammatory bowel disease. *Br Dent J* 2017;222:4–5.

106. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, *et al.* Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol* 2017;44:456–62.

107. Verhulst MJL, Teeuw WJ, Bizzarro S, *et al.* A rapid, non-invasive tool for periodontitis screening in a medical care setting. *BMC Oral Health* 2019;19:87.

108. Zălar D-M, Pop C, Buzdugan E, *et al.* Effects of colchicine in a rat model of diet-induced hyperlipidemia. *Antioxidants* 2022;11:230.

109. Агабабян И.Р., Солеева С.Ш. Место статинов в комплексном лечении SARS-CoV-2. Вопросы науки и образования. 2021. №14 (139). с.70-80.

110. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018. № 6. с.7-122.

111. Гулоян К.Д., Чусова А.В., Мильчаков Д.Е. Ишемическая болезнь сердца у лиц моложе 40 лет, как фактор риска развития ишемии миокарда. Авиценна. 2020. 66. с.20-23.

112. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. Артериальная гипертония у лиц с ожирением. 2021.

113. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020. №1. с.7-40.

114. Липовецкий Б. Атеросклероз, гипертония и другие факторы риска как причина сосудистых поражений мозга (патогенез, проявления, профилактика). Litres. 2022.

115. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. 18(1). с.5-66.

116. Ризаев Ж., Агабабян И., Солеева С. Фенофибриновая кислота – средство для снижения инфицирования больных коронавирусом SARS-COV-2. Журнал вестник врача. 2021. Т.1 №4 (110). с.136-141.

117. Эфендиева Л.Г., Азизов В.А., Етирмишли Г.Д. Влияние геофизических параметров на организм человека. Медицинские новости. 2020. 1(304). с.43-