

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Еремин Андрей Вячеславович

**Обоснование тактики ортопедического лечения пациентов  
с хроническим генерализованным пародонтитом  
и сердечно-сосудистыми заболеваниями**

14.01.14 – Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор

Лепилин Александр Викторович

доктор медицинских наук, доцент

Липатова Татьяна Евгеньевна

Саратов - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	16
1.1. Клинико-эпидемиологические данные о взаимосвязи патологии пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний.....	16
1.2. Современные представления о взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии .....	29
1.3. Иммунные и нейрорегуляторные аспекты возникновения заболеваний пародонта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.....	40
1.4. Особенности влияния зубных протезов на пародонт и организм в целом....	54
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1. Контингент обследованных.....	62
2.2. Методы обследования состояния ротовой полости.....	64
2.2.1. Определение концентрации цитокинов в ротовой жидкости.....	65
2.2.2. Морфологические, иммуногистохимические и морфометрические исследования десны.....	65
2.3. Методы исследования сердечно-сосудистой системы.....	66
2.3.1. Оценка функционального состояния эндотелия.....	69
2.4. Методы психологического тестирования.....	70
2.5. Методы лечения пациентов.....	70
2.6. Статистическая обработка полученных результатов исследования.....	71
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ.....	73
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТА И СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ БЕЗ	

СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ, ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	93
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	108
5.1. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов с артериальной гипертензией: клинико-морфологические параллели.....	108
5.2. Результаты стоматологического ортопедического лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и артериальной гипертензией.....	133
ГЛАВА 6. ОБОСНОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....	155
6.1. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: клинико-морфологические параллели.....	155
6.2. Результаты стоматологического ортопедического лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и стабильной ишемической болезнью сердца.....	177
ГЛАВА 7. ТАКТИКА ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	198

7.1. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клиническая, иммунологическая и морфологическая характеристика.....	198
7.2. Результаты стоматологического ортопедического лечения пациентов с хроническим генерализированным пародонтитом и хронической сердечной недостаточностью.....	213
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	226
ВЫВОДЫ.....	247
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	251
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	254
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	256
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	305
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	309

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Хронический генерализованный пародонтит – многофакторное воспалительное заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией зубоопорного аппарата, приводящее к потере зубов [Sanz M. et al., 2020]. В основе заболевания лежит сложное динамическое взаимодействие между специфическими бактериальными патогенами, деструктивными иммунными реакциями макроорганизма и факторами окружающей среды [Tonetti M.S. et al., 2017; Sanz M. et al., 2020]. Частота выявления пародонтита во взрослой популяции Российской Федерации зависит от возраста, социально-экономического статуса, экологических характеристик региона и наличия соматических заболеваний [Грудянов А.И. и соавт., 2017]. Хронический пародонтит, являясь ведущей причиной потери зубов у взрослого населения, влияет на характер питания, качество жизни и самооценку, а также имеет существенные социально-экономические последствия [Копецкий И.С. и соавт., 2021]. Медико-социальная значимость пародонтита будет продолжать увеличиваться в силу тенденции к старению населения во всем мире [Jepsen S. et al., 2017].

Хронический пародонтит часто ассоциирован с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, однако вопрос причинно-следственной связи этой коморбидности остается предметом дискуссии [Romandini M. et al., 2021]. Согласно современным представлениям, тяжелый пародонтит и потеря зубов могут быть рассмотрены в качестве «маркер риска» сердечно-сосудистых заболеваний и потенциального индикатора тяжести основных патологических процессов, таких как атеросклероз и эндотелиальная дисфункция [Liljestrand J.M. et al., 2015]. Хронический пародонтит и болезни системы кровообращения имеют общие факторы риска: возраст, курение, сахарный диабет, ожирение и низкая физическая активность [Иорданишвили А.К. и соавт., 2018]. Считают, что хронический воспалительный процесс, нарушенный иммунный ответ и окислительный стресс лежат в основе коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний [Febbraio M. et al., 2022].

Вместе с тем связь пародонтита и хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, представляется многокомпонентным процессом с участием воспалительных, иммунных механизмов и нарушением нейроэндокринной регуляции, что определяет актуальность дальнейшего исследования клинико-патогенетических и терапевтических аспектов коморбидности.

### **Степень разработанности темы исследования**

Широкая распространенность и взаимовлияние пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний определяют важность эффективного лечения заболевания пародонта и выбора рационального подхода к протезированию дефектов зубных рядов у этой группы пациентов. Выбор ортопедической конструкции для пациентов с дефектами зубных рядов и соматической патологией остается сложной задачей. Продемонстрировано, что все зубные протезы в той или иной степени оказывают воздействие как по всей площади протезного ложа, так и на организменном уровне, влияя на деятельность различных систем организма пациента [Шемонаев В.И. и соавт., 2021]. Негативные моменты чаще обусловлены нарушением методических подходов при зубном протезировании, недостаточной подготовкой полости рта к ортопедическому лечению [Hannah V.E. et al., 2017]. Патологические явления токсического, электрогальванического и аллергического генеза, ассоциированные с зубным протезированием, нередко связаны с неправильным выбором конструкции и материала протеза [Правдивцев В.А. и соавт., 2013]. Понимание коморбидности заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой системы требует изучения состояния нейроэндокринной системы и вазоактивных медиаторов как инструмента всестороннего и глубоко анализа эффективности стоматологического ортопедического лечения. Таким образом, остается недостаточно разработанным алгоритм выбора ортопедической конструкции у пациентов с хроническим пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, что определяет актуальность изучения данной проблемы.

**Цель исследования:** разработать концепцию выбора ортопедической конструкции у пациентов с генерализованным пародонтитом и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе анализа клинико-функциональных, морфофункциональных данных о формировании и прогрессировании сочетанной патологии и их стоматологического статуса.

**Задачи исследования:**

1. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести и у лиц с интактным зубным рядом провести анализ основных факторов сердечно-сосудистого риска.

2. Определить клинические особенности хронического генерализованного пародонтита у пациентов с артериальной гипертензией, стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью.

3. У пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести в сочетании с артериальной гипертензией, стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью изучить клинико-диагностическое значение содержания интерлейкина-6, -10, -12, -18 в ротовой жидкости, количественной характеристики тучных клеток, экспрессии мелатонин-, эндотелин-1-, NO-синтаза- и CD34<sup>+</sup>-позитивных клеток в десне.

4. При хроническом пародонтите у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями дать оценку взаимосвязей между клиническим, микробиологическим состоянием пародонта с функциональной активностью эндотелия и сердечно-сосудистым ремоделированием.

5. Дополнить клинические и морфологические критерии ремиссии пародонтита у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

6. У пациентов с хроническим пародонтитом и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями на разных этапах протезирования зубов несъемными мостовидными зубными протезами и частичными съемными зубными протезами с базисом из термопластических полимеров оценить клинические, иммунологические и морфофункциональные характеристики пародонта, изменение функции эндотелия и сердечно-сосудистое ремоделирование.

7. Разработать алгоритм динамического наблюдения пациентов с хроническим пародонтитом, осложненным частичной потерей зубов, с учетом состояния тканей пародонта и сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

### **Научная новизна**

1. Впервые у пациентов с хроническим пародонтитом продемонстрирована целесообразность оценки риска фатальных сердечно-сосудистых событий не только по шкале SCORE, но и расчет риска по шкале Rheynolds. Показано значение высокочувствительного С-реактивного белка крови равное или выше 2,5 мг/л как маркера высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 94% и специфичностью 73%.

2. Впервые показано, что морфологической основой пародонтита у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями является изменение в десне вазотропных маркеров: повышение экспрессии клеток, позитивных к эндотелину-1, и уменьшение – клеток, позитивных к NO-синтазе и CD34<sup>+</sup>.

3. Впервые определено, что при хроническом пародонтите средней или тяжелой степени в сочетании с АГ или стабильной ИБС возможно формирование взаимного отягощения, что проявляется с одной стороны – повышением содержания в ротовой жидкости интерлейкина-6, -18, экспрессии в десне эндотелин-1-позитивных клеток и снижением экспрессии клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup> по сравнению с пародонтитом без соматической патологии, с другой – нарушением функциональной активности сосудистой стенки по сравнению с АГ или стабильной ИБС без пародонтита.

4. Установлено, что тяжесть пародонтита и выявление в пародонтальных карманах или зубном налете *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia*, наряду с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, связаны с нарушением адгезивной и вазоконстрикторной активности эндотелия. Впервые продемонстрировано, что у пациентов с хроническим пародонтитом средней и тяжелой степени на фоне АГ или ИБС по сравнению с пациентами с АГ и ИБС без заболевания пародонта при сравнимом влиянии традиционных факторов сердечно-

сосудистого риска, таких как возраст, мужской пол, курение, ожирение и повышение артериального давления, выявлены не только увеличение частоты встречаемости атеросклеротических бляшек в сонных артериях, но и изменение геометрии левого желудочка с нарушениями релаксации.

5. Уточнены критерии оценки состояния тканей протезного ложа и эффективности лечения пародонтита у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включающие исследование содержания в ротовой жидкости интерлейкина-6, -10, -12, -18 и иммуногистохимический анализ десны с оценкой количественной плотности тучных клеток и экспрессии клеток, позитивных к мелатонину.

6. Впервые с учетом полученных клинических, биохимических и морфофункциональных данных о формировании и прогрессировании сочетанной патологии научно обосновано предпочтение частичных съемных зубных протезов с базисом из термопластических полимеров или металлокерамических мостовидных зубных протезов перед штамповано-паяными мостовидными зубными протезами для замещения дефектов зубных рядов.

7. Впервые с учетом установленной ортопедической конструкции разработан алгоритм наблюдения пациентов с хроническим пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, направленный на повышение эффективности лечения сочетанной патологии. Для практикующих врачей предложены математические модели оценки риска обострения пародонтита в течение года после лечения и протезирования дефектов зубных рядов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### **Теоретическая и практическая значимость**

1. Полученные результаты позволяют рекомендовать при наблюдении пациентов с обострением хронического генерализованного пародонтита оценку 10-летнего сердечно-сосудистого риска с последующей консультацией терапевта или кардиолога для определения тактики лечебно-профилактических мероприятий. С учетом полученных в работе данных о значении высокочувствительного-С-реактивного белка (вч-СРБ) в качестве критерия, ассоциированного с высоким или

очень высоким риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с хроническим пародонтитом, расчет сердечно-сосудистого риска по шкале Reynolds может дополнять оценку риска фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE.

2. Перед протезированием дефектов зубных рядов для оценки эффективности лечения пародонтита у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями предложено исследование содержания в ротовой жидкости интерлейкина-6, -10, -12, -18 и проведение иммуногистохимического анализа десны с оценкой количественной плотности тучных клеток и экспрессии клеток, позитивных к мелатонину.

3. Продемонстрировано, что при протезировании дефектов зубных рядов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями предпочтение необходимо отдавать металлокерамическим мостовидным зубным протезам или частичным съемным протезам с базисом из термопластических полимеров.

4. Доказано, что при протезировании дефектов зубных рядов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями не следует использовать штамповано-паяные (металлические) мостовидные зубные протезы.

5. Предложен алгоритм мониторинга состояния пародонта и сердечно-сосудистой системы в течение года после протезирования дефектов зубных рядов в зависимости от ортопедической конструкции для снижения риска обострения пародонтита и прогрессии сердечно-сосудистого заболевания.

6. Для практикующих врачей предложены математические модели оценки риска обострения пародонтита в течение года после лечения и протезирования дефектов зубных рядов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования послужило обобщение литературных данных по проблеме ортопедического лечения дефектов зубных рядов у пациентов с генерализованным пародонтитом и хроническими сердечно-

сосудистыми заболеваниями на основе анализа механизмов формирования и прогрессирования сочетанной патологии.

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач на первом этапе выполнена одномоментная оценка распространенности и выраженности традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и состояния ротовой полости у 2400 человек в зависимости от состояния пародонта. На втором этапе объектом исследования стали 340 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и сопутствующими хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них 273 – с дефектами зубных рядов. В диссертационном исследовании использованы клинические, лабораторные, инструментальные, иммунологические, иммуногистохимические и морфометрические методы исследования. У пациентов с пародонтитом в сочетании с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение года после протезирования зубов несъемными мостовидными зубными протезами или частичными съемными зубными протезами с базисом из термопластических полимеров оценивалась динамика клинических, иммунологических и морфофункциональных характеристик пародонта, изменение функции эндотелия и сердечно-сосудистое ремоделирование.

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы, коэффициент корреляции Спирмена, критерий  $\chi^2$ , отношение шансов. Для построения математических моделей был применен метод множественной логистической регрессии. Оценку диагностической эффективности тестов выполняли с помощью анализа ROC-кривых.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с хроническим пародонтитом средней и тяжелой степени в отличие от больных пародонтитом легкой степени встречаемость традиционных факторов риска сердечно-сосудистого риска (курения, артериальной гипертензии, дислипидемии, абдоминального ожирения) выше, чем у лиц с интактным

пародонтом, и ассоциирована с более высоким риском фатальных сердечно-сосудистых событий.

2. Обострение хронического пародонтита вне зависимости от фоновой патологии развивается на фоне повышения содержания в ротовой жидкости интерлейкина-6, -10, -12, -18 и количества тучных клеток десны; для пародонтита легкой и средней степени тяжести характерно повышение, а тяжелого пародонтита – снижение экспрессии мелатонинпозитивных клеток. Морфологической основой пародонтита у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями является изменение в десне вазотропных маркеров: повышение экспрессии клеток, позитивных к эндотелину-1- и уменьшение – клеток, позитивных к NO-синтазе и CD34<sup>+</sup>.

3. При хроническом пародонтите средней и тяжелой степени у пациентов с артериальной гипертензией или ИБС цитокиновый дисбаланс в ротовой жидкости, характеризующийся ростом преимущественно интерлейкина-6, -18, нарушение экспрессии вазоактивных маркеров в десне (повышение эндотелин-1-позитивных клеток и снижение клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>), дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистое ремоделирование выражены в большей степени, чем при изолированном течении пародонтита или заболевания сердечно-сосудистой системы. Нарушения функциональной активности эндотелия ассоциированы как с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, курение, дислипидемия), так и с тяжестью пародонтита, наличием в пародонтальных карманах или зубном налете *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia*.

4. При протезировании дефектов зубных рядов пациентов с пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями металлокерамическими мостовидными зубными протезами или частичными съемными зубными протезами с базисом из термопластических полимеров в течение года у подавляющего большинства пациентов сохраняется ремиссия пародонтита, а в десне регистрируется положительная динамика количества тучных клеток, экспрессии мелатонин-, эндотелин-1-, NO-синтаза - и CD34<sup>+</sup>- позитивных клеток.

5. Использование пациентами с хроническим генерализованным пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями штамповано-паяных (металлических) мостовидных зубных протезов ухудшает течение пародонтита, поэтому следует отказаться от их использования. При наличии установленных металлических зубных протезов оптимальным следует считать клинический мониторинг состояния пародонта не реже чем каждые три месяца, контроль липидного спектра крови и вч-С-реактивного белка не реже чем каждые шесть месяцев, электрокардиографию, эхо-кардиографию и определение толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий один раз в год.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделений консультативной стоматологической поликлиники университетской клинической больницы №1 имени С.Р. Миротворцева, государственного автономного учреждения здравоохранения «Саратовская стоматологическая поликлиника №2», консультативно-диагностического отделения университетской клинической больницы №3 имени В.Я. Шустова (г. Саратов), в учебный процесс кафедр стоматологии ортопедической, стоматологии терапевтической и кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

### **Апробация диссертации**

Основные положения диссертации были обсуждены на совместном заседании кафедр стоматологии ортопедической, стоматологии терапевтической, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, стоматологии детского возраста и ортодонтии, пропедевтики стоматологических заболеваний, терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол №3 от 29.03.2022 г.). Результаты исследования представлены и обсуждены на XLIII Всероссийской научно-практической конференции СТАР «Профилактика стоматологических заболеваний – от клинической к экономической эффективности» (Москва, 2020); XLV Всероссийской научно-практической

конференция СтАР «Стоматология XXI века» (Москва, 2021); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения» (Казань, 2020); VIII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2021); Европейском кардиологическом конгрессе (2020, 2021); Европейском конгрессе профилактической кардиологии (2021).

### **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 30 работ, в том числе 8 научных статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России / Перечень Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации, 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science; 5 учебных пособий, 13 публикаций в сборниках материалов научных конференций. По материалам диссертационного исследования получено 2 патента.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в постановке целей и задач, разработке дизайна и программы исследования, сборе клинического материала. Автором проведены анализ отечественных и зарубежных источников по теме диссертации, стоматологическое обследование и лечение, в том числе лично проведено протезирование зубов пациентам с хроническим пародонтитом. Диссертантом осуществлен мониторинг основных параметров в ходе динамического наблюдения пациентов в течение года после лечения, выполнены статистическая и аналитическая обработка полученных результатов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует формуле научной специальности 14.01.14 – Стоматология, отрасли наук: медицинские науки, а также области исследования согласно пунктам 2 и 5 паспорта специальности «Стоматология».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 310 страницах машинописного текста, включает 82 таблицы и 41 рисунок. Диссертация состоит из введения, главы, посвященной

описанию материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 430 источников, из них – 130 отечественных и 300 – зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Клинико-эпидемиологические данные о взаимосвязи патологии пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний

Хронический генерализованный пародонтит – воспалительно-деструктивное заболевание пародонта, характеризующееся разрушением связочного аппарата зуба, резорбцией костной ткани альвеолярного отростка, приводящее к утрате основных функций пародонта и зубочелюстной системы в целом [Kinane D.F. et al., 2017]. Эпидемиологические исследования, проведенные в странах Западной Европы и США, показали, что хроническим пародонтитом страдают более 50% взрослого населения [Eke P.I. et al., 2016; Sanz M. et al., 2020]. В России частота воспалительных заболеваний пародонта остается высокой, составляя 62-94%, и зависит от возраста, социально-экономического и экологического неблагополучия, наличия соматических заболеваний обследуемого контингента [Блашкова С.Л. и соавт., 2015; Абдулмеджидова Д.М., 2017]. Потеря зубов вследствие заболеваний пародонта сопровождается морфофункциональной перестройкой челюстно-лицевого скелета, изменениями жевательного аппарата и речи, имеет эстетические и психологические последствия [Копецкий И.С. и соавт., 2021].

Благодаря фундаментальным исследованиям отечественных клиницистов, рассматривающих пародонт как неотъемлемую часть целого организма, установлены взаимосвязи между заболеваниями пародонта и соматической патологией [Лепилин А.В. и соавт., 2005; Грудянов А.И. и соавт., 2017]. Доказана тесная коморбидность поражения пародонта с рядом заболеваний внутренних органов: сахарным диабетом, эндокардитом, ишемической болезнью сердца (ИБС), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д. [Копецкий И.С. и соавт., 2019].

Из всех причин смертности населения в мире по данным ВОЗ сердечно-сосудистая патология в течение многих лет занимает первое место. Российская Федерация не является исключением, где кардиоваскулярная патология занимает лидирующую позицию в структуре смертности. По данным Минздрава России в 2017 году показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний составил 584,7 случая на 100 тыс. населения [Поликарпов А.В. и соавт., 2018]. В 2020 году зарегистрирован беспрецедентный рост смертности по причине болезней системы кровообращения до 938,5 на 100 тыс. населения [rosstat.gov.ru]. Ведущими причинами смерти от болезней системы кровообращения остаются ИБС, цереброваскулярные болезни и гипертоническая болезнь [Бойцов С.А. и соавт., 2017, 2018].

Ассоциация заболеваний ротовой полости и сердечно-сосудистой системы отмечена клиницистами более 100 лет назад [Osler W., 1908]. Современные клинические исследования подтверждают частую ассоциацию пародонтита с болезнями системы кровообращения [de Oliveira C. et al., 2010; Kim H.D. et al., 2010; Asai K. et al., 2015; Joshy G. et al., 2016], но остается окончательно не ясным, имеет ли эта ассоциация причинно-следственные взаимоотношения [Lockhart P.V. et al., 2012].

Факторы риска развития хронического пародонтита включают местные, системные и генетические факторы [Абдулмеджидова Д.М., 2017]. На настоящем этапе развития пародонтологии из множества микроорганизмов, обнаруженных в пародонте, около 15 видов определены в качестве пародонтопатогенов. Эти микроорганизмы имеют высокую тропность к тканям пародонта, обладают высокоадгезивными, инвазивными и токсическими свойствами [Socransky S.S., Haffajee A.D., 2005]. Большинство авторов [Царев В.Н. и соавт., 2017; Иорданишвили А.К. и соавт., 2018] признает, что простой колонизации поддесневой ниши этими видами недостаточно для развития пародонтального воспаления. В формировании хронического пародонтита принимают участие три группы факторов: состояние и продукты обмена «зубной» бляшки; факторы полости рта, способствующие бляшкообразованию и/или влияющие на

пародонтопатогенный потенциал микрофлоры; системные факторы, обеспечивающие гомеостаз пародонта. Воспалительно-деструктивные процессы в тканях пародонта развиваются на фоне снижения иммунологической реактивности организма и местных факторов неспецифической защиты, разрушают естественную опору зуба, ведут к рецессии десны и, как правило, к потере зуба.

Традиционно риск развития ИБС связывают с образом жизни, генетическими и экологическими факторами. Выделяют немодифицируемые факторы риска, как пол, возраст, семейный анамнез, и модифицируемые факторы, которые могут контролироваться, как дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, повышенный индекс массы тела в сочетании с низкой физической активностью, психоэмоциональные и социальные факторы. Помимо факторов, связанных с длительным прогрессированием атеросклероза, существуют «триггерные факторы», как воспаление и каскад нарушений гемостаза и тромбоз. Эти триггеры могут привести к разрыву атеросклеротической бляшки, тромбозу, окклюзии сосуда и острой клинической катастрофе, как инфаркт миокарда или инсульт [Шальнова С.А. и соавт., 2018].

Очевидно, что такие распространенные факторы риска, как возраст, курение, злоупотребление алкоголем, образование и социально-экономический статус, мужской пол, сахарный диабет и избыточный вес или ожирение, имеют значение как при кардиоваскулярной патологии, так и при заболеваниях пародонта, что может затруднить оценку их взаимосвязи [Nyman J., 2006; Sanz M. et al., 2020].

С другой стороны, данные клинической практики свидетельствуют, что значительное число случаев сердечно-сосудистых заболеваний развивается у лиц без классических факторов риска [Helfand M. et al., 2009]. Например, доля смертей от ИБС, происходящих у людей с уровнем холестерина ниже среднего для населения, составляет около 40% [D'Agostino R.V. et al., 2008]. Одна из гипотез заключается в том, что вклад воспаления в риск сердечно-сосудистых заболеваний недостаточно охвачен существующими моделями. Воспаление может исходить, например, от пародонтальной инфекции, которая способна модулировать течение атеросклероза в стенке сосудов посредством ее системных эффектов [Aarabi G. et

al., 2018]. Точные причины, лежащие в основе «отсутствующего парадокса факторов риска», в настоящее время неясны, что определяет актуальность поиска новых маркеров скрининга, позволяющих идентифицировать лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Учитывая высокую распространенность пародонтита и атеросклероза, социальную значимость кардиоваскулярной патологии, возможность профилактики и эффективного лечения воспалительных заболеваний пародонта как потенциального маркера риска кардиоваскулярной патологии, анализ взаимосвязи между этими заболеваниями представляет высокую актуальность для сохранения здоровья общества.

Заболевания пародонта и выпадение зубов являются признанными показателями нездоровья полости рта [Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., 2016; Chapple I.L. et al., 2017]. Популяционные когортные исследования с наблюдением от 5 до 57 лет показали связь между потерей зубов, как наиболее показательным маркером длительного заболевания пародонта со смертностью от всех причин и от болезней системы кровообращения независимо от расы, возраста, факторов риска и социально-экономического статуса [Li Q. et al., 2010; Holmlund A. et al., 2010; Watt R.G. et al., 2012; Vedin O. et al., 2016; Joshy G. et al., 2016].

Согласно результатам исследования INVEST (Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study), потеря зубов связана с распространенностью бляшек на сонной артерии, чем обеспечивает потенциальный путь для связи с клиническими событиями [Desvarieux M. et al., 2003]. Мета-анализ F. Cheng et al. (2018), основанный на семнадцати когортных исследованиях, включавших в общей сложности 879 084 участников, подтвердил связь потери зубов с повышением риска ИБС и инсульта. Так, потеря двух зубов связана с увеличением риска неблагоприятных сосудистых событий на 3%.

В результате австралийского исследования с участием 172 630 человек показано, что потеря зубов ассоциирована с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин [Joshy G. et al., 2016]. В Нидерландском исследовании, в котором участвовало 60 174 пациента с

пародонтитом, установлено, что патология пародонта имеет ассоциацию с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, с поправкой на другие факторы риска как возраст, пол, курение, диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и социально-экономический статус [Beukers N. G. et al., 2017].

В исследовании Nagahama Study, включавшем 8124 участника, показана положительная корреляция между потерей зубов и артериальной жесткостью по данным лодыжечно-плечевого индекса даже после поправки на возраст, пол и другие общие факторы риска. В этом исследовании пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания имели значимую взаимосвязь только у мужчин [Asai K. et al., 2015].

По результатам наблюдательного исследования Scottish Health Survey, включавшего 12871 участника в течении 8 лет, после поправки на возраст, социально-экономический статус, образ жизни и состояние здоровья установлено, что пациенты с адентией имеют более высокий риск смерти от всех причин и от болезней системы кровообращения [Watt R.G. et al., 2012]. Исследования, в которых обследованы не курившие лица, подтверждают ассоциацию пародонтита с прогрессией атеросклероза сосудов [Batty G.D. et al., 2018].

A. Holmlund et al. (2017) в проспективном исследовании наблюдали 8999 пациентов с хроническим пародонтитом на протяжении 15,8 лет. Авторы убедительно продемонстрировали, что потеря зубов, а не кровоточивость десен или характеристика пародонтальных карманов связана с развитием в последующем острого инфаркта миокарда.

Наиболее отчетливо общий риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с заболеванием пародонта обнаружен среди лиц в возрасте до 60 лет [Janket S.J. et al., 2003; Geismar K. et al., 2006; Romandini M. et al., 2021]. Так, анализ данных «случай-контроль» из датской популяции показал среди участников в возрасте младше 60 лет отношение шансов 6,6 (95% ДИ: 1,69, 25,6) для ассоциации между заболеванием пародонта и ИБС, хотя среди участников старше 60 лет никакой ассоциации не наблюдалось [Geismar K. et al., 2006]. На примере

Корейской популяции сообщено о 25-кратном увеличении риска ишемического инсульта у пациентов 40-59 лет с пародонтитом, по сравнению с 2,5-кратным увеличением среди лиц в возрасте 60-79 лет [Sim S.J. et al., 2008]. Подобные ассоциации были зарегистрированы в ряде других систематических обзоров и мета-анализов [Humphrey L. et al., 2008; Blaizot A. et al., 2009; Leng W-D. et al., 2015].

Ранняя диагностика, своевременная профилактика и лечение как сердечно-сосудистых заболеваний, так и заболеваний пародонта возможна на основе своевременного выявления и устранения факторов риска. Эпидемиологические исследования последних лет продемонстрировали связь хронического пародонтита и артериальной гипертензии (АГ) [Nesse W. et al., 2010]. В исследовании NHANES III, включавшем почти 12 000 лиц среднего возраста, отмечена положительная корреляция между систолическим артериальным давлением (АД) и клиническими признаками пародонтита (степень кровотечения десны, глубина пародонтального кармана, подвижность зубов) [Tsakos G. et al., 2010]. А. Taguchi et al. (2004) обнаружили, что потеря зубов ассоциирована с АГ у женщин в постменопаузе. Данные популяционного исследования здоровья в Померании (SHIP) также продемонстрировали связь между потерей зубов и систолическим АД, но результаты были ограничены мужчинами, в то время как среди женщин ассоциации не наблюдалось [Volzke H. et al., 2006].

Для оценки влияния гигиены полости рта на уровень АД корейские ученые провели анализ данных 19 560 взрослых лиц из национального репрезентативного опроса Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) в 2008–2010 годах [Choi H.M. et al., 2015]. Анализ показал, что люди с плохим гигиеническим уходом за полостью рта имеют более высокую распространенность АГ еще до развития пародонтита. Авторы предлагают рассматривать гигиеническое состояние полости рта в качестве независимого показателя риска АГ.

В исследовании INVEST показана положительная корреляция между повышенной субгингивальной колонизацией *A.actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis*, *T.forsythia* и *T.denticola* и степенью АГ. Соответственно бактериальной

нагрузке систолическое АД увеличилось на 9 мм/рт.ст., а диастолическое АД - на 5 мм/рт ст [Desvarieux M. et al., 2010].

Данные из перекрестных исследований позволяют предположить, что при АГ наличие пародонтита ассоциировано с более высоким риском поражения органов-мишеней [Tsioufis C. et al., 2011; Leong X.F. et al., 2014]. Так, по данным E. Franek et al. (2010), у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и пародонтитом чаще регистрируется увеличение массы миокарда левого желудочка на фоне повышения центрального систолического АД. У пациентов с тяжелым пародонтитом в немецком исследовании Y. Jockel-Schneide et al. (2014) отмечены значительно более высокая скорость пульсовой волны и высокий индекс аугментации, чем у лиц без патологии пародонта.

В проспективном исследовании когорты пациентов с рефрактерной АГ и хроническим пародонтитом [Vidal F. et al., 2013] оценивали влияние безоперационного лечения заболеваний пародонта на динамику АД, массы миокарда левого желудочка, скорость пульсовой волны. После достижения ремиссии хронического пародонтита отмечено снижение медианы значений систолического и диастолического АД на 12,5 мм рт.ст. и 10,0 мм рт.ст., соответственно, при уменьшении массы миокарда левого желудочка на 12,9 г и снижении скорости пульсовой волны на 0,9 м/с ( $p < 0,01$ ).

Интенсивное лечение пародонта, включавшее профессиональную гигиену полости рта и местное антибактериальное лечение, ведет к снижению уровня системных воспалительных маркеров, как С-реактивный белок, интерлейкин-6, способствует снижению систолического АД, улучшает липидный профиль по сравнению со стандартной терапией [D'Aiuto F. et al., 2006; Pietropaoli D. et al., 2018].

Ожирение рассматривается как признанный фактор сердечно-сосудистого риска. Тучные люди имеют в 1,5 раза повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний), а 10%-15% всех случаев сердечно-сосудистых заболеваний связано с избыточным весом и ожирением [Бойцов С.А. и др., 2017].

Внимание исследователей привлекает анализ связи между метаболическими нарушениями и заболеваниями пародонта [Timonen P. et al., 2010; Carramolino-Cuellar E. et al., 2014; Watanabe K., Cho Y.D., 2014]. T. Saito et al. (2005) пришли к выводу, что среди пациентов с пародонтитом и ожирением глубина пародонтальных карманов более значительна независимо от статуса толерантности к глюкозе. Согласно результатам исследования C.C. Zeigler et al. (2015), среди подростков с ожирением установлена связь между наличием пародонтальных карманов (глубиной  $\geq 4$  мм) и повышением диастолического АД ( $p=0,006$ ). R.T. Demmer et al. (2012) проанализировали данные Национального исследования здоровья и питания (NHANES III) и показали, что тяжесть резорбции костной ткани пародонта положительно коррелирует с индексом массы тела и модулируется резистентностью к инсулину через провоспалительные цитокины. В обзоре K. Watanabe и Y.D. Cho (2014), включавшем 309 работ, связанных с метаболическими нарушениями и пародонтитом, 26 исследований были оригинальными и показали положительную связь между заболеваниями пародонта и метаболическим синдромом.

Изучение показателей липидного обмена демонстрирует связь между хроническими воспалительными заболеваниями пародонта и дислипидемией. Так, согласно результатам метанализа R. Peromuceno (2017), включавшего 19 публикаций, хронический пародонтит ассоциирован со снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышением концентраций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Этот анализ подтверждает обоснованность контроля липидного профиля у пациентов с заболеваниями пародонта. В иранском исследовании L. Golpasand Nagh et al. (2014) средние значения общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) были достоверно выше у пациентов с пародонтитом, чем у лиц со здоровым пародонтом. У соматически здоровых японцев концентрация PCSK9 в сыворотке коррелировала с клиническими признаками пародонтита [Tabeta K. et al., 2018].

Другие исследователи обнаружили связь пародонтита со сниженным уровнем ЛПВП, но при этом не нашли корреляции с уровнем ОХС и ЛПНП [Buhlin

К. et al., 2003]. По данным А. Sangwan et al. (2013) пациенты с гиперлипидемией по отношению к общей популяции более подвержены заболеваниям пародонта.

А. Blaizot et al. (2009) на основании мета-анализа 215 исследований, опубликованных в 1989-2007 гг., установили, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 34% выше у пациентов с заболеваниями пародонта по сравнению с лицами, имеющими интактный пародонт (объединенный относительный риск составил 1,34 (доверительный интервал от 1,27 до 1,42). В то же время, сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с повышением ЛПНП более 150,5 мг/дл составляет 1,25 (доверительный интервал от 1,18 до 1,33) [Sniderman A.D. et al., 2011]. На этом основании ряд авторов предлагает рассмотреть по аналогии со снижением уровня холестерина ЛПНП для снижения риска ИБС, целесообразность скрининга состояния пародонта как мероприятия кардиоваскулярной профилактики [Perk J. et al., 2012; Stone N.J. et al., 2013].

Множество работ посвящено проблемам патологии системной и региональной гемодинамики при заболеваниях пародонта [Кречина Е.К. и соавт., 2007; Логинова Н.К. и соавт., 2007]. Для прогрессии заболеваний пародонта имеют значение микроциркуляторные нарушения, что продемонстрировано у пациентов с атеросклеротическими бляшками сонных артерий [Грудянов А.И., 2011].

В результате исследования Н.В. Макушевой и соавт. (2011) установлено, что при атеросклерозе ветвей сонных артерий, питающих ротовую полость, ишемические изменения и предрасполагают к прогрессии пародонтита и ранней потере зубов. Авторы разработали способ диагностики гемодинамически значимого стеноза сонной артерии с помощью колориметрии десны, позволяющий определить наличие ишемии сосудов ротовой полости.

Мета-анализ S.Yang et al. (2018), включавший семь исследований, четко продемонстрировал связь между периферическим атеросклерозом, пародонтитом и потерей зубов. Показано, что пародонтит ассоциирован с высоким риском развития атеросклероза сонных артерий [Грудянов А.И. и соавт., 2016; Wu T. et al., 2000; Söder P.O. et al., 2005] и ишемического инсульта [Morrison H.I. et al., 1999].

В качестве объективного показателя ассоциации болезней пародонта с атеросклерозом исследователи предлагают использовать толщину комплекса «интима-медиа» (ТИМ) сонных артерий. Данные проспективного исследования ARIC показали, что ТИМ сонной артерии связана с тяжестью заболевания пародонта [Beck J.D. et al., 2005]. Несмотря на то, что данная корреляция не была статистически значимой, в исследовании ARIC отмечена связь между заболеванием пародонта и кальцификацией коронарных артерий по данным компьютерной томографии (относительный риск 1,51; 95% ДИ 0,54–4,23) после 2–4 лет наблюдения [Nakib S.A. et al., 2004].

Связь между ТИМ сонной артерии и поток-опосредованной дилатацией с патологией пародонта была исследована в мета-анализе M. Orlandi et al. (2014). Авторы продемонстрировали, что пародонтит ассоциирован со средним увеличением ТИМ на 0,08 мм в год (95 % ДИ 0,07–0,09), тогда как лечение заболевания пародонта приводит к улучшению функции эндотелия по результатам оценки поток-опосредованной дилатации в среднем на 6,64%.

По данным N.A. Ravon et al. (2003), у пациентов с двусторонним стенозом общих сонных артерий выявлены большая потеря костной ткани значительно больше зубов с патологическим пародонтальным карманом  $\geq 5,0$  мм.

Заслуживают внимания результаты исследований о том, что наличие пародонтита усугубляет поражение мелких сосудов головного мозга, увеличивает риск лакунарного инсульта [Aarabi G. et al., 2018]. Кроме того, пародонтит ассоциирован с болезнью Альцгеймера, с тяжестью деменции и ускорением ее проявлений. Авторы предлагают рассматривать хронический пародонтит как фактор риска развития цереброваскулярных заболеваний [Ide M. et al., 2016; Ganesh P. et al., 2017].

Работы о связи хронического пародонтита и стабильной ИБС немногочисленны. А.Ф. Елисеевой (2011,2012) показано, что у пациентов с ИБС хронический пародонтит имеет более высокую клиническую и микробиологическую активность по сравнению с таковой у пациентов без фоновой

патологии. Напротив, C.S. Johansson et al. (2014) при наблюдении в течение 8 лет не нашли значимой связи между ИБС и хроническим пародонтитом.

Литературные данные о связи заболеваний пародонта и острого инфаркта миокарда (ОИМ) противоречивы. Мета-анализ 22 исследований 129 630 пациентов с заболеваниями пародонта показал очевидный повышенный риск ОИМ у пациентов с пародонтитом [Xu S. et al., 2017]. L. Rydén et al. (2016) и B. Heaton et al. (2014) отметили, что после коррекции на общие факторы риск развития ОИМ выше у пациентов с тяжелой резорбцией костной ткани десны. S. Renvert et al (2010) сообщили о связи между хроническим пародонтитом и рецидивирующим инфарктом миокарда.

По данным С.Л. Блашковой и соавт. (2015), распространённость пародонтита среди мужчин, поступивших в стационар на этапе подготовки к операции аортокоронарного шунтирования, составила  $73,6 \pm 3,7\%$ . Среди факторов риска воспалительных заболеваний пародонта в этой группе авторы выделили: пожилой возраст, курение, артериальную гипертензию и наличие острого ишемического события в анамнезе.

В ряде исследований продемонстрировано, что пациенты с ОИМ чаще страдают пародонтитом, а такие показатели как гигиена ротовой полости, глубина пародонтальных карманов, степень резорбции и кровоточивость у них значительно хуже, чем в контрольной группе, представленной родственниками пациентов [Parkar S.M. et al., 2013; Górski B. et al., 2016; Nordendahl E. et al., 2018]. По данным Ю.Ю. Иващенко и соавт. (2013) у больных, перенесших ОИМ, достоверно чаще встречаются тяжелый пародонтит и кариес зубов IV–V классов.

R. Marfil-Álvarez et al. (2014), определяя содержание в крови тропонина I и миоглобина, оценивали ассоциацию степени тяжести хронического пародонтита и распространенности ОИМ. Опосредованный регрессионный анализ показал, что тяжесть (Periodontal Inflammatory Severity Index) хронического пародонтита коррелировала с уровнями тропонина I и миоглобина в сыворотке крови после исключения социально-демографических и клинических факторов.

Напротив, ряд авторов связывает выявленные изменения состояния пародонта с длительным пребыванием пациентов с ОИМ в отделении интенсивной терапии [Пименова М.П., Арутюнов С.Д., 2014; Stein J.M. et al., 2009] и лечением антикоагулянтами [Willershausen B. et al., 2009].

Q. Shi et al. (2016), анализируя данные 17 исследований «случай-контроль», включавших 3456 пациентов с ОИМ и 3875 пациентов без такового, показали, что пациенты с ОИМ имели худший пародонтальный статус, что подтверждает ассоциацию инфаркта миокарда и пародонтита. Вместе с тем, авторы признают, что на настоящий момент доказательств причинно-следственной связи между ОИМ и пародонтитом недостаточно и подчеркивают актуальность дальнейших клинических исследований с целью оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта для снижения риска ОИМ.

Наиболее тяжелые формы поражения пародонта регистрируются у 52% пациентов с хронической сердечной недостаточностью вне зависимости от причины заболевания сердца [Fröhlich H. et al., 2016].

Тем не менее, некоторые исследователи не нашли достоверных взаимосвязей между состоянием пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями [Hujoel P.P. et al., 2001; Tuominen R. et al., 2003]. Общность факторов риска пародонтита и развития сердечно-сосудистой патологии, широкий возрастной диапазон, использование различных диагностических критериев состояния пародонта (индекс CPITN, клиническая характеристика и степень резорбции альвеолярной кости) привели к появлению противоречивых данных. Различия в результатах исследований определяются многообразием форм атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний от факторов риска до клинических осложнений, изученными маркерами (уровень С-реактивного белка, показатели липидного профиля).

Хронический пародонтит и атеросклероз сосудов имеют общие факторы риска, такие как курение, сахарный диабет, низкое социально-экономическое положение, но они затрудняют оценку связи этих двух заболеваний. В нескольких тщательно спланированных эпидемиологических исследованиях получены данные

о тесной ассоциации пародонтита и периферического атеросклероза после коррекции общих для этих двух заболеваний факторов риска [Humphrey L.L. et al., 2008; Asai K. et al., 2015].

Согласно научному заявлению Американской кардиологической ассоциации, наблюдательные исследования подтверждают связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистой системы с уровнем доказательности А (полученными из многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов), независимо от других общих факторов риска [Lockhart P.V. et al., 2012]. В заключении объединенного симпозиума Европейской Федерации пародонтологии и Американской академии пародонтологии, посвященного вопросам взаимосвязи между пародонтитом и системными заболеваниями, делается акцент на более высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с пародонтитом [Tonetti M.S., Van Dyke T.E., 2013].

Консенсус по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ рекомендует информировать пациентов с умеренным и тяжелым пародонтитом о возможном повышенном риске ССЗ и необходимости пройти кардиологическое обследование [Friedewald V.E. et al., 2009]. Важно отметить, что роль пародонтита в развитии атеросклероза сосудов более выражена у лиц младше 65 лет, тогда как у пожилых людей появляются и другие отягощающие факторы риска, что затрудняет оценку связи пародонтита и атеросклероза сосудов [Humphrey L.L. et al., 2008].

Однако остается открытым вопрос о том, как взаимосвязь между факторами риска и заболеванием пародонта может изменить процесс развития сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая, что пародонтит и атеросклероз сосудов широко распространены; наблюдается высокая частота развития осложнений и смертельных исходов в результате атеросклероза сосудов, в этой связи возникают большие затраты в системе здравоохранения. Заболевание пародонта возможно предотвратить и эффективно лечить, очевидно, что дальнейшее изучение связи между этими заболеваниями представляет высокую значимость с точки зрения сохранения здоровья общества.

## **1.2. Современные представления о взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии**

Организм в целом представляет собой множество функциональных систем, одновременно и последовательно взаимодействующих. Поэтому большинство заболеваний объединены общими механизмами, при этом наблюдается их взаимопроникновение и взаимодействие, и в настоящее время сочетанная патология является не исключением, а правилом [Грудянов А.И. и соавт., 2015, 2016].

Предложены четыре основных патогенных механизма, которые объединяют воспаление ротовой полости и атерогенез, среди них: (1) бактериемия низкой степени, при которой бактерии полости рта попадают в циркуляцию и проникают в стенку артерии; (2) системное воспаление, когда медиаторы высвобождаются из мест воспаления полости рта в кровоток; (3) аутоиммунитет к белкам макроорганизма, который возникает в результате иммунного ответа хозяина на специфические компоненты оральных патогенов; (4) проатерогенные эффекты, вызванные бактериальными токсинами пародонтопатогенных микроорганизмов [Lockhart P.V. et al., 2012; Aarabi G. et al., 2018].

Эпителий пародонтальных карманов, поврежденный под воздействием пародонтопатогенов, является входными воротами, через которые липополисахариды и другие антигенные структуры бактериального происхождения воздействуют на подлежащие ткани, вызывая развитие местной воспалительной реакции, попадают в микрососудистое русло и в системный кровоток. Клеточно-опосредованный иммунный ответ в десне является праймером для разрушения тканей пародонта, способствуя распространению микробов, бактериальных эндотоксинов и различных микробных антигенов через кровообращение [Царев В.Н. и соавт., 2017; Beck J.D. et al., 2005].

Все чаще говорится о том, что при пародонтите ежедневные манипуляции, как чистка зубов [Forner L. et al., 2006; Crasta K. et al., 2009], а также удаление зуба или эндодонтические вмешательства [Lockhart P.V. et al., 2008] могут приводить к

транзиторной бактериемии. Однако у больных с сердечно-сосудистой патологией даже непродолжительная бактериемия может приводить к развитию инфекционного эндокардита, миокардита, ОИМ или инсульта [Lockhart P.V. et al., 2008].

Число работ, подтверждающих связь между микроорганизмами и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями значительно возросло за последние два десятилетия. Продемонстрировано, что атеросклероз начинается как воспалительная реакция против эндотелиальных клеток и других компонентов стенки артерии. Участки воспаления привлекают накопление макрофагов, Т- и В- лимфоцитов и тучных клеток. Макрофаги захватывают холестерин в виде окисленных ЛПНП, превращаются в пенистые клетки, которые подвергаются апоптотическому распаду с депонированием липидов в субэндотелиальном пространстве, таким образом происходит формирование атеросклеротических бляшек. На заключительной и клинически важной стадии атерогенеза происходит ферментативное разрушение внеклеточного матрикса и фиброзной «оболочки» атеромы, что приводит к ее разрыву, выбросу протромботических компонентов с последующим образованием тромба и окклюзией сосуда. Клинически это проявляется, например, в виде инфаркта миокарда в случае окклюзии коронарной артерии или инсульта в случае окклюзии сосуда головного мозга [Vanhoutte P.M., 2009; Wang H., Patterson C., 2015].

Широко обсуждается возможная роль в атерогенезе некоторых микроорганизмов, в том числе и пародонтопатогенов (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*) [Rosenfeld M.E., Campbell L.A., 2011; Aarabi G. et al., 2018]. Пародонтопатогенные микроорганизмы могут непосредственно проникать в стенку артерии и колонизировать атеросклеротические бляшки [Cairo F. et al., 2004; Kozarov E.V. et al., 2005]. Под влиянием эндотоксинов пародонтопатогенов инициируется хроническое системное воспаление, инфильтрация воспалительных клеток в эндотелий крупных артерий и пролиферация гладких мышц сосудов, то есть основные этапы атерогенеза [Hansson G.K., 2015].

С помощью метода полимеразной цепной реакции в 44% атероматозных бляшках, полученных во время эндартерэктомии сонных артерий, обнаружены пародонтопатогены [Haraszthy V.I. et al., 2000]. S.L. Marcelino et al. (2010) сообщают, что *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) является наиболее распространенной бактерией, содержащейся в атеромах: микроорганизм обнаружен в 50% образцов атером, полученных у пациентов с пародонтитом. *P.gingivalis* и везикулы его внешней мембраны способствуют связыванию ЛПНП с макрофагами, индуцируют макрофаги для изменения нативного ЛПНП, который играет важную роль в формировании пенистых клеток и патогенезе атеросклероза [Qi M. et al., 2003].

Показано, что *P.gingivalis* агрегирует тромбоциты, индуцирует экспрессию молекул клеточной адгезии. Он также активирует эндотелиальные клетки, запускает апоптоз эндотелиоцитов, пролиферацию клеток гладких мышц и, следовательно, нарушает вазомоторную функцию [Roth G.A. et al., 2006; Nakamura N. et al., 2008; Assinger A. et al., 2011].

Согласно результатам E. Figuero et al. (2011), все образцы атером сонных артерий положительны для одного или нескольких видов пародонтопатогенов, из них часто встречаемыми бактериальными видами были *Porphyromonas gingivalis* (78,57%), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (66,67%), *Tannerella forsythia* (61,90%). Согласно результатам E.Jr. Gaetti-Jardim et al. (2009) при анализе коронарных атером из 39 пациентов с ИБС и пародонтитом у 36 обнаружены ДНК пародонтальных патогенов. M. Stelzel (2003) подтвердил наличие ДНК *P.gingivalis* в тканях аорты. По данным A. Spahr и соавт. (2006) у пациентов с идентифицированными из пародонтальных карманов *A. actinomycetemcomitans* в три раза чаще развиваются инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия, чем у пациентов с другими пародонтопатогенами.

Напротив, F. Cairo et al. (2004) не смогли обнаружить пародонтопатогенные бактерии в каротидной бляшке в исследовании случай-контроль с участием 52 пациентов с пародонтитом, которым была выполнена эндартерэктомия. Высказывается мнение, что выявленные патогены могут быть только

наблюдателями атерогенеза, а показатели воспалительного ответа могут служить более значимым маркером риска, чем обнаружение отдельных микроорганизмов [Ieven M.M., Noymans V.Y., 2005]. Важно учитывать, что в патогенезе атеросклероза определенную роль может играть генетически обусловленная реакция на бактериальную стимуляцию [Hubacek J.A. et al., 1999].

Бактерии зубной бляшки содержат много структурных и секреторных компонентов, которые либо непосредственно повреждают ткани пародонта, либо стимулируют иммунную систему макроорганизма. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) влияют на иммунную реакцию, связываясь с Toll-подобным рецептором-4 (ЛПС из *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) или с Toll-подобным рецептором-2 (ЛПС из *Porphyromonas gingivalis*). Иммунный ответ, направленный против инфекции, также приводит к дальнейшему разрушению ткани [Chung S.W. et al., 2003].

После стимуляции с помощью бактерий и их компонентов (липополисахаридов, пептидогликанов) в тканях пародонта продуцируются провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО - $\alpha$ , ИЛ-6, интерферон - $\gamma$ , ИЛ-12), хемокины (MCP- 5, MIP-1  $\alpha$ ), простагландин PGE2 и оксид азота [De Nardin E., 2001]. Провоспалительные цитокины, как ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , индуцируют продукцию простагландинов E<sub>2</sub> и матриксных металлопротеиназ, способствуют разрушению внеклеточного матрикса тканей десны и пародонтальной связки, а также резорбции альвеолярной кости [Ушаков Р.В., Герасимова Т.П., 2017; Van Dyke T.E., Starr J.R., 2013]. Цитокины стимулируют продукцию эндотелием вазоконстрикторов, адгезию и агрегацию лейкоцитов, что предрасполагает к тромбообразованию [Nijuel P.P. et al., 2000].

Ряд исследований демонстрирует, что у пациентов с заболеваниями пародонта регистрируется повышение концентраций в крови уровня воспалительных медиаторов по сравнению с здоровым контролем [Gomes M.S. et al., 2013]. Многие из этих медиаторов значимы для повреждения сосудистой стенки, их повышение расценивается как либо потенциальная связь между пародонтальной инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, либо как

маркер существующего заболевания [Грудянов А.И. и соавт., 2015; Schenkein H.A., Loos B.G., 2013; Gurav A.N., 2014; Badran Z.S. et al., 2015].

Заслуживает внимания обсуждение роли СРБ при сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы и пародонта. СРБ - острофазовый реагент, который главным образом продуцируется в печени в ответ на провоспалительные стимулы, как ИЛ-6 [Abd T.T. et al., 2011]. Считается доказанным, что повышение уровня СРБ является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии. СРБ используется как суррогатный маркер дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации [Ridker P.M., Hennekens C.H., 2000].

Повышение уровня СРБ связано с ОИМ, нестабильной стенокардией, инсультом, заболеванием периферических артерий, внезапной сердечной смертью [Van Der Meer I.M. et al., 2002; Kaptoge S. et al., 2010]. Повышение СРБ в крови у пациентов с пародонтитом свидетельствует, что инфекции ротовой полости являются мощными индукторами системного воспаления, которые могут увеличивать воспалительную активность в существующих атеросклеротических поражениях, увеличивая тем самым риск сердечно-сосудистых заболеваний [Loos B.G. et al., 2000; Armitage G.C., 2000].

Аутоиммунные процессы играют важную роль в патогенезе атеросклероза [Hansson G.K., Hermansson A., 2011]. Ускоренный атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, возникающие в молодом возрасте, наблюдались при некоторых заболеваниях, связанных продукцией аутоантител, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка [Symmons D.P., Gabriel S.E., 2011; Frieri M., Stampfl H. et al., 2016]. Среди многих аутоантигенов, которые были предложены в качестве потенциальных мишеней для самостоятельных иммунных реакций при атеросклерозе [Merched A.J. et al., 2016], белки теплового шока (HSP) представляют особый интерес, поскольку аутореактивность к HSP также возникает при заболеваниях пародонта [Koutouzis T. et al., 2009].

Антитела, вырабатываемые макроорганизмом и направленные против специфических белков бактерий (включая так называемые белки теплового шока),

частично выступают в качестве аутоантител и вызывают апоптозное разрушение эндотелиальных клеток сосудов [Kebuschull M. et al., 2010]. *Porphyromonas gingivalis* и другие бактерии – возбудители пародонтита содержат гомологи HSP человека [Siqueira J.F., Rôças I.N., 2007]. Повышенные уровни антител и Т-клеток, направленных против HSP60 *Porphyromonas gingivalis* продемонстрированы в атеросклеротических бляшках и поврежденном пародонте, в сыворотке крови пациентов с атеросклерозом и пародонтитом [Leishman S.J. et al., 2012].

Аутоантитела к цитруллинированным белкам представляют собой другой аутоиммунный механизм, потенциально участвующий в патогенезе атеросклероза [Sokolove J. et al., 2013]. Здоровые люди обычно невосприимчивы к цитруллинированным белкам. *Porphyromonas gingivalis* экспрессирует фермент пептидиларгининдеиминаза, который цитруллинирует не только некоторые из своих собственных бактериальных белков, но и ряд белков-хозяев (то есть  $\alpha$ -енолазу, фибриноген и виментин) [Wegner N. et al., 2010].

Следовательно, пародонтит рассматривается как потенциальный триггер системного воспаления в результате попадания в циркуляцию бактерий и воспалительных/провоспалительных медиаторов, что, соответственно, может влиять на другие органы и системы организма.

Для своевременной профилактики сердечно-сосудистых событий важным является выявление дисфункции сосудистого эндотелия. Под эндотелиальной дисфункцией понимают нарушение баланса между продукцией вазодилатирующих, вазопротективных, антипролиферативных агентов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных медиаторов эндотелия - с другой, индуцированное действием различных патогенных факторов [Петрищев Н.Н., 2003]. Признано, что эндотелиальная дисфункция представляет собой общий путь, через который целый ряд факторов риска, включая воспаление, влияет на долгосрочный процесс атерогенеза, а острое воспаление способно спровоцировать сердечно-сосудистые события [Smeeth L. et al., 2004].

Эндотелиальная дисфункция имеет значение в атерогенезе, ишемии миокарда, сердечной недостаточности [Рагино Ю.И. и соавт., 2019; Самолук М.О., Григорьева Н.Ю., 2019]. Триггерами эндотелиальной дисфункции служат ишемия/гипоксия тканей, повышенное артериальное давление, дислипидемия, гиперинсулинемия, оксидативный стресс, хроническое системное воспаление и другие факторы [Подзолков В.И. и соавт., 2018; Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., 2019]. Литературные данные о связи между пародонтитом и эндотелиальной дисфункцией ограничены. Имеются единичные указания, что пародонтит тяжелой степени ассоциирован с нарушением функции эндотелия [Amar S. et al., 2003].

В качестве патогенетической основы дисфункции эндотелия в настоящее время рассматривают нарушение локальной продукции оксида азота (NO) и оксидативный стресс, стимулирующие окисление ЛПНП и повреждение мембран эндотелиоцитов [Амелина И.П., Соловьева Э.Ю., 2019]. Считается признанным, что активация окислительных процессов запускает цепь патологических реакций, последовательно включающий гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ), экспрессию на поверхности эндотелиальных клеток молекул адгезии, обуславливающих прилипание лейкоцитов к поверхности эндотелиальных клеток [Incalza M.A. et al., 2018].

Морфологическим субстратом эндотелиальной дисфункции служат потеря целостности эндотелиального слоя, повреждение и ускоренный апоптоз эндотелиоцитов [Deanfield J.E. et al., 2007]. Поступающие в кровоток фрагменты эндотелиальных клеток, образующиеся при их повреждении, и целые, отделившиеся от эндотелиального слоя, клетки используют как диагностические маркеры повреждения эндотелия [Степанова Т.В. и соавт., 2019].

Традиционные циркулирующие биомаркеры эндотелиальной функции включают систему: эндотелиальная NO-синтаза, активные формы кислорода, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активации плазминогена-1, фактор Виллебранда, E-селектин и P-селектин, молекулы адгезии. Недавно предложены и внедрены в практику такие эндотелиальные биомаркеры как асимметричный диметиларгинин, циркулирующие клетки-предшественники, эндотелиальные

клетки-предшественники, циркулирующие эндотелиальные клетки и эндотелиальные микрочастицы [Амелина И.П., Соловьева Э.Ю., 2019; Deanfield J.E. et al., 2007].

В механизмах эндотелиальной дисфункции роль оксида азота (NO) является ключевой. Оксид азота является физиологической молекулой-мессенджером, участвующей в различных физиологических процессах, таких как регуляция сосудистого тонуса, ингибирование агрегации тромбоцитов, нейромедиация и иммунный ответ [Tousoulis D. et al., 2012; Costa E.D. et al., 2016]. NO способен диффундировать через клеточные мембраны в соседние клетки (например, из эндотелиальных в миоциты сосудов) и, активируя гуанилатциклазу, стимулирует образование циклического гуанозинмонофосфата, который, в свою очередь, снижает уровень свободного кальция и активирует киназу легкой цепи миозина, вызывая дилатацию сосуда [Shu X. et al., 2015].

NO производится специфическим ферментом синтазой оксида азота (NOS) путем окисления L-аргинина. Существуют три различных изоформы NOS: нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS). Нейрональная и эндотелиальная NOS конститутивно экспрессируются в организме, тогда как индуцибельная NOS экспрессируется только в ответ на воспалительные стимулы [Shu X. et al., 2015]. Синтез индуцибельной NO-синтазы в макрофагах и других клетках – основа неспецифической резистентности организма, образующийся под ее влиянием оксид азота играет главную роль в подавлении активности бактериальных и опухолевых клеток [Costa E.D. et al., 2016].

Целый ряд заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет патогенетически связан с нарушением синтеза или выделения оксида азота [Högman M., 2012; Lee J. et al., 2016]. Возрастает интерес к роли оксида азота в патофизиологии заболеваний пародонта. Потенциальными источниками оксида азота в пародонте являются воспалительные клетки, кератиноциты, фибробласты, остеокласты и кровеносные сосуды [Batista A.C. et al., 2002]. Индуктором индуцибельной NO-синтазы и продукции оксида

азота могут выступать пародонтопатогены и провоспалительные цитокины [Hirose M. et al., 2001; Hussain Q.A. et al., 2015].

При хроническом пародонтите обнаружено повышение уровня метаболитов оксида азота в слюне [Reher V.G. et al., 2007], сыворотке крови [Menaka K.V. et al., 2009], высокий уровень экспрессии индуцибельной NO-синтазы в тканях пародонта [Lappin D.F. et al., 2000; Güllü C. et al., 2005]. Локально продуцируемый NO цитотоксичен в отношении пародонтальных патогенов и окружающих зуб тканей [Kendall H.K. et al. 2001]. Напротив, A. Aurer et al. (2001) установили при пародонтите уменьшение содержания в слюне метаболитов оксида азота соответственно тяжести заболевания. Очевидно, разноречивые результаты связаны с присутствием в ротовой полости различных форм NO-синтаз. Представляет интерес исследование экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в десне пациентов с сочетанной патологией пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Располагаясь на границе между кровью и тканями, эндотелий выполняет важнейшую функцию физиологической рециркуляции и направленной трансмиграции лейкоцитов в лимфоидные ткани и участки воспаления. Взаимодействие лейкоцитов и эндотелия – динамический процесс, в норме происходит в посткапиллярных венулах и регулируется каскадом молекулярных реакций [Pate M. et al., 2010]. Этот процесс обеспечивают три класса молекул адгезии: селектины (P,E,L), молекулы адгезии семейства иммуноглобулинов и интергины [Cai H., Harrison D.G., 2000].

Селектины являются по структуре гликопротеинами и обеспечивают процесс роллинга и прикрепления полиморфноядерных лейкоцитов к стенке эндотелия с последующей их миграцией в межклеточный матрикс. P-селектин контролирует начальную стадию, быстрый роллинг лейкоцитов, скорость которого начинает замедляться при экспрессии E-селектина [Bazzoni G., Dejana E., 2004].

Молекулы адгезии ICAM-1 (межклеточная молекула-1 адгезии) и VCAM-1 (сосудисто-клеточная молекула-1 адгезии) на эндотелиальных клетках опосредуют второй этап межклеточного взаимодействия - стойкую адгезию лейкоцитов на эндотелии, в результате чего лейкоциты активируются, меняют форму с округлой

на распластанную; часть из них агрегирует. В дальнейшем прикрепленные клетки мигрируют через межклеточные соединения эндотелия и передвигаются между эндотелием и базальной мембраной [Bazzoni G., Dejana E., 2004].

Литературные данные по содержанию ICAM-1, VCAM-1 и селектинов при пародонтите малочисленны. У пациентов с пародонтитом определены высокие уровни Р-селектина и Е-селектина в крови с последующим снижением после лечения [Perumal R. et al., 2014; Montenegro M.M. et al., 2019]. Сохраняясь длительно в высоких концентрациях, растворимые адгезивные молекулы способствуют хронической альтерации клеточных структур сосудистой стенки и персистенции хронического системного воспаления [Libby P., 2012].

Таким образом, считается установленной взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ишемической болезнью сердца, АГ, периферическим атеросклерозом [Heitzer T. et al., 2001]. Лечение заболеваний пародонта приводит к уменьшению системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в краткосрочных исследованиях, тем не менее, пока нет доказательств того, что они предотвращают атеросклеротическое заболевание сосудов или изменяют его результаты [Lockhart P.V. et al., 2012].

Большинство выполненных к настоящему времени исследований посвящено влиянию пародонтальных патогенов на зрелые эндотелиальные клетки [Hill J.M. et al., 2003; Li X. et al., 2009], однако мало что известно о взаимодействии воспалительных заболеваний пародонта и процессов регенерации эндотелия.

Сохранение структурно-функциональных свойств эндотелия определяется балансом между степенью его повреждения и эффективностью регенерации [Zhang M. et al., 2014; Godo S., Shimokawa H., 2017]. Исследования последних лет позволили установить, что регенерацию эндотелиального слоя обеспечивает участие циркулирующих клеток-предшественников [Топузова М.П. и соавт., 2018; Hill J.M. et al., 2003], а количество предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК) может характеризовать нарушение функций эндотелия [Hill et al., 2003].

Известно, что ПЭК представляют собой популяцию миелоидного происхождения клеток, экспрессируют поверхностные маркеры, специфичные как для незрелых гемопоэтических клеток, так и для эндотелия (CD34<sup>+</sup>, CD133<sup>+</sup>, рецептор 2 эндотелиального фактора роста (VEGFR2), рецептор домена киназы), дифференцируются в клетки эндотелиальной линии, принимают участие в восстановлении поврежденного эндотелия [Zhang M. et al., 2014; Plein A. et al., 2018]. ПЭК играют важную роль в гомеостазе сосудистой сети, поскольку они участвуют в неоваскуляризации или неоэндотелизации после повреждения эндотелия, вызванного различными повреждениями, включая ишемию [Zammaretti P., Zisch A.H., 2005]. Мобилизация, миграция в зону ишемии, дифференцировка ПЭК в эндотелиальные клетки регулируются ангиогенными факторами роста и цитокинами (VEGF, фактором роста фибробластов - FGF, SDF-1, GCSF, ангиопоэтином и др.) [Hirschi K.K. et al., 2008].

Возраст, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет негативно влияют на число и функциональную активность ПЭК [Werner N., Nickenig G., 2006]. Предполагается, что факторы сердечно-сосудистого риска могут изменять мобилизацию и продолжительность жизни ПЭК, модулируя уровень окислительного стресса, активность NO-синтазы и непосредственно повреждая сами ПЭК. С другой стороны, «потребление» этих клеток в зонах повреждения сосудистого эндотелия или миокарда, острой или хронической ишемии в определённый момент может приводить к истощению костно-мозгового ресурса [Hill J.M. et al., 2003; Werner N. et al., 2007].

Снижение количества ПЭК расценивается как независимый предиктор заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [Werner N. et al., 2005]. Так, у пациентов с острым инфарктом миокарда и в остром периоде инсульта отмечено уменьшение количества ПЭК [Руда М.М., 2009].

Роль ПЭК в развитии заболеваний пародонта и кардиоваскулярной патологии активно изучается. Накоплены экспериментальные данные об участии ПЭК в ангиогенезе и репарации эндотелия [Ingram D.A. et al., 2005; Jönsson D. et al., 2014], однако клиническое значение этих процессов нуждается в уточнении. В литературе

имеют место единичные клинические работы, где отмечено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крови уменьшается количество циркулирующих ПЭК [Hill J.M. et al., 2003]. Поскольку ПЭК вносят существенный вклад в реэндотелизацию и неоваскуляризацию, увеличение количества этих клеток и изменение ряда их характеристик представляется крайне привлекательным терапевтическим инструментом [Urbich C., Dimmeier S., 2004].

Ряд авторов механизм влияния воспалительных заболеваний пародонта на атерогенез представляет следующим образом: пародонтальные карманы, будучи резервуарами патогенных микроорганизмов, высвобождают в кровоток бактериальные компоненты (эндотоксины), которые опосредованно с помощью провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, продуцируемых клетками-респондентами, вызывают альтерацию эндотелия сосудов, гиперлипидемию и липидную инфильтрацию сосудистой стенки, стимулируют и поддерживают воспалительный ответ. Таким образом запускается и поддерживается атерогенез [Грудянов А.И. и соавт., 2015].

### **1.3. Иммуные и нейрорегуляторные аспекты возникновения заболеваний пародонта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией**

В развитии и течении пародонтита имеет значение взаимодействие ряда факторов, как пародонтопатогенные бактерии, реакция иммунной системы на воздействие бактериальной инфекции и генетическая предрасположенность [Deo V., Bhongade M.L., 2010]. Инициация пародонтита предполагает прикрепление бактериальных антигенов, вирусных ДНК/РНК и пептидов к Toll-like рецепторам иммунных клеток. Toll-like рецепторы активируют сигнальную трансдукцию, запускают иммунные и воспалительные реакции для элиминации патогенов. Активированные лимфоциты дифференцируются в ряд подтипов, включая цитотоксические клетки, Th-2 (Т-хелперы 2 типа), которые связываются с В-клетками и стимулируют их пролиферацию, дифференцировку и синтез антител. Однако, помимо борьбы с патогенами, длительная воспалительная реакция может

вызвать дисрегуляцию Т- и В-клеток, повреждение ДНК, окислительный стресс, апоптоз и потенциально ведет к иммунодефициту [Ebersole J.L. et al., 2017].

При хроническом заболевании пародонта биологически активные вещества в бактериальной бляшке индуцируют местный воспалительный ответ в мягких тканях десны [Hienz S.A. et al., 2015]. Результирующий приток воспалительных клеток продуцирует множество медиаторов, например, простагландин  $E_2$ , ИЛ- $1\beta$  и RANK-L, которые стимулируют остеокласты, способствуя резорбции альвеолярного отростка [Gruber R. et al., 2010]. Таким образом, при патологических воспалительных состояниях стимулирующие продукты клеток воспаления инициируют активность остеокластов и нарушают тонкий баланс между защитными и деструктивными процессами.

Н. Hajishengallis, J.M. Korostoff (2017) представили текущую концепцию индукции и регуляции пародонтальных иммунно-воспалительных реакций с участием цитокинов. Цитокины являются белковыми медиаторами, которые участвуют во многих физиологических процессах и играют ключевую роль в воспалении. Цитокины можно подразделить на несколько классов: интерлейкины (ИЛ), факторы некроза опухолей, интерфероны, трансформирующие факторы роста, колониестимулирующие факторы и различные хемокины. Цитокины продуцируются Т-клетками, моноцитами, макрофагами и тромбоцитами, а также эндотелиальными клетками и адипоцитами в ответ на воспаление и другие раздражители.

В течение многих лет цитокины, продуцируемые Т-хелперами, классифицировали на две группы: цитокины, продуцируемые хелперами 1-типа (Th1) и цитокины, продуцируемые хелперами 2 типа (Th2). Недавние исследования показали роль Т-клеток типа 17 (клетки Th17) и регуляторных Т-клеток (Treg) в патогенезе различных иммунных нарушений [Nasturk H., Kantarci A., 2015].

Точки приложения действия цитокинов в организме человека многообразны: цитокины регулируют взаимодействия и клеточные сети среди иммунных клеток, фибробластов, эпителиальных и других типов клеток, что имеет адаптивное значение к быстро меняющимся условиям внешней и внутренней среды, но и при

поломке на любом из этапов способствует запуску каскада патологических реакций [Kurgan S., Kantarci A., 2018]. В патогенезе многих заболеваний, в том числе пародонтита и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, имеет значение дисбаланс цитокинов с провоспалительным и противовоспалительным действием. Провоспалительные цитокины (например, интерферон- $\gamma$ , ИЛ-12, фактор некроза опухоли) активируют макрофаги, обеспечивая иммунную защиту от инфекционных агентов, но пролонгированное высвобождение или перепроизводство провоспалительных цитокинов может также стимулировать остеокласты и матриксные металлопротеиназы (коллагеназы). Противовоспалительные цитокины (например, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13) участвуют в созревании и пролиферации В-клеток, и, таким образом, в производстве антител против пародонтопатогенов. Ряд цитокинов участвует одновременно в процессе воспаления при пародонтите и атеросклерозе [Ярилин А.А., 2010; Slots J., 2013].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) представляет собой многофункциональный цитокин с широким спектром биологического действия. ИЛ-6 продуцируют макрофаги, нейтрофилы, кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки в ответ на такие внешние стимулы, как инфекция или травма. ИЛ-6 проявляет двойственные свойства и рассматривается как про-и противовоспалительный цитокин; он вырабатывается во время воспаления и после секреции фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и ИЛ-1, но впоследствии их ингибирует [Mihara M. et al., 2012].

ИЛ-6 участвует не только в воспалительных и инфекционных реакциях, но также в регуляции метаболических и регенеративных процессов [Tanaka T. et al., 2014]. Этот медиатор способен стимулировать выработку СРБ в печени, дифференцировку В-клеток и выработку антител, кроветворение, коагуляцию, ангиогенез, васкулярную проницаемость и дифференцировку остеокластов [Ridker P.M., Lüscher T.F. et al., 2014].

Имеются сведения, что ИЛ-6 стимулирует RANKL, который необходим для дифференцировки и активации остеокластов), и это приводит к резорбции кости и остеопорозу [Hashizume M. et al., 2008]. ИЛ-6 индуцирует избыточную продукцию VEGF, приводя к усиленному ангиогенезу и повышенной проницаемости сосудов,

которые являются патологическими признаками воспалительных поражений [Nakahara H. et al., 2003]

Повышение уровня ИЛ-6 документировано при нестабильной стенокардии, дисфункции левого желудочка, сахарном диабете, артериальной гипертензии и ожирении. Очевидно, стимулируя синтез СРБ, основного реактива острой фазы, ИЛ-6 связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Hegde R., Awan K.H., 2018].

Экспрессия ИЛ-6 фибробластами десны стимулируется липополисахаридами *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* [Naruishi K. et al., 1999]. В литературе имеются сообщения о повышении локального (слюна, десневая жидкость) и системного (сыворотка крови) уровней ИЛ-6 при хроническом пародонтите [Nibali L. et al., 2012] и снижении после лечения [Shimada Y. et al., 2010].

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) является наиболее мощным противовоспалительным цитокином, поскольку он вызывает анергию Т-клеток и подавляет выработку ряда провоспалительных цитокинов [Hedrich C.M., Bream J.H., 2010]. Известно, что ИЛ-10 продуцируется широким спектром клеток, включая В-клетки, тучные клетки, эозинофилы, макрофаги, дендритные клетки, а также Т-клетками.

Данный медиатор модулирует экспрессию других цитокинов, растворимых медиаторов и молекул межклеточной адгезии, что имеет важные последствия для активации и поддержания иммунных и воспалительных реакций [O'Garra A. et al., 2008]. ИЛ-10 может подавлять синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , синтез оксида азота и коллагеназы [Mosser D.M., Zhang X., 2008]. ИЛ-10 рассматривают как важный регулятор костного гомеостаза при воспалительных состояниях [Carmody E.E. et al., 2002].

Единичные работы, носящие экспериментальный характер, посвящены изучению роли ИЛ-10 при хроническом пародонтите. Показано, что ИЛ-10 при пародонтите обладает противовоспалительным эффектом [Sasaki H. et al., 2004], поддерживает гомеостаз альвеолярного отростка [de Rossi A. et al., 2008].

Роль ИЛ-10 в каскаде атеросклероза и сердечно-сосудистых событий остается противоречивой, при этом некоторые исследования указывают на то, что

высокая концентрация ИЛ-10 оказывает защитное действие при инфаркте миокарда [Heeschen C. et al., 2003]. Экспериментально показано, что инактивация гена ИЛ-10 способствует прогрессии атеросклероза, ассоциирована с активной продукцией провоспалительных цитокинов в бляшке [Caligiuri G. et al., 2003]. При проспективном наблюдении у пациентов с острым коронарным синдромом сохраняющийся высокий уровень сывороточного ИЛ-10 в значительной степени связан с новыми сердечно-сосудистыми событиями [Cavusoglu E. et al., 2011]. J Liu et al. (2014) заключают, что если ИЛ-10 действительно связан с новыми крупными сердечно-сосудистыми событиями, то заболевание пародонта может способствовать прогрессии атеросклероза, увеличивая уровни ИЛ-10.

Одним из наиболее важных регуляторных цитокинов является интерлейкин-12 (ИЛ-12). Этот цитокин играет ключевую роль в инициации и регуляции адаптивной иммунной системы хозяина путем повышения дифференцировки наивных Т-клеток в Th1- клетки, стимуляции цитотоксической активности естественных киллерных клеток и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, продукцию других цитокинов, включая интерферон- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , что особенно важно при противомикробной защите [Gemmell E. et al., 2007]. Основными клетками-продуцентами ИЛ-12 являются дендритные клетки и макрофаги [Ma X., Trinchieri G., 2001].

Активно изучается роль ИЛ-12 в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. В клинических исследованиях I. Tsai et al. (2005) и O. Yucel et al. (2008) продемонстрирован повышенный уровень ИЛ-12 в десневой жидкости, собранной от пациентов с пародонтитом по сравнению со здоровыми лицами. Более высокий уровень ИЛ-12 обнаружен в десневой ткани и сыворотке у пациентов с пародонтитом [Sanchez-Hernandez P.E. et al., 2011]. Для пациентов с пародонтитом характерна повышенная экспрессия гена ИЛ-12 [Honda T. et al., 2008]. ИЛ-12 рассматривается как важнейший фактор индукции дифференцировки остеокластов и стимуляции резорбции кости [Horwood N.J. et al., 2001].

Несколько исследований посвящены анализу роли ИЛ-12 в прогрессии атеросклероза. Установлена положительная корреляция между уровнем ИЛ-12 в крови пациентов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, что предполагает

проатерогенную роль цитокина [Abbas A. et al., 2015], а экспериментальное введение рекомбинантного ИЛ-12 способствовало прогрессии атеросклероза [Lee T.S. et al., 1999]. В целом, ИЛ-12 характеризуют проатерогенные эффекты, присущие группе Th1 – цитокинов. Увеличение Th1 активности и повышение сывороточного уровня ИЛ-12 отмечено у пациентов с нестабильной стенокардией [Benagiano M. et al., 2003].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) – провоспалительный цитокин, структурно подобный ИЛ-1, рассматривается как один из цитокинов-медиаторов системной воспалительной реакции. ИЛ-18, как и ИЛ-1, осуществляет связь между иммунной, эндокринной и нервной системами, играет важную роль в иммунной защите организма. Клетками-продуцентами ИЛ-18 являются макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки при индукции сигналами нейрогенного или бактериального происхождения [Gerdes N. et al., 2002; Yasuda K. et al., 2019].

ИЛ-18 выполняет плейотропные функции. Известно, что ИЛ-18 стимулирует продукцию фактора некроза опухоли альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM), металлопротеиназ, что способствует активации цитотоксических Т-лимфоцитов [Blom L., Poulsen L.K., 2012]. ИЛ-18 работает в синергии с различными другими цитокинами, и индуцированный ответ часто зависит от идентичности этих цитокинов. Первоначально идентифицированный как ИФН- $\gamma$ -индуцирующий фактор, ИЛ-18 действует синергически с ИЛ-12, стимулируя выработку макрофагами и гладкомышечными клетками интерферона- $\gamma$ , который является мощным провоспалительным цитокином. ИЛ-18 участвует как в клеточном, так и в гуморальном иммунном ответе. При синергизме с ИЛ-2 ИЛ-18 стимулирует НК-клетки, CD4<sup>+</sup>, NKT-клетки, Т-хелперы II типа, продуцирующие ИЛ-3, ИЛ-9 и ИЛ-13. Этот цитокин стимулирует тучные клетки и базофилы к выработке ИЛ-4, ИЛ-13 и гистамина, участвуя в патогенезе аллергических состояний и заболеваний [Nakanishi K. et al., 2001].

ИЛ-18 рассматривается как фактор прогрессирования воспаления, поскольку он обладает хемотаксическими, провоспалительными и ангиогенными свойствами. ИЛ-18 увеличивает концентрацию молекул клеточной адгезии и хемокинов,

медиаторов воспаления (как оксид азота) и скорость активации нейтрофилов [Delaleu N., Bickel M., 2004].

В литературе имеются данные об ассоциации повышения уровня ИЛ-18 с системными заболеваниями, как системная красная волчанка, легочный саркоидоз, первичный билиарный цирроз печени, нефротический синдром, атопический дерматит, полиневропатия, болезнь Крона, миастения и др. [Gracie J.A. et al., 2003], однако информации о роли ИЛ-18 в инициации и прогрессировании воспаления пародонта недостаточно.

У пациентов с хроническим пародонтитом в десневой жидкости, слюне и сыворотке крови определены более высокие концентрации ИЛ-18 по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гингивитом [Johnson R.B., Serio F.G., 2005; Orozco A. et al., 2006; Figueredo C.M. et al., 2008; Banu S. et al., 2015; Vahabi S. et al. 2020].

Отмечена связь между повышением уровня ИЛ-18 в крови и толщиной комплекса «интима-медиа» сонной артерии с учетом поправки на традиционные факторы риска как СРБ и ИЛ-6 [Yamagami H. et al., 2005]. Данные относительно ИЛ-18 как потенциального предиктора сердечно-сосудистых событий нуждаются в уточнении. Проективные исследования показали ассоциацию повышения концентрации циркулирующего ИЛ-18 с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности [Kaptoge S. et al., 2014]. ИЛ-18 определен в атеросклеротических бляшках, преимущественно нестабильных, что коррелирует с последующими тромботическими событиями [Hartford M. et al., 2010]. Однако крупное популяционное исследование с последующим наблюдением в течение 11 лет показало, что повышение уровней ИЛ-6 и СРБ, но не ИЛ-18, связано с коронарными событиями [Koenig W. et al., 2006].

Биологическая функция ИЛ-18 при атеросклерозе включает индукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 и интерферон- $\gamma$ ) [Li X. et al., 2014]. Высказано предположение, что ИЛ-18 активирует циркулирующие моноциты, которые в конечном итоге могут превращаться в пенистые клетки [Libby P., 2012].

Таким образом, хронический пародонтит сопровождается нарушением баланса цитокинов с преобладанием провоспалительных медиаторов, что способствует прогрессии мультифокального атеросклероза. Цитокины индуцируют и поддерживают эндотелиальную дисфункцию, миграцию иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов), рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, способствуя прогрессии и дестабилизации атеросклеротической бляшки [Hansson G.K. et al., 2015].

Взаимосвязь между сердечно-сосудистой системой и тканями ротовой полости обеспечивает сложная сеть, основанная на нейроэндокринной иммунологии. Нейроэндокринная система, модулируя активность иммунной и нервной систем, способствует генерализованному изменению гомеостаза организма человека [Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., 2010]. Понимание коморбидности заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой системы требует анализа отношений между иммунной и нейроэндокринной системами с разработкой на этой основе эффективных методов профилактики и новых подходов к лечению сочетанной патологии.

Иммунная система находится под контролем нейроэндокринной системы. Исследованиями последних лет установлено тесное взаимодействие между иммунокомпетентными и нервными клетками посредством нейропептидов. Нейропептиды, обладая иммуномодулирующими свойствами, реализуют передачу сигналов от нервной системы к иммунной [Полетаев А.Б. и соавт., 2002; Fioranelli M. et al., 2017].

Межсистемные нейроиммунные взаимодействия осуществляются по принципу взаимной регуляции, которая обеспечивается иннервацией органов иммунной системы, транзиторными контактами лимфоцитов и нервных окончаний, называемых иммунологическими синапсами, наличием рецепторов к нейротрансмиттерам и нейрогормонам на иммунокомпетентных клетках, рецепторов к интерлейкинам и интерферонам на нервных и глиальных клетках [Пальцев М.А., Кветной И.М., 2014]. Регулируя функции всех систем и органов, нейроиммуноэндокринные взаимодействия обеспечивают целостность организма.

Тучные клетки (ТК) (также известные как мастоциты и лаброциты) представляют собой многофункциональные клетки соединительной ткани, рассеянные вдоль капилляров, способные секретировать широкий спектр медиаторов [Krishnaswamy G. et al., 2001].

Тучные клетки участвуют в многочисленных физиологических и патологических процессах в организме: от контроля сосудистой системы до повреждения и восстановления тканей, аллергического воспаления и иммунной защиты организма. После активации тучные клетки экспрессируют целый ряд медиаторов, включая гистамин, серотонин, гепарин, лейкотриены, простаноиды, протеазы и цитокины, тем самым запуская иммунный ответ [McAlpine S.M. et al., 2011]. Тучные клетки функционально тесно связаны и взаимодействуют с нейроэндокринной системой [Пальцев М.А., Кветной И.М., 2014]. Одной из важных функций мастоцитов является их способность фагоцитировать биогенные амины, удаляя их избыток [Юрина Н.А., Радостина А.И., 1990].

Тучные клетки обнаруживаются во всех тканях ротовой полости, включая пульпу зуба [Steinvoll S. et al., 2004]. ТК присутствуют как в здоровых, так и в пораженных тканях десны, а сведения об их плотности при заболеваниях пародонта противоречивы. В некоторых исследованиях сообщается, что в воспаленных и заживающих тканях десны число ТК повышено [Huang S. et al., 2013], тогда как другие исследователи сообщают о снижении числа мастоцитов [Gemmell E. et al., 2004]. Эти противоречивые результаты могут быть связаны с различной тяжестью и стадией заболевания пародонта. Значительный вклад медиаторов тучных клеток в повреждение тканей и распространение воспалительных реакций определяет важность контроля активности мастоцитов для оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Эндотелин-1 – полипептид из 21 аминокислоты, известен, в первую очередь, как вазоконстрикторное вещество [Khimji A.K., Rockey D.C., 2010]. В ротовой полости обнаружена экспрессия эндотелина-1 (ЭТ-1) фибробластами, клетками пародонтальной связки, эпителиоцитами, клетками эндотелия и кератиноцитами [Fujioka D. et al., 2003; Guo F. et al., 2011].

После высвобождения ЭТ-1 действует в основном на два рецептора, связанных с G-белком на клеточной поверхности: ЭТ-1 рецептор типа А, расположенным в основном на гладких мышцах сосудов, и рецептор типа В на эндотелиальных клетках. Связывание рецептора типа А вызывает вазоконстрикцию за счет увеличения притока кальция и генерации активных форм кислорода. Напротив, рецепторы типа В на эндотелии позволяют ЭТ-1 сигнализировать аутокринно и стимулировать экспрессию известных вазорелаксаторов - оксида азота, простаглицлина и натрийуретического пептида предсердий. Следовательно, существует баланс опосредованного ЭТ-1 контроля тонуса сосудов с вазодилатацией [Miyachi T., Sakai S., 2019].

ЭТ-1 участвует в реализации многих патологических состояний, заболеваний и связан с развитием хронического воспаления в самых разных органах благодаря своей способности стимулировать выработку провоспалительных цитокинов [Khimji A.K., Rockey D.C., 2010]. Повышение уровня ЭТ-1 ассоциировано с развитием ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, легочной и системной гипертензии, гломерулонефрита, сахарного диабета [Алиева А.М. и соавт., 2014; Barton M., 2000].

В немногочисленных исследованиях сообщается о возможном участии ЭТ-1 в развитии заболеваний пародонта. F. Guo et al. (2011) показали, что при механической нагрузке на пародонт в фибробластах десны усиливается экспрессия ЭТ-1 и возрастает их пролиферативная способность. Уровень ЭТ-1 в десневой жидкости и сыворотке крови пациентов с пародонтитом превышает показатель у здоровых лиц [Fujioka D. et al., 2003; Khalid W. et al., 2017] и снижается после лечения [Khalid W. et al., 2017].

Синтез ЭТ-1 возрастает под влиянием гипоксии, ишемии, стрессорного или механического напряжения, стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином-II, клеточными факторами роста, провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$  [Fujioka D. et al., 2003; Khimji A.K., Rockey D.C., 2010; Guo F. et al., 2011]. Высказано предположение, что ЭТ-1 и провоспалительные цитокины создают сеть, которая может стать

независимой от исходного триггера и способствует персистирующему воспалению в тканях пародонта [Li L. et al., 2013]. Возможно, ЭТ-1 служит дополнительным звеном, с помощью которого пародонтит взаимосвязан с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Мелатонин является основным гормоном шишковидной железы, синтезируемым из триптофана циркадным путем. Известно, что мелатонин вырабатывается в нескольких органах, а мелатонин-образующие ферменты обнаружены во многих тканях, включая сетчатку, яичники, желудочно-кишечный тракт и клетки иммунной системы [Radogna F. et al., 2010]. Синтез и секреция мелатонина усиливаются в темноте и ингибируются светом, пик секреции гормона достигает пика в середине ночи (между 2 и 4 часами утра) [Skene D.J., Arendt J., 2006].

Мелатонин – гормон, обладающий pleiotропными эффектами. Являются признанными антиоксидантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действия мелатонина [Cutando A. et al., 2007; Tengattini S. et al., 2008; Reiter R.J. et al., 2010]. Помимо прямого воздействия на свободные радикалы, мелатонин косвенным образом влияет на состояние окислительного стресса, стабилизируя внутреннюю митохондриальную мембрану, улучшая расположенную там цепь переноса электронов. Также мелатонин стимулирует ряд антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу, глутатион-редуктазу и каталазу. С другой стороны, мелатонин ингибирует прооксидантный фермент синтазу оксида азота [Radogna F. et al., 2010; Galano A. et al., 2011].

Мелатонин выполняет в организме иммунорегуляторную функцию, а иммунокомпетентные клетки человека имеют рецепторы к мелатонину [Galano A. et al., 2011]. Мелатонин активирует Т-хелперы 1 типа и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов как ИЛ-2,6,12 [Pandi-Perumal S.R. et al., 2006].

Все возрастающее число исследований показывает сложную роль мелатонина в развитии заболеваний, включая патологию пародонта и сердечно-сосудистой системы [Cutando A. et al., 2007; Tengattini S. et al., 2008].

Мелатонин участвует в регуляции артериального давления, влияет на метаболизм липидов и глюкозы [Espino J. et al., 2011]. Показана протективная роль мелатонина при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая артериальную гипертензию [Benova T. et al., 2013], атеросклероз [Favero G. et al., 2014], реперфузионное повреждение миокарда, сердечную недостаточность [Dominguez-Rodriguez A. et al., 2014]. Ghaeli et al. (2015) сообщили, что у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергающихся первичному чрескожному коронарному вмешательству, введение мелатонина в дополнение к стандартному лечению приводило к более значительному снижению уровня маркеров некроза миокарда сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию.

Сведения об участии мелатонина в патогенезе заболеваний пародонта немногочисленны. При хроническом пародонтите концентрация мелатонина в слюне, десневой жидкости и плазме крови снижается соответственно тяжести заболевания по сравнению со здоровыми лицами [Gómez-Moreno G. et al., 2007; Srinath R. et al., 2010]. Подобные результаты были получены K. Bertl et al. (2013), которые также обнаружили, что терапия приводила к восстановлению сниженного уровня мелатонина в слюне у пациентов с пародонтитом. A. Cutando et al. (2006) сообщили об обратной корреляции между уровнем мелатонина в плазме, слюне и тяжестью пародонтита, предполагая, что мелатонин активно потребляется в условиях высокой активности свободно-радикальных процессов, генерируемых воспалением.

Напротив, по данным K.Lodhi et al. (2016) уровень мелатонина в слюне был выше у пациентов с наиболее тяжелым воспалительным статусом, что расценено авторами как результат защитного противовоспалительного ответа при пародонтите. По некоторым данным, мелатонин обладает протективным эффектом в отношении тканей пародонта, оказывая антиоксидантное и противовоспалительное действия, стимулируя иммунный ответ, функцию остеобластов и уменьшая потерю костной ткани десны [Лепилин А.В. и соавт., 2008; Булкина Н.В. и соавт., 2018; Park K.H. et al., 2011]. Очевидно, что для оценки

роли мелатонина при пародонтите необходимо проведение дополнительных исследований.

Местное применение мелатонина в виде сублингвальных таблеток, мази спрея или геля в комплексе лечения пациентов с пародонтитом в течение 20 дней имело положительное влияние на клинические параметры заболевания пародонта, как пародонтальный индекс и глубина карманов, сопровождалось снижением в десневой жидкости цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и простагландина E2 [Reiter R.J. et al., 2015; Montero J. et al., 2017].

Исследований, посвященных анализу изменений экспрессии тучных клеток, эндотелина-1, мелатонина и синтазы оксида азота в десне у пациентов с пародонтитом и сердечно-сосудистой патологией, не проводилось. Между тем, эти данные позволили бы расширить представления о механизмах формирования сочетанной патологии пародонта и сердечно-сосудистой системы и определить направления профилактики.

Обсуждается роль в течении пародонтита психоэмоционального стресса. Эмоциональные расстройства, включая депрессию и тревогу, являются наиболее частыми симптомами, возникающими в результате психологического стресса. Согласно данным статистических исследований на современном этапе депрессия входит в топ-10 заболеваний, ассоциированных с инвалидностью, а к 2030 году согласно прогнозам ВОЗ займет лидирующие позиции бремени болезней [Liu Q. et al., 2020].

Патофизиологический механизм ассоциации пародонтита и психологического стресса остается недостаточно ясным. Выдвинуто предположение, что хронический стресс и депрессия снижают иммунореактивность организма, что способствует прогрессии пародонтальной инфекции и воспалительно-деструктивных изменений пародонта. Хронический стресс и депрессия могут повышать риск развития и прогрессирования пародонтита через бихевиоральные факторы, как плохая гигиена ротовой полости, курение и нарушение питания [Warren K.R. et al., 2014; Kisely S. et al., 2016].

Появляется все больше доказательств, что именно стресс играет важную роль в патофизиологии пародонтита. В обзоре D.C. Peruzzo et al. (2007) о влиянии стресса и психологических факторов на заболевания пародонта из 14-ти исследований, отвечающих критериям включения, большинство (57%) сообщили о положительной связи между стрессом/психологическими факторами и заболеваниями пародонта, 28,5% исследований показали ассоциации между отдельными характеристиками стресса и заболеваниями пародонта. В когортном исследовании с участием более 60 000 участников и 10-летним периодом наблюдения подтверждена возможная причинно-следственная связь пародонтита с депрессией. Исследование показало более высокую частоту последующей депрессии в группе пародонтита ( $n = 12\ 708$ ), чем в группе без пародонтита ( $n = 50\ 832$ ) (ОР 1,73, 95% ДИ 1,58-1,89), после корректировки на такие факторы, как пол, возраст и сопутствующие заболевания [Ishisaka A. et al., 2008]. Напротив, по данным R.C. Kessler (1997) ассоциации пародонтита и депрессии не показано (ОР 0,96, 95% ДИ 0,84–1,10).

Большинство существующих исследований, анализируя связь психологических факторов и заболевания пародонта, рассматривают пародонтит как результат, на который влияет депрессия [Heitz-Mayfield L.J., 2005]. Существующий подход к изучению проблемы такой коморбидности, предусматривающий поперечный характер исследований, позволяет установить только ассоциацию, а не причинно-следственную связь. Очевидно, что сам пародонтит может увеличить риск развития депрессии в силу ряда негативных психосоциальных эффектов, как неприятный запах изо рта и дефекты зубных рядов. Потеря зубов отрицательно влияет на качество жизни пациентов, ухудшает не только функцию жевания, но и имидж, самооценку и социальный статус [Goetzel R.Z. et al., 2012].

Точный порядок событий может не иметь значения, поскольку вполне вероятно, что нарушения психоэмоциональной сферы и плохое здоровье полости рта усиливают друг друга. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи психологического стресса и депрессии с пародонтитом, вероятно, включают

комбинацию факторов, связанных с изменениями в поведении и нейроиммунологической функции.

Необходимо принимать во внимание, что тревога и депрессия ассоциированы с множеством соматических заболеваний, включая артериальную гипертензию, ИБС, сахарный диабет и рассматриваются как значимые факторы риска сердечно-сосудистых событий и смертности [Смулевич А.Б., 2010; Harshfield E.L. et al., 2020]. Высокий уровень тревожности и депрессия сопровождаются нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышением активности ряда вазоконстрикторов, как адреналин и серотонин, дисрегуляцией иммунной системы с высвобождением провоспалительных цитокинов и накоплением воспалительных метаболитов [Kisely S. et al., 2016; Harshfield E.L. et al., 2020]. Это важно учитывать для оценки взаимосвязи между депрессией и заболеваниями пародонта и повышения эффективности лечения сочетанной патологии.

#### **1.4. Особенности влияния зубных протезов на пародонт и организм в целом**

Несмотря на заметное улучшение системы оказания стоматологической помощи, внедрение новых технологий в практику, данные ряда отечественных статистик позволяют заключить, что уровень здоровья ротовой полости россиян остается неудовлетворительным. Стоматологические заболевания, как кариес и хронический пародонтит, имеют высокую распространенность и интенсивность, приводя к потере зубов. По результатам диспансеризации установлено, что более 60% трудоспособного населения России имеют дефекты зубных рядов различной протяженности [Смирнова Л.Е., 2018; Лебеденко И.Ю. и соавт., 2019]. Нуждаемость в протезировании зубов среди взрослого населения России составляет 55%, а среди лиц пожилого возраста – 60-100% [Зеленский М.В. и соавт, 2015; Гринин В.М. Ковалева Л.С., 2018].

Дефекты зубных рядов у пациента ведут к нарушению речевой, жевательной функций, эстетического внешнего вида, способствуют развитию или усугублению

патологических изменений в органах зубочелюстной системы [Иорданишвили А.К., Самсонов В.В., 2012]. Вследствие потери зубов изменяется жевательная нагрузка, развиваются и прогрессируют артропатии, атония жевательной мускулатуры, лицевая боль, воспалительно-дистрофические процессы в пародонте, изменяется секреторная функция слюнных желез [Кононенко В.И. и соавт., 2017]. Дефекты зубных рядов ассоциированы с уменьшением площади кости, нарушением костной архитектоники [Герасимова Л.П. и соавт., 2016].

В настоящее время для пациентов при лечении частичного отсутствия зубов предлагается широкий спектр несъемных и съемных зубочелюстных конструкций, которые позволяют устранить функциональные и эстетические дефекты, предотвратить развитие осложнений, повысить качество жизни пациентов [Темирболатова А.У., 2017; Абрамович А.Д., 2017; Короткая А.Р., 2017]. Обширный ряд предлагаемых технологий и материалов для изготовления несъемных стоматологических ортопедических конструкций определяет возможность персонализированного подхода при выборе протеза каждому пациенту [Минаев С.С., 2008]. Но, зачастую, выбор способа протезирования зависит от материальных возможностей пациента [Турусова Е.В. и соавт., 2018].

Не смотря на широкое применение в стоматологии новых технологий и инновационных материалов, по-прежнему остается высокой частота неудач проведенного ортопедического лечения [Perea C. et al., 2013]. По данным В.П. Тлустенко и соавт. (2016) в 35,9% случаев пациенты не удовлетворены внешним видом конструкции протеза, в 33,2% - функциональными свойствами протезов, 30,9% пациентов отмечают низкое качество изготовленных конструкций.

Остается высокой частота клинических и технологических ошибок протезирования зубных рядов. Вместе с тем, зачастую причиной неудач зубного протезирования является реакция ротовой полости или организма в целом на зубной протез. Сложной задачей является рациональный выбор зубного протеза для пациентов с дефектами зубных рядов и соматической патологией. Поскольку неправильный выбор способа протезирования, материала, из которого изготовлен

протез может ухудшить течение как патологии ротовой полости, так и заболеваний внутренних органов [Казарина Л.Н. и соавт., 2018; Володин А.И. и соавт., 2018].

Литературные данные о частоте развития патологических явлений, ассоциированных с зубным протезированием, колеблются в широких пределах и составляют, по данным разных авторов, 0,7-43,0% пациентов в зависимости от конструкции и материала протеза [Кравец Т.П., Кравец М.Ю., 2008; Сафаров А.М., 2010; Данилина Т.Ф. и соавт., 2011; Шемонаев В.И. и соавт., 2021].

Несомненно, что любой зубной протез независимо от формы, размеров и материала, качества его изготовления является для организма инородным телом и сильным раздражителем. Согласно клиническим наблюдениям при применении зубных протезов могут развиваться патологические реакции, связанные с несъемными конструкциями из сплавов металлов (5-20%), фиксирующими цементами (4%), базисными пластмассами (2-25%) [Легошин С.Н., 2012; Гоман М.В. и соавт., 2016; Pillai A.R. et al., 2013; Zheng J. et al., 2011].

Спектр местных нежелательных явлений при зубном протезировании включает в себя токсическое, аллергическое, травмирующее действия протеза, гальванизм, кандидоз, протетический стоматит, нарушение функции слюнных желез, понижение вкусовой чувствительности и т.д. [Трезубов В.Н. соавт., 2008; Hannah V.E. et al., 2017]. Элиминация ортопедической конструкции и медикаментозная терапия приводит к купированию симптоматики [Цветкова Л.А. и соавт., 2006].

Наряду с изменениями в ротовой полости, описаны и общие реакции на использование зубных протезов: кожные проявления, реакция со стороны носоглотки в виде отека и затруднения дыхания, развитие аспирационной пневмонии, головная боль, желудочная диспепсия, нарушения сна [Мойсейчик П.Н., Богдан Г.П., 2002; Hannah V.E. et al., 2017].

Среди причин неблагоприятного воздействия зубных протезов на ротовую полость и организм в целом большинство авторов выделяет три основных фактора: химико-токсический (реакции, связанные с процессами электрохимического растворения сплавов металлов с образованием активных ионов);

электрогальванический (образование электрических токов (микротоков) в результате разности потенциалов сплавов в полости рта); аллергический [Жидовинов А.В. и др., 2010]. Однако, вопросы статуса нейроиммунных взаимодействий в ротовой полости при использовании зубных протезов остаются не изученными.

При использовании зубных протезов из нержавеющей стали вследствие электрохимических (коррозионных) процессов в слюне увеличивается содержание ряда микроэлементов, как Fe, Cu, Ni, Cr, Ti, Mn [Парий В.В. и соавт., 2014]. Ионы металлических сплавов влияют на изменение электропроводности ротовой жидкости и способствуют развитию гальванизма [Величко Л.С., Ящиковский Н.В., 2011]. Гальванические микротоки, в свою очередь, вмешиваются в течение физиологических процессов ротовой полости. Они воздействуют на рецепторный аппарат, нарушая процессы возбудимости и адаптации, изменяют проницаемость клеточных мембран и ионный обмен клеток [Гаража С.Н. и др., 2013; Pillai A.R. et al., 2013]. При экспериментальном моделировании воздействия металлов зубных протезов на ткани пародонта возникают микроциркуляторные нарушения и гипоксия, изменяется метаболизм костной ткани [Напреева-Лаунерт А.В., 1996].

Согласно ряду наблюдений, при использовании зубных протезов из хромоникелевой нержавеющей стали может снижаться функция слюнных желез с развитием ксеростомии. Некоторые металлы способны связываться с функциональными группами ферментов, изменяя их активность. Показано, что под влиянием нержавеющей стали изменяется качественный состав слюны со снижением активности аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы и повышением уровня кислой фосфатазы [Гожая Л.Д., 2001; Кириллова Л.А., 2004; Турусова Е.В. и соавт., 2018]. У пациентов, использующих несъемные зубные протезы из металлических сплавов, выявлено угнетение показателей местного иммунитета и цитокиновый дисбаланс ротовой жидкости [Сорокин Д.А., 2006; Маренкова М.Л. и соавт., 2007].

Металлические зубные протезы являются источником аллергенов, поступающих из ротовой полости в результате электрохимических реакций и

изменения проницаемости в общую циркуляцию. При сенсбилизации организма на фоне применения металлических зубных протезов в крови установлено изменение активности церулоплазмينا и трансферрина [Напреева-Лаунерт А.В., 1996].

Л.Н. Казарина и соавт. (2017) и К.А. Кошелев и соавт. (2020) отметили, что повышение содержания ионов хрома и никеля в ротовой жидкости в большей степени характерно для пациентов, имеющих хронические соматические заболевания. На этом основании авторы пришли к заключению, что особенности метаболизма и иммунитета пациентов с хронической патологией внутренних органов являются основой для развития нежелательных явлений при зубном протезировании.

Согласно заключению В.А. Правдивцева и соавт. (2013) все патологические процессы, развивающиеся после ортопедического лечения дефектов зубных рядов, могут быть первичными, возникшими под влиянием протезов (материалов), или вторичными – нейрорефлекторными процессами центрального генеза. Ведущее значение авторы придают сдвигам в эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной системах, извращающим, по всей вероятности, иммунобиологические, сенсорные и другие реакции организма на зубной протез.

При использовании зубных протезов описано потенцирование аллергических реакций с развитием стоматита. Характер аллергических реакций продолжает обсуждаться, клинико-лабораторные данные позволяют авторам говорить об аллергической реакции цитотоксического типа или гиперчувствительности замедленного типа [Axell T., 2001]. В целом в популяции лиц, использующих как металлические, так и пластмассовые зубные протезы, истинные аллергические реакции регистрируются крайне редко, в основном, у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом [Emami E. et al., 2012; Vaswani R. et al., 2012].

Л.Д. Гожая и соавт. (2011) при анализе 1450 пациентов с «непереносимостью» металлических зубных протезов отмечают, что в первые два месяца пользования зубными протезами происходят нарушения защитных свойств слюны: меняются ее буферные свойства, минеральный состав, скорость и

количество слюноотделения, уменьшается количество S-IgA, протеинов (лизоцима, муцина, амилазы, гистамина и др). В последующие пять лет использования протезов чаще наблюдаются аллергические и токсико-химические стоматиты, кандидоз, красный плоский лишай и обострение пародонтита. При пользовании металлическими зубными протезами более 5 лет регистрируются изменения иммунологической, биохимической реактивности организма, нарушения вегетативной регуляции и обострения имеющейся хронической соматической патологии, требующие коррекции.

Наиболее сложными для ортопедического лечения являются пациенты с обширными включенными дефектами и концевыми дефектами зубных рядов. По данным ряда авторов, они составляют от 14 до 47 % всех случаев дефектов зубных рядов [Клюшников О.В. и соавт., 2013]. В этой группе пациентов применяются съемные протезы и наиболее актуальные комбинированные конструкции [Каливрадзиян Э.С., 2005].

Съемные пластиночные протезы в силу простоты изготовления и доступности для пациентов широко распространены. Применение съемных конструкций также сопровождается рядом нежелательных явлений. Среди последних авторы отмечают атрофические изменения в тканях протезного ложа вследствие нефизиологического распределения жевательного давления на слизистую оболочку и костную ткань челюстей [Невская В.В., 2011]. Известно негативное влияние (механическое, токсическое, сенсibiliзирующее) акриловых пластмасс на слизистую оболочку протезного ложа с развитием в ней патологических изменений [Тлустенко В.П. и соавт., 2014; Коннов В.В., Арутюнян М.Р., 2015]. Альтернативой акриловым пластмассам на современном этапе выступают конструкции на основе термопластических полимеров. Термопластам присущи такие характеристики, как высокая степень биосовместимости и эластичности, безопасность для слизистой оболочки ротовой полости, высокие функциональные и эстетические свойства [Каливрадзиян Э.С. и соавт., 2019; Волчкова И.Р. и соавт., 2020].

Не все владельцы зубных протезов страдают от нежелательных изменений ротовой полости. Среди местных факторов, предрасполагающих к воспалительным изменениям, можно отметить длительную травму мягких тканей плохо подогнанными или нестабильными протезами и повреждение пародонта на этапах изготовления протеза (препарирование опорных зубов, ретракция десны), воспалительные изменения, возникающие в результате увеличения нагрузки на опорные зубы [Трезубов В.Н. и соавт., 2008; Жулев Е.Н., Серов А.Б., 2008; Лебедеико И.Ю. и др., 2011; Puryer J., 2016].

В отечественной литературе обсуждается вопрос негативного влияния несъёмных протезов на десневой край [Жулев Е.Н., Серов А.Б., 2010; Лебедеико И.Ю. и соавт., 2011]. Травма десны во время препарирования зуба, ретракция десны при получении двойных оттисков и неточно изготовленные опорные коронки после наложения и фиксации несъемного протеза ведут к микротравм краевого пародонта [Жулев Е.Н., Серов А.Б., 2010; Гуськов А.В. и соавт., 2018]. Важно, что даже при отсутствии клинических признаков повреждения краевого пародонта, у 50% пациентов при применении специальных методов инструментального обследования (реопародонтография и др.) в этой области выявляются признаки воспаления [Абакаров С.И. и соавт., 2010].

Несомненно, важным остается вопрос гигиены ротовой полости у лиц, пользующихся зубными протезами. Предрасполагают к плохой гигиене ротовой полости снижение функциональной активности слюнных желез, ретракция отдельных зубов и наличие дефектов зубных протезов [Калякин А.В., 2010; Дыгов Э.А., 2016; Шишкова Ю.С. и соавт., 2017]. Особенно подвержены аккумуляции бляшки зубы, контактирующие с протезом, что увеличивает риск развития протезного стоматита, поражаемость кариесом и заболеваниями пародонта [Еремин О.В., 2012; Джураева Ш.Ф. и соавт., 2016; Вирабян В.А. и соавт., 2017; Correia A. et al., 2017]. Наиболее стойкими к колонизации пародонтопатогенными являются микроорганизмами металлокерамические конструкции, в меньшей мере – металлические [Коваленко Г.К. и соавт., 2004; Григорьев А.Н., Стрельников В.Н., 2006].

На современном этапе развития ортопедической стоматологии широкое практическое применение получили металлокерамические протезы, имеющие ряд эстетических и функциональных преимуществ перед штамповано-паяными конструкциями [Калякин А.В., 2010; Rathke A., 2007]. Металлокерамические протезы имеют высокую прочность конструкции, а отсутствие спайки исключает возможность коррозии [Дубова Л.В. и соавт., 2015]. Особенность изготовления таких протезов обеспечивает точное прилегание коронок к шейке зубов, что определяет минимальный риск травматизации краевого пародонта [Лебеденко И. Ю. и соавт., 2011; Правдивцев В.А. и соавт., 2013].

Практический опыт показал, что и при использовании мостовидных металлокерамических протезов возможно развитие нежелательных явлений, как ретракция десны, функциональная перегрузка опорных зубов или их антагонистов, изменение микробного содержимого пародонтального кармана, что предрасполагает к формированию или прогрессированию уже имеющейся патологии пародонта [Rathke A., 2007; Семенюк Д.В. и соавт., 2008].

Анализ литературных данных позволил констатировать, что все зубные протезы в той или иной степени оказывают влияние как местное на ткани протезного ложа и органы ротовой полости, так и на организменном уровне, влияя на деятельность различных систем организма пациента. Негативные моменты обусловлены в большей мере нарушением методических подходов при лечении больных с дефектами зубных рядов, недостаточной подготовкой пародонта к ортопедическому лечению. Обращается внимание на важность тщательного планирования ортопедического лечения с обязательной оценкой характера и тяжести соматической патологии.

Существенное значение для состояния пародонтальных тканей и результатов зубного протезирования, в первую очередь, могут иметь болезни системы кровообращения. Имеются лишь единичные исследования, посвященные проблеме влияния зубных протезов на течение патологического процесса при пародонтите и заболеваниях сердечно-сосудистой системы, что определяет важность дальнейших клинических и научных разработок в этом направлении.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Контингент обследованных

Обследование и лечение пациентов выполнено на базе Консультативной поликлиники Университетской Клинической больницы №1 имени С.Р. Миротворцева и консультативно-диагностического отделения Университетской Клинической больницы №3 имени профессора В.Я. Шустова ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, государственного автономного учреждения здравоохранения «Саратовская стоматологическая поликлиника №2». Научная работа проводилась в период с 2017 – 2021 гг. и была выполнена в 2 этапа.

На первом этапе исследования выполнен одномоментный анализ состояния ротовой полости (состояние пародонта, дефекты зубных рядов) 2400 лиц в возрасте 40-64 лет с различным уровнем сердечно-сосудистого риска с последующим изучением взаимосвязей между факторами сердечно-сосудистого риска, состоянием пародонта и дефектами зубных рядов. Все лица были осмотрены стоматологом, терапевтом или кардиологом, а при необходимости - специалистами других профилей.

На втором этапе проведено изучение состояния тканей пародонта 340 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и сопутствующими заболеваниями, из них: 120 - с артериальной гипертензией (I-II стадии), 120 – со стабильной ИБС (стИБС), стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, 100 – с ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III ФК по NYHA.

В качестве групп сравнения проведено обследование 55 пациентов с ХГП без фоновой соматической патологии (средний возраст  $52,1 \pm 5,2$  лет); 60 пациентов с интактным пародонтом, среди них: 30 пациентов с АГ (17 мужчин и 13 женщин; средний возраст  $53,2 \pm 6,6$  лет) и 30 пациентов со стабильной ИБС, стенокардией напряжения II ФК (20 мужчин и 10 женщин; средний возраст  $58,3 \pm 5,6$  лет).

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц (16 мужчин и 9 женщин; средний возраст -  $50,1 \pm 4,7$  лет) с интактным зубным рядом и пародонтом, у которых не выявлено изменений при проведении стресс-тестов, дуплексном сканировании сонных артерий, исследовании липидов крови. Распределение пациентов с ХГП по возрасту и полу представлена в Таблице 1.

Таблица 1 -Распределение обследованных по полу и возрасту

Пол Возраст	Группа обследованных пациентов с ХГП							
	без соматической патологии (n=55)		и АГ (n=120)		и стИБС (n=120)		и ХСН (n=100)	
	Абсол. число	%	Абсол. число	%	Абсол. число	%	Абсол. число	%
Муж.	33	60,0	75	62,5	81	67,5	54	54,0
Жен.	22	40,0	45	37,5	39	32,5	46	46,0
41-45	5	9,1	11	9,1	0	0	0	0
46-50	19	34,5	33	27,5	14	11,7	0	0
51-55	17	30,9	23	19,2	36	30,0	0	0
56-60	10	18,2	27	22,5	27	22,5	2	2
61-65	3	5,5	21	17,5	34	28,3	21	21
66-70	1	1,8	5	4,2	9	7,5	50	50
71-75	0	0	0	0	0	0	27	27
Средний возраст; M $\pm$ SD	52,1 $\pm$ 5,2		54,1 $\pm$ 6,6		58,0 $\pm$ 5,8		68,1 $\pm$ 3,8	

Критериями невключения были: зубочелюстные аномалии и деформации; ортодонтические аппараты; аутоиммунные и эндокринные заболевания; заболевания с выраженными нарушениями функции внутренних органов; острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения давностью менее одного года; острое или обострение хронического инфекционного заболевания

(включая ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис, активный туберкулез), онкологические заболевания; беременность, отказ от участия в исследовании.

Протокол диссертационного исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

## **2.2. Методы обследования состояния ротовой полости**

Оценку состояния ротовой полости проводили в соответствии с «Клиническими рекомендациями (протоколами лечения) при диагнозе частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия, потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита) (2014) и «Клиническими рекомендациями (протоколами лечения) при диагнозе пародонтит (2018).

Объективное состояние тканей пародонта изучали на основании динамики следующих тестов:

- упрощенного индекса гигиены (ОИ-S);
- определение степени кровоточивости десны (Cowell I., 1975);
- папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) (Parma G., 1960);
- пародонтального индекса (ПИ), (Russel A., 1967);
- измерение глубины пародонтальных карманов (по ВОЗ, 1989);
- определение патологической подвижности зубов (Fleszar T.J. et al., 1980);
- определение рецессии десны (по Миллеру, 1985).

Для диагностической характеристики состояния твердых тканей пародонта выполняли внутриротовые контактные снимки отдельных групп зубов, ортопантомографию, по показаниям - конусно-лучевую компьютерную томографию (POINT 3D COMBI 500). Средний показатель костной плотности по данным компьютерной томографии составил в группе практически здоровых лиц для верхней челюсти -  $1517,2 \pm 285,7$  Hounsfield Units (HU), для нижней челюсти -  $1552,6 \pm 368,5$  HU.

В пародонтальных карманах методом ПЦР-диагностики с использованием диагностических наборов «Пародонтоскрин» и «ДНК-Технология» (Россия)

изучены пять основных пародонтопатогенных бактерий: *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*), *Prevotella intermedia* (*P.intermedia*), *Treponema denticola* (*T.denticola*).

### **2.2.1. Определение концентрации цитокинов в ротовой жидкости**

Все образцы ротовой жидкости были получены у пациентов между 8:00 и 10:00, до осмотра стоматолога. Пациентам рекомендовали воздерживаться от приема пищи, жидкости, чистки зубов или других манипуляций в полости рта в течение 12 часов, предшествующих забору ротовой жидкости. В ротовой жидкости, собранной утром натощак, методом иммуноферментного анализа изучали концентрацию интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18), используя соответствующие наборы реагентов «Biomedica» (Австрия).

### **2.2.2. Морфологические, иммуногистохимические и морфометрические исследования десны**

В биоптатах десны были изучены маркеры диффузной нейроэндокринной системы и вазорегулирующие факторы. Биопаты слизистой оболочки десны в области межзубного сосочка получали при кюретаже и удалении зубов после подписания информированного добровольного согласия.

Тучные клетки выявляли с помощью окраски толуидиновым синим, подсчитывали число клеток в одном поле зрения.

Иммуногистохимический метод использовали для верификации и морфометрии клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, мелатонину, эндотелиальной синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup> - маркеру предшественников эндотелиальных клеток.

Использованы первичные антитела: моноклональные мышиные антитела к эндотелиальной NO-синтазе – eNOS (1:150), к эндотелину-1 (1:200), кроличьи

антитела к мелатонину (1:100), маркеру ПЭК CD34<sup>+</sup> (1:100). В качестве вторых антител использованы тест-системы, содержащие биотинилированные анти-мышинные и анти-кроличьи иммуноглобулины (все реагенты от Novocastra).

Для оценки экспрессии изучаемых маркеров был проведен морфометрический анализ с использованием программного пакета «ВидеоТест--Морфология 5.2» (Россия). Определяли два количественных показателя: относительную площадь и оптическую плотность экспрессии. Относительную площадь экспрессии вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата (выражали в %). Оптическая плотность экспрессии маркеров вычисляется по стандартной формуле:  $A = \varepsilon \times l \times c$ , где  $A = -\ln(I / I_0)$ ,  $I$  – интенсивность светового потока, прошедшего через слой светопоглощающего вещества;  $I_0$  – интенсивность падающего светового потока;  $c$  – концентрация вещества, моль/л;  $l$  – толщина светопоглощающего слоя, см;  $\varepsilon$  – молярный коэффициент поглощения. Оптическую плотность экспрессии выражали в условных единицах (у.е.).

Морфологические исследования проводились на базе отдела патоморфологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (г. Санкт-Петербург) при консультации руководителя отдела з.д.н. РФ, лауреата Премии Правительства РФ в области науки и техники, премии имени В.Х. Василенко РАМН, докт.мед.наук профессора Игоря Моисеевича Кветного.

### **2.3. Методы исследования сердечно-сосудистой системы**

Все пациенты находились под наблюдением терапевта или кардиолога, который проводил диагностику патологии сердечно-сосудистой системы и выполнял назначения соответствующей терапии.

Всем пациентам перед включением в исследование выполняли общеклиническое обследование. Диагностика заболевания сердечно-сосудистой системы проводилась специалистом-кардиологом или терапевтом, включала анализ анамнестических данных с оценкой факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний, объективный осмотр, измерение АД и антропометрических показателей.

Пациентам выполнялось обследование:

- расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле - масса тела (кг)/рост ( $m^2$ ), показатели оценивались согласно рекомендациям ВОЗ, 1997; за абдоминальное ожирение принимали значения окружности талии  $\geq 102$  см у мужчин, и  $\geq 88$  см у женщин [Шляхто Е.В. и соавт., 2016];

- измерение АД на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты [Stergiou G.S. et al., 2018];

- общий и биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, липидный профиль), альбуминурия;

- электрокардиография (ЭКГ);

- определение С-реактивного белка высокочувствительным методом (вч-СРБ).

Диагностику стабильной ИБС проводили в соответствии с «Рекомендациями по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013» и Клиническими рекомендациями «Стабильная ишемическая болезнь сердца» МЗ РФ, 2020. Согласно указанным рекомендациям были выполнены: регистрация ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальная двухмерная ЭХО-КГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, стресс-тест (ВЭМ-проба, тредмил-тест или стресс-ЭХО-КГ), коронароангиография (по показаниям). Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с текущими Клиническими рекомендациями.

Оценивали следующие модифицируемые и немодифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска [Бойцов С.А. и соавт., 2017]: возраст; семейный анамнез ИБС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у ближайших родственников в возрасте ранее 55 лет у мужчин и ранее 60 лет у женщин); избыточная масса тела (ИМТ 25,0 – 29,9  $kg/m^2$ ) или ожирение (ИМТ  $\geq 30$   $kg/m^2$ ); курение, наличие артериальной гипертензии, определяемой как повышение систолического артериального давления равное или выше 140 мм рт. ст., диастолического артериального давления равное или выше 90 мм рт.ст, выявленное в состоянии покоя

после десятиминутного отдыха в положении сидя при комнатной температуре как минимум при трехкратном измерении; дислипидемия.

Рассчитывали 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Риск фатальных осложнений по шкале SCORE <1% характеризовали как низкий,  $\geq 1$  и <5% - умеренный,  $\geq 5$  и <10% - высокий,  $\geq 10\%$  - очень высокий [Авдеев С.Н. и соавт., 2012].

Характеристику сердечно-сосудистого риска дополняли оценкой по шкале Reynolds (RRS) [Ridker P.M. et al., 2008] (< 5% - низкий риск,  $\geq 5$  и < 10% - умеренно низкий,  $\geq 10$  и < 20% - умеренно высокий и  $\geq 20\%$  - высокий риск). RRS учитывает следующие показатели: пол, возраст (от 45 до 80 лет), курение, САД, уровень ОХС, уровень ЛПВП, уровень СРБ высокой чувствительности, наследственную предрасположенность [<http://www.reynoldsriskscore.org/>].

Ультразвуковое исследование сердца и сосудов выполнено врачом-специалистом функциональной диагностики на ультразвуковой диагностической системе Acuson 128 XP/10 ART. Были определены следующие структурно-геометрические параметры: конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу; масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), а также индекс массы миокарда. В расчет принимались средние показатели, измеренные в трех последовательных сердечных циклах. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) рассчитана по методу Simpson.

Проводилась оценка состояния диастолической функции методом импульсной доплер-эхокардиографии. Оценивали трансмитральный кровоток и рассчитывали показатели: максимальная скорость в период раннего (Е) и позднего (А) наполнения левого желудочка, их соотношение (Е/А), время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) [Lang R.M. et al., 2006].

Состояние сосудистой стенки оценивали при дуплексном сканировании сонных артерий в положении больного лежа. Выполняли три измерения в одном сердечном цикле, рассчитывали среднее арифметическое значение для каждой

стороны и среднее арифметическое значение между ТИМ правой и левой общей сонной артерии. Значения ТИМ до 1 мм характеризовали как нормальные, ТИМ от 1,0 до 1,3 мм - как увеличение толщины стенки общей сонной артерии, значения ТИМ равные и более 1,3 мм определяли как признак атеросклеротической бляшки [Шляхто Е.В., 2019].

### **2.3.1. Оценка функционального состояния эндотелия**

Оценка функционального состояния эндотелия была выполнена неинвазивным методом на ультразвуковой диагностической системе Acuson 128 XP/10 ATR с определением вызванной потоком эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) правой плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Определяли скорость кровотока во время реактивной гиперемии и рассчитывали его процентное отношение к исходной величине. Положительной считали реакцию плечевой артерии, при которой увеличение ее диаметра на фоне реактивной гиперемии было близким к 10 % и более от исходного значения [Celermajer D.S. et al., 1992].

Для определения вазоконстрикторной функции эндотелия исследовали уровень ЭТ-1 в плазме иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов Endothelin (1-21) «Biomedica» (Австрия). Об адгезивной функции эндотелия судили по концентрации следующих маркеров: молекул межклеточной адгезии sICAM-1 (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа), sVCAM-1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа), E-селектин, P-селектин, которые исследовали иммуноферментным методом с применением тест-систем Bender Medsystems (Австрия).

В ходе клинико-лабораторного и инструментального обследования лиц контрольной группы не выявлено отклонений при проведении нагрузочных проб (велоэргометрия или стресс- ЭХОКГ), дуплексном сканировании сонных артерий, исследовании липидов крови.

## **2.4. Методы психологического тестирования**

Психологическое тестирование пациентов проводили с использованием Шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (Centre for Epidemiological Studies – Depression Scale, CES-D) [Radloff L.S., 1977], адаптированный для использования в России [Андрющенко А.В. и соавт., 2003] (Приложение 1). Опросник CES-D рекомендуется к использованию для скрининга депрессии скрининга в общей популяции или первичном звене здравоохранения, но его не следует использовать в качестве изолированного диагностического показателя депрессии.

Уровень тревожности оценивали с помощью теста Ч. Спилбергера в адаптации Ю. Ханина (Приложение 2). Методика позволяет провести самооценку уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека).

## **2.5. Методы лечения пациентов**

Подготовка к ортопедическому лечению дефектов зубных рядов предусматривала профессиональную гигиену; санацию полости рта; терапевтическое лечение; хирургическое лечение по показаниям. Объем хирургических манипуляций при заболеваниях пародонта зависел от тяжести патологического процесса. При пародонтите легкой степени проводили закрытый кюретаж. При пародонтите средней и тяжелой степени - открытый кюретаж, лоскутные операции.

После достижения ремиссии пародонтита пациентам, имеющим дефекты зубных рядов, было проведено ортопедическое лечение: 95 пациентам проведено протезирование штамповано-паяными (металлическими) мостовидными зубными протезами, 88 – мостовидными металлокерамическими зубными протезами, 90 пациентов установлены частичные съемные зубные протезы с базисом из термопластических полимеров.

Протезирование дефектов зубов проводили при достижении ремиссии пародонтита. Выбор опорных зубов был основан на клинических данных и результатах ортопантомографии. В качестве опорных зубов при протезировании выбирали зубы без патологической подвижности, по рентгенологическим критериям – с признаками атрофии костной ткани челюсти не более чем I степени.

Решение о тактике и выборе материала для зубного протезирования принималось индивидуально, было основано на клинических показаниях и с учетом материальных возможностей пациента. Согласно применяемым технологиям для каркаса металлокерамических коронок и мостовидных протезов использовали кобальтохромо-молибденовый сплав. Для протезов из термопластов использовали ацетатную массу «Полиан Ай-Си» (Polyan I C) (Bredent, Германия).

Все пациенты получали лечение соматической патологии: антигипертензивные препараты, статины при дислипидемии, лечение стабильной стенокардии и ХСН согласно принятым Клиническим рекомендациям. Обследование, включающее клинико-микробиологическую и морфофункциональную оценку состояния пародонта, сосудистой стенки, проведено через 3 месяца от начала лечения пародонтита, то есть при достижении ремиссии пародонтита, через 1-2 недели после установки зубного протеза, и через 12 месяцев использования зубного протеза. Таким образом, период наблюдения пациентов составил 15 месяцев.

## **2.6. Статистическая обработка полученных результатов исследования**

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакетов программ «EXCEL» и IBM SPSS Statistic 23.0.

При описании количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), при описании количественных показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали медиану и интерквартильный интервал [ $Me$  (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)]. Нормальный характер распределения

числовых данных был подтвержден критериями Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's).

Для независимых групп достоверность различий при нормальном распределении оценивалась по t-критерию Стьюдента. В случае неравномерности распределения данных, а также в малочисленных выборках при сравнении средних значений использовали непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни, для сравнения зависимых переменных в одной и той же выборке использовали критерий Уилкоксона.

В случае сравнения трех связанных групп использовали непараметрический метод Фридмана. При сравнении трех несвязанных групп использовали параметрический дисперсионный анализ вариаций и процедуру апостериорных сравнений групп (при нормальном распределении количественного признака и равенстве дисперсий) и ранговый анализ вариаций по методу Крускала-Уоллиса (при ненормальном распределении признака). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При анализе таблиц сопряженности для оценки значимости различий использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для исследования связи признаков рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена ( $r$ ). Критический уровень значимости в исследовании принимался  $p < 0,05$ .

Для оценки прогностического значения факторов применяли метод логистической регрессии, оценивали относительный риск (ОР) и границы доверительных интервалов (ДИ) относительного риска, степень достоверности ( $p$ ) отличия этих величин от 1 (значение при нулевой гипотезе). Для построения прогностических математических моделей были применены метод множественной логистической регрессии. При оценке влияния фактора риска на исход использовали стандартизованные коэффициенты регрессии бета (по результатам метода множественной регрессии) и статистику Вальда (по результатам модель пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox proportional hazards model)). Оценку диагностической эффективности тестов и диагностической модели выполняли с помощью анализа ROC – кривых проводили путем определения площади под ROC – кривой (AUC или Area Under Curve).

### ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ

С целью анализа факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с различным состоянием пародонта у 2400 лиц (возраст от 40 до 64 лет; 65,6% мужчин) выполнена одномоментная оценка распространенности и выраженности традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и состояния ротовой полости (отсутствие зубов, состояние пародонта). При проведении скрининга не включали пациентов с наличием зубочелюстных аномалий и деформаций, ортодонтических аппаратов, полной адентией; сахарным диабетом, установленными ранее сердечно-сосудистыми, аутоиммунными, онкологическими заболеваниями. Обследование включало осмотр стоматолога, терапевта или кардиолога, при необходимости - других специалистов.

Среди обследованных 466 (19,4%) лиц имели интактный пародонт, 850 человек (35,4%) страдали ХГП легкой степени тяжести, 810 (33,8%) - ХГП средней степени тяжести, 274 (11,4%) лиц имели изменения тканей пародонта, соответствующие ХГП тяжелой степени. Характеристика состояния тканей пародонта представлена в Таблице 2.

Клиническая картина хронического пародонтита соответствовала классическим представлениям о заболевании. Так, при ХГП легкой степени пациентов, как правило, беспокоили кровоточивость десен при механическом воздействии: чистке зубов, во время приема твердой пищи; болезненность десен. При осмотре обращали на себя внимание гиперемия слизистой оболочки десен, ее отечность в участках воспаления. ХГП легкой степени характеризовался пародонтальными карманами глубиной 2-4 мм.

Для пациентов, которым был установлен диагноз ХГП средней степени тяжести, было типичным наличие выраженной гиперемии и отечности десен, обнаруживали оголение шеек зубов. ХГП средней степени тяжести характеризовался пародонтальными карманами глубиной 4-6 мм, патологической подвижностью зубов первой, реже второй степени.

Таблица 2 - Характеристика состояния ротовой полости обследованных пациентов

Признак	Группа лиц				
	интактным пародонтом, n= 466	ХГП легкой степени, n=850	ХГП средней степени, n=810	ХГП тяжелой степени, n=274	p <sub>1,2</sub>
Индекс гигиены (ОHI-S) Me [25%;75%]	1,3 [0,8; 1,7]	2,0 [1,5; 2,4]*	2,4 [2,1;2,7]*	2,5 [2,1;2,9]*	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1
Индекс кровоточивости десны Me [25%;75%]	0,2 [0,1;0,4]	1,6 [1,3;2,0]*	2,2 [1,8; 2,6] *	2,6 [2,1; 2,8] *	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Пародонтальный индекс Me [25%;75%]	0	3,3 [2,8; 3,9]	5,3 [4,9; 5,8]	6,4 [6,0; 7,0]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Глубина пародонтальных карманов Me [25%;75%]	1,4 [1,0; 2,0]	3,3 [2,8; 4,0] *	5,2 [4,7; 5,6] *	6,5 [6,0; 7,2] *	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Удаленные зубы, n (%)	85 (18,2)	177 (20,8)	275 (34,0)*	118 (43,1)*	p <sub>1</sub> >0,1 p <sub>2</sub> >0,1
• 1-7	85 (18,2)	177 (20,8)	253 (31,2)	73 (26,6)	
• 8-14	0	0	17 (2,1)	30 (10,9)	
• 15 и более	0	0	5 (0,6)	15 (5,5)	

Примечание: \* - различия по сравнению со значениями у лиц с интактным пародонтом статистически значимы (p<0,05);  
p - ранговый анализ вариаций по критерию Kruskal-Wallis (p<sub>1</sub> – между группами пациентов с ХГП легкой и средней степени; p<sub>2</sub> – между группами пациентов с ХГП средней и тяжелой степени).

Особое внимание уделяли пациентам с ХГП тяжелой степени. Пациенты этой подгруппы указывали на боль и кровоточивость десен при минимальных воздействиях, раздражающий стойкий неприятный запах изо рта. Объективно ХГП тяжелой степени характеризовался значительными над- и поддесневыми отложениями, болезненностью, диффузным воспалением десен, выраженной кровоточивостью при осмотре, пародонтальными карманами глубиной более 6 мм, из которых нередко при надавливании выделялось гнойное содержимое, определяли патологическую подвижность зубов второй – третьей степени.

Наш анализ продемонстрировал, что пациенты с ХГП средней и тяжелой степени чаще имели дефекты зубных рядов (34% и 43,1% случаев соответственно), чем лица с интактным пародонтом (18,2%). Наиболее часто у пациентов отсутствовали от 1 до 7 зубов (31,2% и 26,6% случаев при ХГП средней и тяжелой степени тяжести), реже – от 8 до 14 зубов (2,1% и 10,9% случаев при ХГП средней и тяжелой степени тяжести). У 5 пациентов с ХГП средней степени тяжести и у 15 пациентов с ХГП тяжелой степени отсутствовали 15 зубов и более.

К традиционным факторам риска ССЗ относят возраст, курение, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушение углеводного обмена, ожирение, отягощенную наследственность. Результаты анализа встречаемости традиционных факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с интактным пародонтом и с ХГП различной степени тяжести представлены в Таблице 3.

Возраст лиц с интактным зубным рядом составил  $49,67 \pm 5,54$  лет, пациентов с ХГП легкой степени -  $51,67 \pm 6,75$  лет, с средней степенью ХГП -  $51,77 \pm 6,88$  лет, а пациентов с тяжелым ХГП -  $52,68 \pm 6,37$  лет. Пациенты с ХГП тяжелой степени были несколько старше пациентов других групп.

Среди обследованных пациентов преобладали мужчины (63,3-67,4% в различных группах). Преобладание мужчин среди обследованных закономерно. Согласно существующим рекомендациям [Кухарчук В.В., 2020], возрастной порог для обязательного скрининга кардиоваскулярного риска для мужчин (старше 40 лет) ниже, чем для женщин (старше 50 лет или с ранней менопаузой).

Таблица 3 - Факторы кардиоваскулярного риска у пациентов с интактным пародонтом и хроническим пародонтитом

ризнак	Группа лиц с			
	Интактным пародонтом, n= 466	ХГП легкой степени, n=850	ХГП средней степени, n=810	ХГП тяжелой степени, n=274
Возраст (годы), M±SD	49,67±5,54	51,67±6,75	51,77±6,88	52,68±6,37*
Мужской пол, n (%)	308 (66,1)	538 (63,3)	546 (67,4)	182 (66,4)
Абдоминальное ожирение, n (%)	36 (7,7)	68 (8,0)	138 (17,0)	85 (31,0)*
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	92 (19,7)	155 (18,2)	135 (16,7)	53 (19,3)
САД (мм рт.ст.), Me ([25%;75%])	125 [120;130]	128 [120; 150]	130 [120; 150]	142,5 [120; 150]
ДАД (мм рт.ст.), Me [25%;75%]	77 [75;80]	77 [75; 80]	78 [75;82,5]	78 [75,0; 82,5]
Наличие АГ, n (%)	95 (20,4)	238 (28,0)	305 (37,6)*	145 (52,9)*
Получают лечение АГ, n (%)	30 (6,4)	153 (18,0)	182 (22,5)*	75 (27,4)*
Частота курения, n (%)	121 (26,0)	281 (33,1)	358 (44,2)*	140 (51,1)*
ОХС > 5,2 ммоль/л, n (%)	164 (35,2)	374 (44,0)	422 (52,1)*	182 (66,4)*
ОХС (ммоль/л), M±SD	5,12 ±1,24	5,16±1,33	5,23±1,15	5,36±1,04*
ХС-ЛПНП (ммоль/л), M±SD	2,60±1,32	2,8±1,44	3,5±1,78*	4,07±2,29*
ХСЛПВП (ммоль/л), M±SD	1,52±0,35	1,45±0,37	1,48±0,32	1,30±0,45*
ТГ, ммоль/л), M±SD	1,44±0,37	1,48±0,54	1,56±0,62	2,00±0,82*
вч-СРБ (мг/л), M±SD	1,32±0,75	2,34±1,04*	5,23±1,55*	7,22±2,60*

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОХС – общий холестерин; ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; вч-СРБ – С-реактивный белок;

\* - различия по сравнению со значениями у лиц с интактным пародонтом статистически значимы (p<0,05).

По показателю наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям, установленному на основании опроса, различий в сравниваемых группах пациентов с ХГП и лиц с интактным пародонтом не отмечено.

Антропометрические характеристики по сравнению с параметрами лиц с интактным пародонтом были изменены только у пациентов с ХГП тяжелой степени. Абдоминальное ожирение имело место у 31% пациентов с тяжелым ХГП, что статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ), чем у лиц с интактным пародонтом (7,7%).

Повышенное артериальное давление (АД) регистрировали у 783 (32,6%) обследованных лиц. Среди лиц с интактным пародонтом встречаемость повышенного АД составляла 20,4%, среди пациентов с ХГП легкой степени повышенные цифры АД имели место у 28% пациентов, а у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени – в 37,6% и 52,9% случаев соответственно, что статистически значимо чаще, чем среди лиц с интактным пародонтом. Доля пациентов, осведомленных о повышении АД, составляла от 65,3% до 75,9% среди всех пациентов с АГ. Однако число пациентов, регулярно получающих антигипертензивную терапию и контролирующих заболевание, оставалась низкой и во всех группах и составляла менее половины обследованных.

Частота курения, как значимого фактора риска и сердечно-сосудистых заболеваний, и пародонтита, была высокой и составила 33,1%, 44,2% и 51,1% соответственно в группах пациентов с ХГП легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Пациенты с ХГП средней и тяжелой степени курили чаще ( $p < 0,05$ ), чем лица с интактным пародонтом (26%).

Обращает на себя внимание высокая частота выявления дислипидемии у обследованных. Повышение уровня общего холестерина (ОХС) отмечено у 35,2% лиц с интактным пародонтом и у 44% пациентов с ХГП легкой степени. Среди пациентов с ХГП средней и тяжелой степени тяжести повышенный уровень ОХС выявлен у 52,1 и 66,4% пациентов соответственно, что чаще ( $p < 0,05$ ), чем у лиц с интактным пародонтом.

У пациентов с ХГП тяжелой степени выявлено существенное повышение в крови концентрации общего холестерина, ХС-ЛПНП, триглицеридов и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Изменения показателей липидного обмена при ХГП средней степени характеризовались

значимым повышением ХС-ЛПНП по сравнению с лицами с интактным пародонтом.

Итак, для пациентов с ХГП средней и тяжелой степени характерна высокая распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, абдоминальное ожирение по сравнению с лицами с интактным пародонтом.

Уровень вч-СРБ в крови у пациентов с ХГП был значимо повышен по сравнению с пациентами с интактным пародонтом. Этот показатель нарастал соответственно тяжести пародонтита и был выше значения у лиц с интактным пародонтом в 2 раза, 4 раза и в 5,7 раз при ХГП легкой, средней и тяжелой степени тяжести соответственно. Тогда как содержание вч-СРБ у пациентов с ХГП легкой степени находилось в пределах допустимых значений ( $2,34 \pm 1,04$  мг/л), то среди пациентов с ХГП средней и тяжелой степени средние значения этого показателя превышали верхнюю границу нормы (5 мг/л), составляя  $5,23 \pm 1,55$  мг/л и  $7,22 \pm 2,60$  мг/л соответственно. Повышение уровня вч-СРБ у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени характеризует выраженность системного воспаления, существенно превышающую таковую у лиц с интактным пародонтом и пациентов с ХГП легкой степени.

Результаты оценки кардиоваскулярного риска с выделением основных категорий среди пациентов с ХГП и лиц с интактным пародонтом представлены в Таблице 4, Рисунке 1.

В целом среди обследованных к категории низкого 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE, соответствующего значению индекса  $<1\%$ , были отнесены 550 (22,9%) лиц, к категории умеренного риска, соответствующего значению индекса  $\geq 1\%$  и  $<5\%$  - 1322 (55,1%) лиц, высокий или очень высокий риск фатальных сердечно-сосудистых событий ( $\geq 5\%$ ) имели 528 (22%) обследованных.

Пациенты с ХГП легкой степени и лица с интактным пародонтом были сравнимы по характеристике сердечно-сосудистого риска. В этих группах с

одинаковой частотой был определен низкий (33,9 и 30,6%), умеренный (53,6% и 49,9%) и высокий или очень высокий риск (12,4 и 19,5%).

Таблица 4 - Категории сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХГП и лиц с интактным пародонтом

Риск SCORE, баллы	Группа лиц с			
	интактным пародонтом, n= 466	ХГП легкой степени, n=850	ХГП средней степени, n=810	ХГП тяжелой степени, n=274
Низкий риск (индекс SCORE <1%), n (%)	158 (33,9)	260 (30,6)	128 (15,8)* $\chi^2=55,75$ , $p<0,001$	4 (1,5)* $\chi^2=106,23$ , $p<0,001$
Умеренный риск (индекс SCORE $\geq 1\%$ и <5%), n (%)	250 (53,6)	424 (49,9)	480 (59,3)	168 (61,3)
Высокий и очень высокий риск (индекс SCORE $\geq 5\%$ ), n (%)	58 (12,4)	166 (19,5)	202 (24,9)* $\chi^2=28,45$ , $p<0,001$	102 (37,2)* $\chi^2=64,09$ , $p<0,001$

Примечание: \* - различия по сравнению со значениями у лиц с интактным пародонтом статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Тяжесть ХГП ассоциирована с высоким риском фатальных сердечно-сосудистых событий. Высокий или очень высокий риск по шкале SCORE выявлен у 12,4% лиц с интактным пародонтом, а среди пациентов с ХГП средней и тяжелой степени - у 24,9% и 37,2% соответственно. Среди пациентов с ХГП средней и тяжелой степени преобладали лица с умеренным сердечно-сосудистым риском (59,3% и 61,3%), к категории высокого сердечно-сосудистого риска достоверно чаще относили пациентов, имеющих ХГП тяжелой степени (37,2%).

У пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ХГП риск по шкале SCORE составлял соответственно 3,0 [1,3;6,1] и 4,1 [1,4; 7,3], что статистически значимо выше, чем у лиц с интактным пародонтом ( $p<0,05$ ). Не выявлено различий между группами лиц с интактным пародонтом и пациентов с легкой степенью ХГП в выраженности 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий по SCORE (1,3 [0,40; 1,9] и 1,5 [0,4; 3,4]; соответственно) (Таблица 5).

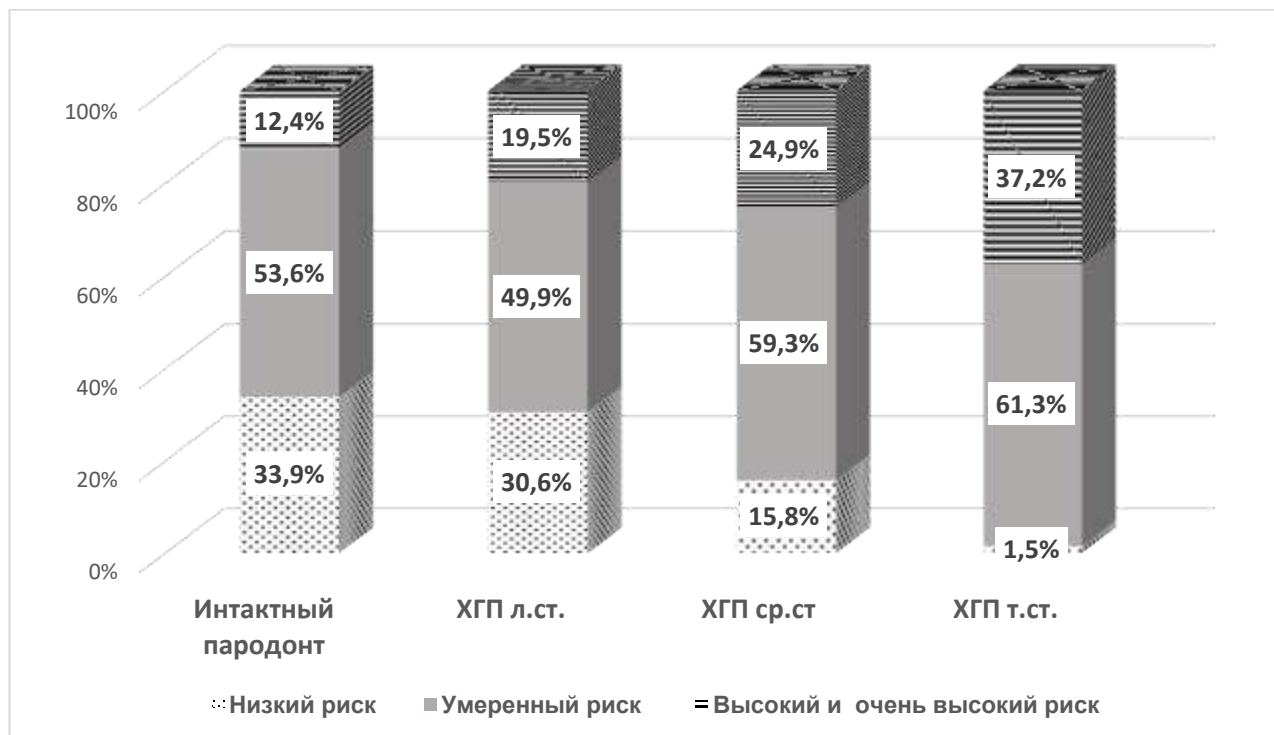


Рисунок 1 - Распределение лиц с интактным пародонтом и пациентов с хроническим пародонтитом по категориям сердечно-сосудистого риска (SCORE)

Нами выполнен корреляционный анализ между характеристикой пародонтальных карманов и факторами сердечно-сосудистого риска. Результаты анализа представлены в Таблице 6.

Результаты анализа демонстрируют, что при ХГП имеет место статистически значимая корреляция глубины пародонтальных карманов с рядом факторов сердечно-сосудистого риска, как САД ( $r= 0,376$ ), уровень ЛПВП ( $r= -0,385$ ), ЛПВП ( $r = 0,340$ ) и вч-СРБ ( $r= 0,519$ ) в крови.

Напротив, значимой взаимосвязи глубины пародонтальных карманов с такими традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, как мужской пол, наследственная предрасположенность, курение, уровень общего холестерина не выявлено. Следовательно, тяжесть поражения пародонта тесно связана с системной воспалительной реакцией и дислипидемией.

Таблица 5 - Величина сердечно-сосудистого риска у пациентов с хроническим пародонтитом и лиц с интактным пародонтом

Признак	Группа лиц с			
	Интактным пародонтом, n= 466/340	ХГП легкой степени, n=850 /723	ХГП средней степени, n=810 /765	ХГП тяжелой степени, n=274 /272
Риск SCORE, баллы, Me [25%;75%]	1,3 [0,4; 1,9]	1,5 [0,4; 3,4]	3,0 [1,3; 6,1]* p <sub>1</sub> <0,001	4,1 [1,4; 7,3]* p <sub>2</sub> <0,001
Риск по шкале Reynolds, баллы, M±SD #	3,84±3,40	6,49±4,32	8,93±5,3* p <sub>1</sub> <0,001	12,24±7,80* p <sub>2</sub> <0,001

Примечание: \* - различия по сравнению со значениями у лиц с интактным пародонтом статистически значимы (p<0,05); p - ранговый анализ вариаций по критерию Kruskal-Wallis (p<sub>1</sub> – между группами пациентов с ХГП легкой и средней степени; p<sub>2</sub> – между группами пациентов с ХГП средней и тяжелой степени); # - риск по шкале Reynolds рассчитывали для пациентов в возрасте 45 лет и старше.

Таблица 6 - Коэффициенты корреляции глубины пародонтальных карманов у пациентов с ХГП и факторами риска ССЗ

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции (Спирмен)	p
Глубина пародонтальных карманов	Мужской пол	-0,42	p=0,56
	Возраст	0,205*	p=0,001
	Наследственность	0,033	p=0,116
	Частота курения	0,003	p=0,895
	САД; мм рт.ст.	0,376*	p=0,001
	ОХС; ммоль/л	0,025	p=0,243
	ЛПНП; ммоль/л	0,340*	p=0,001
	ЛПВП; ммоль/л	-0,385*	p=0,001
	вч-СРБ; мг/л	0,519*	p=0,001

Примечание: \* - статистически значимые корреляции.

Для уточнения значимости таких критериев как САД, уровень вч-СРБ и ОХС в крови при определении риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХГП при нами выполнен ROC-анализ. Из анализа были исключены пациенты с ХГП, у которых установлен низкий сердечно-сосудистый риск (индекс SCORE <1%). Остальные пациенты были разделены на группы согласно категории сердечно-сосудистого риска, ранжировали как 0 – пациентов с умеренным риском, как 1 – с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE. Полученные результаты представлены на Рисунке 2.

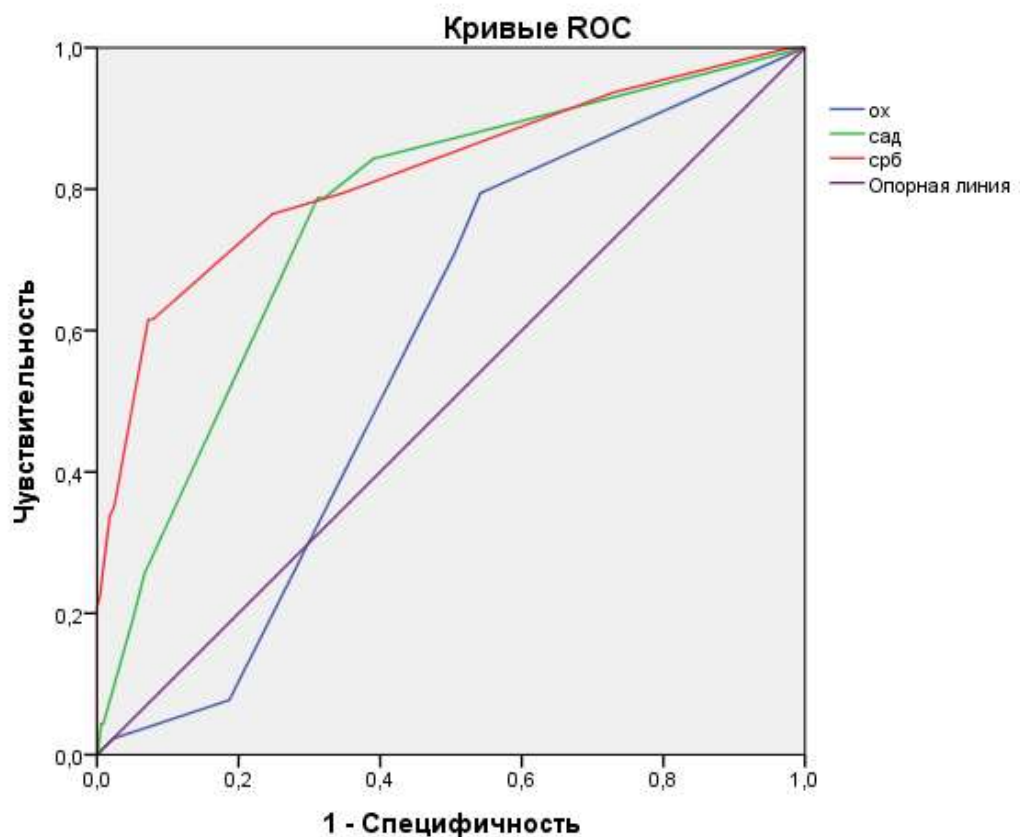


Рисунок 2 - ROC-кривые значений САД, уровня вч-СРБ, общего холестерина в крови у пациентов с ХГП для оценки возрастания сердечно-сосудистого риска от умеренного до высокого и очень высокого

Таблица 7 - Чувствительность и специфичность критериев как уровень вч-СРБ крови и систолическое артериальное давление для выделения пациентов ХГП с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE

Показатель	Положительное если больше или равно	Чувствительность	1 - Специфичность
САД, мм рт.ст.	119,00	1,000	1,000
	125,00	0,896	0,600
	132,50	0,844	0,393
	137,50	0,844	0,391
	142,50	0,787	0,321
	147,50	0,787	0,312
	152,50	0,257	0,067
	157,50	0,190	0,050
	162,50	0,044	0,009
	166,50	0,044	0,008
	169,00	0,044	0,006
	175,00	0,000	0,001
	181,00	0,000	0,000
вч-СРБ, мг/л	,00	1,000	1,000
	1,50	0,998	0,972
	2,50	0,937	0,730
	3,50	0,794	0,348
	4,50	0,764	0,247
	5,50	0,617	0,080
	6,50	0,615	0,072
	7,50	0,350	0,024
	8,50	0,337	0,018
	9,50	0,223	0,004
	10,50	0,209	0,000
	11,50	0,197	0,000
	12,50	0,060	0,000
	13,50	0,058	0,000
	14,50	0,056	0,000
16,50	0,028	0,000	
19,00	0,000	0,000	

Площадь под соответствующей ROC-кривой (AUC, Area Under Curve) при анализе уровня вч-СРБ крови, значений САД и ОХС крови для высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска была следующей: 82,2% (79,9-84,5%), 83,2% (80,7-85,7%) и 57,2% (54,4-60,1%) соответственно, что подтверждало высокую прогностическую значимость определения вч-СРБ (по экспертной шкале для значений AUC) для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХГП.

Дифференциальной точкой разделения вч-СРБ в крови или точкой «cut-off» была 2,5 мг/л. При превышении этого показателя у пациентов с ХГП повышался 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых событий до значений  $\geq 5\%$  с диагностической чувствительностью 94% и специфичностью 73% (Таблица 7).

Полученные нами данные согласуются с результатами Фрамингемского исследования, в котором уровень вч-СРБ  $> 3$  мг/л был связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [Wilson P. et al., 2008].

Далее нами проведен дополнительный анализ сердечно-сосудистого риска 1760 пациентов в возрасте старше 45 лет с ХГП различной степени тяжести (из 1934 обследованных пациентов с ХГП), из них 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых событий по SCORE составил: у 355 (20,2%) – низкий риск; у 965 (54,8%) - умеренный риск; у 440 (25%) пациентов – высокий и очень высокий риск.

Более подробно риск сердечно-сосудистых событий с применением шкалы Rheynolds анализировали у 965 пациентов, которые по шкале SCORE были отнесены к категории умеренного риска.

В целом среди обследованных пациентов определены следующие значения риска сердечно-сосудистых событий RRS (Таблица 5): лица с интактным пародонтом -  $3,84 \pm 3,40\%$ ; пациенты с ХГП легкой степени -  $6,49 \pm 4,32\%$  и существенно выше у пациентов с ХГП средней или тяжелой степени  $8,93 \pm 5,30\%$  и  $12,24 \pm 7,80\%$  ( $p < 0,001$  по сравнению с лицами с интактным пародонтом и ХГП легкой степени).

При пересчете по шкале RRS среди пациентов с ХГП, которые по шкале SCORE отнесены к группе умеренного сердечно-сосудистого риска по получены следующие результаты: 86 (9%) пациентов были отнесены к категории низкого

риска, 475 (49,2%) - оказались в категории умеренно низкого риска (от 5% до 10%), 337 (34,9%) пациентов были отнесены к категории умеренно высокого риска (от 10% до 20%) и 67 (6,9%) имели высокий риск ( $\geq 20\%$ ) (Рисунок 3).

Следовательно, у части пациентов с ХГП, которым по шкале SCORE определен умеренный риск фатальных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистый риск по RRS был выше, что позволяет своевременно включить этих лиц в программы интенсивной профилактики и мониторинга.

Выявлена связь индекса SCORE с необратимыми последствиями пародонтита, как количество отсутствующих зубов ( $r=0,488$ ,  $p<0,001$ ) и степень резорбции костной ткани альвеолярного отростка десны по данным ортопантомографии ( $r=0,437$ ,  $p<0,001$ ).

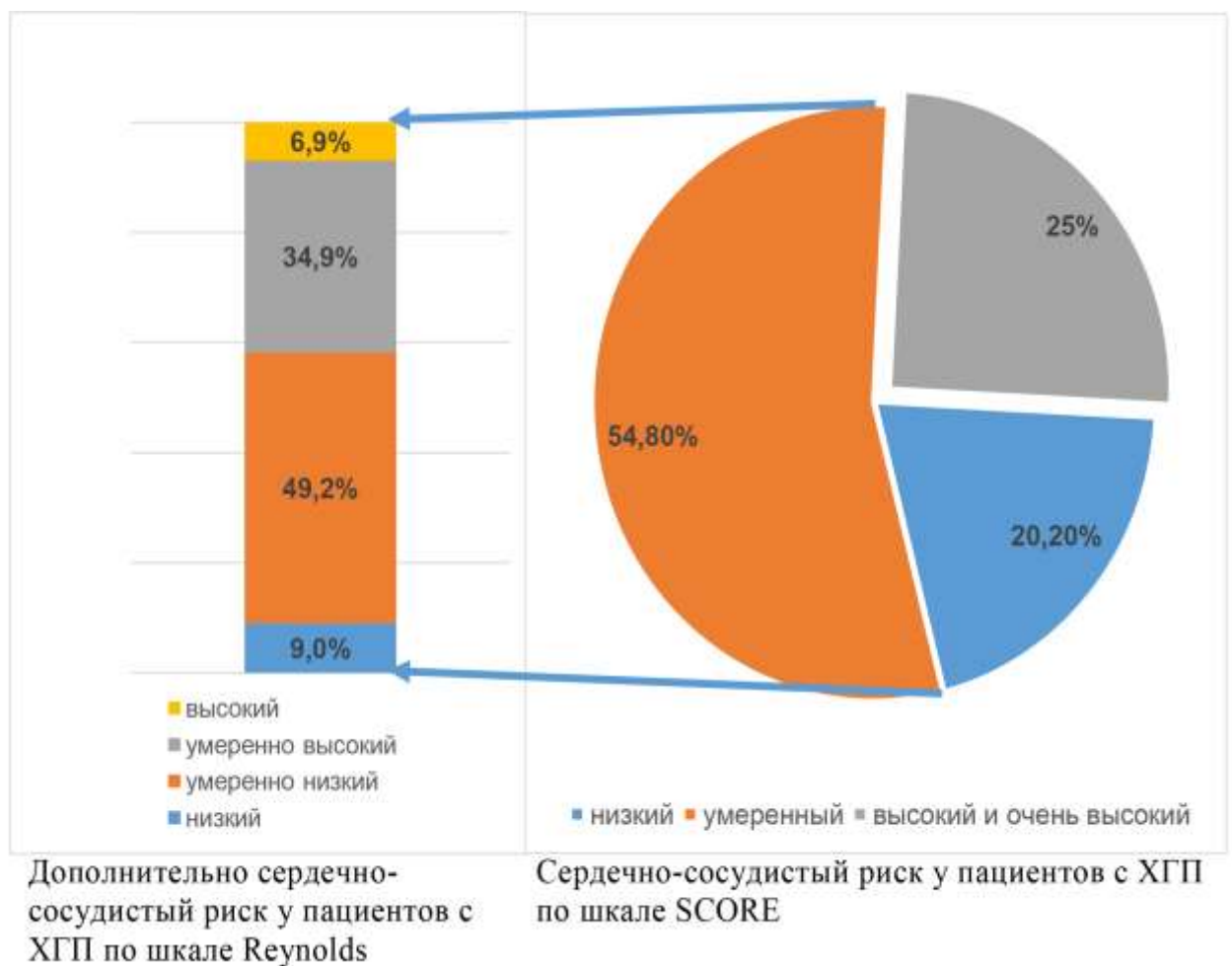


Рисунок 3 - Характеристика сердечно-сосудистого риска по RRS среди пациентов с ХГП, которым по шкале SCORE определен умеренный риск фатальных сердечно-сосудистых событий

Индекс RRS коррелировал с выраженностью пародонтального воспаления: пародонтальным индексом ( $r=0,413$ ,  $p<0,001$ ) и глубиной пародонтальных карманов ( $r=0,400$ ,  $p<0,001$ ) (Таблица 8).

Таблица 8 - Коэффициенты корреляции индексов сердечно-сосудистого риска и характеристик тяжести воспалительно-деструктивного поражения пародонта у пациентов с ХГП

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции (Спирмен)	p
Индекс SCORE	Глубина ПК (мм)	0,536*	p=0,001
	Количество отсутствующих зубов	0,488*	p=0,001
	Пародонтальный индекс	0,322*	p=0,001
	Степень резорбции альвеолярного отростка по данным ОПТ	0,437*	p=0,001
Индекс RRS	Глубина ПК (мм)	0,400*	p=0,001
	Количество отсутствующих зубов	0,142	p=0,722
	Пародонтальный индекс	0,413*	p=0,001
	Степень резорбции альвеолярного отростка по данным ОПТ	0,107	p=0,589

Примечание: \* - статистически значимые корреляции.

Взаимосвязь между такими исходами тяжелого пародонтита как отсутствие зубов, резорбция альвеолярного отростка десны, и риском фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE важна для клинического применения, а потеря зубов и резорбция альвеолярного отростка могут быть дополнительными маркерами сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХГП.

С учетом полученных данных о взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска и тяжестью воспалительно-деструктивных изменений пародонта (по характеристике пародонтальных карманов), нам представлялось важным оценить связь каждого из анализируемых факторов сердечно-сосудистого риска с воспалительно-деструктивными изменениями в пародонте.

Согласно результатам регрессионного анализа основными независимыми факторами сердечно-сосудистого риска, ассоциированными со средне-тяжелой или тяжелой степенью пародонтита, являются уровень ХС-ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л (ОР 6,43; 95% ДИ 5,27–7,85;  $p<0,001$ ), ожирение (ОР 2,98; 95% ДИ 2,23–3,97;  $p<0,001$ ), уровень ХС-ЛПВП  $<1,0$  ммоль/л для мужчин и  $<1,2$  ммоль/л для женщин (ОР 1,71; 95% ДИ 1,36–2,16;  $p<0,001$ ), курение (ОР 1,51; 95% ДИ 1,33–1,72;  $p<0,001$ ), общий холестерин  $>5,0$  ммоль/л (ОР 1,45; 95% ДИ 1,21–1,73;  $p<0,001$ ), возраст старше 50 лет (ОР 1,39; 95% ДИ 1,15–1,68;  $p=0,001$ ). Практически не показали различия такие критерии, как мужской пол (ОР 1,19; 95% ДИ 0,98–1,43;  $p=0,076$ ) и отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ОР 1,00; 95% ДИ 0,81–1,25;  $p=0,970$ ).

Нами с помощью метода множественной логистической регрессии проведен анализ 8 факторов сердечно-сосудистого риска в утяжелении ХГП от легкой до средней-тяжелой и тяжелой форм заболевания (Таблица 9). При пошаговом анализе были исключены критерии как незначимые: мужской пол ( $p=0,150$ ), САД ( $p=0,196$ ), уровень ЛПВП ( $p=0,192$ ).

Таблица 9 - Предикторы утяжеления хронического пародонтита (по результатам логистического регрессионного анализа)

Признак	Коэффициент регрессии ( $\beta$ )	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Вальда	p
$x_1$ Возраст (годы)	-0,087	0,011	61,739	$<0,001$
$x_2$ ОХС (ммоль/л)	-0,077	0,046	2,871	$=0,046$
$x_3$ ЛПНП (ммоль/л)	1,128	0,063	318,389	$<0,001$
$x_4$ Ожирение (да, нет)	1,303	0,166	66,999	$<0,001$
$x_5$ Курение (да, нет)	-0,255	0,113	5,139	$=0,023$
Константа ( $\beta_0$ )	1,436	0,540	7,066	$<0,001$

Наиболее значимыми предикторами утяжеления ХГП от легкой до средней-тяжелой и тяжелой степени в порядке убывания оказались:

- уровень ЛПНП (Статистика Вальда=318,39,  $\beta=1,13$ ,  $p<0,001$ );
- ожирение (Статистика Вальда=67,00,  $\beta=1,30$ ,  $p<0,001$ );
- возраст (Статистика Вальда=61,74,  $\beta=-0,09$ ,  $p<0,001$ );
- курение (Статистика Вальда=5,14,  $\beta=-0,26$ ,  $p=0,023$ );
- уровень ОХС (Статистика Вальда=2,87,  $\beta=-0,08$ ,  $p=0,046$ );

Логистическая регрессионная функция для оценки вероятности утяжеления ХГП от легкой до средней-тяжелой и тяжелой степени выглядит следующим образом:

$$Y(x) = 1,436 - 0,087x_1 - 0,077x_2 + 1,128x_3 + 1,303x_4 - 0,255x_5,$$

где  $Y$  - целевая функция,  $x$  – определяемые факторы

если  $Y \geq 1$ , то у пациента можно предполагать прогрессирование ХГП,

если  $Y < 1$ , то у пациента можно предполагать стабильное течение ХГП легкой степени.

Анализ представленных данных позволил заключить, что важным звеном в утяжелении ХГП от легкой степени до средне-тяжелой и тяжелой форм являются дислипидемия и ожирение, что определяет направления профилактической работы по достижению оптимальной массы тела пациента и коррекции нарушений липидного обмена одновременно для снижения сердечно-сосудистого риска и предупреждения прогрессии пародонтита.

В результате классификации получено, что 539 пациентов из 850 были верно отнесены к группе с ХГП легкой степени, что составило 64,1%, и 874 из 1084 пациентов были корректно отнесены к группе ХГП средней или тяжелой степени, что составило 80,8%. В общем, модель верно отнесла пациентов к той или иной группе в 73,1% случаев.

При оценке качества предложенной прогностической модели R-квадрат Кокса и Снелла составил 0,221, R-квадрат Нэйджелкерка – 0,297. Следовательно, сердечно-сосудистые заболевания и ХГП имеют общие факторы риска, как дислипидемия, ожирение, курение, возраст. Вклад совокупности названных

сердечно-сосудистых факторов риска в утяжеление ХГП существенен, но составляет не более 30% среди других факторов патогенеза. Основными патологическими механизмами прогрессирования ХГП несомненно, являются микроорганизмы зубной бляшки, иммунный ответ на действие пародонтопатогенов и механическая перегрузка пародонта.

В целом, полученные данные демонстрируют наличие взаимосвязи между пародонтитом и факторами сердечно-сосудистого риска, что согласуется с основными положениями международных экспертных соглашений и клинических рекомендаций [Friedewald V.E. et al., 2009]. Нам представляется важной оценка места пародонтита и индуцированного им системного воспаления в иерархии факторов сердечно-сосудистого риска.

Согласно результатам регрессионного анализа у пациентов с пародонтитом основными факторами, ассоциированными с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском в отличие от умеренного риска, являются: САД  $\geq 140$  мм рт.ст. (ОР 9,70; 95% ДИ 7,20–13,08;  $p < 0,001$ ), возраст старше 50 лет (ОР 7,43; 95% ДИ 4,96–11,11;  $p < 0,001$ ), уровень ХС-ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л (ОР 4,41; 95% ДИ 3,30–5,88;  $p < 0,001$ ), уровень вч-СРБ  $> 2,5$  ммоль/л (ОР 2,87; 95% ДИ 2,18–3,78;  $p < 0,001$ ), общий холестерин  $> 5,0$  ммоль/л (2,61; 95% ДИ 2,06–3,31;  $p < 0,001$ ), курение (ОР 1,73; 95% ДИ 1,39–1,16;  $p < 0,001$ ), уровень ХС-ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л для мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л для женщин ОР (ОР 0,67, 95% ДИ 0,53–0,85;  $p = 0,001$ ).

Практически не показали различия такие критерии, как отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–1,16;  $p = 0,136$ ), ожирение (ОР 1,16; 95% ДИ 0,87–1,55;  $p = 0,148$ ).

С помощью метода логистической регрессии у пациентов с ХГП выполнена оценка вероятности прогрессии сердечно-сосудистого риска от умеренного до высокого или очень высокого. Из логистического анализа исключали пациентов с интактным пародонтом и низким сердечно-сосудистым риском. Всего в регрессию были включены 1542 пациента, которых анализировали по 9 признакам (Таблица 10). При пошаговом анализе были исключены критерии как незначимые:

наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям ( $p=0,623$ ), ожирение ( $p=0,106$ ).

Таблица 10 - Предикторы прогрессирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХГП (по результатам логистического регрессионного анализа)

Признак	Коэффициент регрессии ( $\beta$ )	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Вальда	p
$x_1$ Возраст, годы	0,214	0,018	138,976	<0,001
$x_2$ САД, мм рт.ст	0,073	0,006	153,021	<0,001
$x_3$ ОХС, ммоль/л	0,142	0,076	24,429	<0,001
$x_4$ ЛПВП, ммоль/л	-0,501	0,238	3,507	=0,035
$x_5$ ЛПНП, ммоль/л	0,712	0,095	56,291	<0,001
$x_6$ вч-СРБ, мг/л	0,130	0,022	36,658	<0,001
$x_7$ Курение (да, нет)	0,801	0,167	22,999	<0,001
Константа ( $\beta_0$ )	-26,393	1,551	289,520	<0,001

Из данных, представленных в Таблице 10 и Рисунке 4, следует, что по прогностической статистике Вальда в основании пирамиды у пациентов с ХГП находятся традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия, возраст и дислипидемия (повышение ЛПНП). Повышение вч-СРБ занимает четвертое место по значимости среди анализируемых факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХГП, опережая такие традиционные факторы риска, как курение или повышение уровня общего холестерина крови.

Логистическая регрессионная функция для оценки вероятности нарастания риска сердечно-сосудистой смерти от умеренного до высокого или очень высокого у пациентов с ХГП выглядит следующим образом:

$$Y(x) = -26,393 + 0,214x_1 + 0,073x_2 + 0,142x_3 - 0,501x_4 + 0,712x_5 + 0,130x_6 + 0,801x_7, \text{ где } Y - \text{целевая функция, } x - \text{определяемые факторы}$$

если  $Y \geq 1$ , то можно предполагать у пациента прогрессирование сердечно-сосудистого риска по SCORE.



Рисунок 4 - Пирамида значимости факторов в прогрессии риска сердечно-сосудистой смерти от умеренного до высокого или очень высокого у пациентов с хроническим пародонтитом

В результате классификации получено, что 945 пациентов из 1072 были верно отнесены к группе умеренного сердечно-сосудистого риска по SCORE, что составило 88,2%, и 286 из 470 пациентов были корректно отнесены к группе высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска по SCORE, что составило 60,9%. В общем, модель верно отнесла пациентов к той или иной группе в 79,8% случаев.

Для предложенной модели коэффициенты детерминации составили R-квадрат Кокса и Шнелла = 0,370, R-квадрат Нэйджелкерка = 0,520. Это характеризует предложенную модель утяжеления сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХГП как приемлемую и указывает, что вклад совокупности изученных факторов в переменную составляет более 50%.

Таким образом, пациенты с ХГП средней и тяжелой степени тяжести характеризуются высокой встречаемостью основных факторов сердечно-

сосудистого риска (артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, абдоминальное ожирение) по сравнению с лицами с интактным пародонтом и ХГП легкой степени тяжести.

Взаимосвязь между такими исходами тяжелого пародонтита как отсутствие зубов, резорбция альвеолярного отростка десны, и риском фатальных сердечно-сосудистых событий важна для клинического применения и может быть дополнительным маркером сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХГП.

Согласно результатам регрессионного анализа, важным звеном в утяжелении ХГП от легкой степени до средне-тяжелой и тяжелой форм являются дислипидемия и ожирение, что подчеркивает важность профилактических мероприятий, в первую очередь, по достижению оптимальной массы тела пациента и коррекции нарушений липидного обмена одновременно для снижения сердечно-сосудистого риска и предупреждения прогрессии пародонтита.

Предложенные логистические регрессионные модели могут быть использованы для оценки вероятности нарастания риска сердечно-сосудистой смерти или тяжести пародонтита у пациентов с ХГП.

Для пациентов с ХГП характерно повышение уровня С-реактивного белка высокой чувствительности в крови, что необходимо учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска. Уровень вч-СРБ по значимости для утяжеления сердечно-сосудистого риска находится на четвертом месте, уступая только традиционным факторам сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия, возраст и повышение ЛПНП. Это позволяет рекомендовать пациентам с ХГП, у которых определен умеренный риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE дополнительную оценку риска расчетом по шкале Rheynolds.

**ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, СТРУКТУРНО-  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТА И СОСУДИСТОЙ  
СТЕНКИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ  
БЕЗ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ, ПАЦИЕНТОВ  
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СО СТАБИЛЬНОЙ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Обследованы 55 пациентов с ХГП без фоновой соматической патологии, из них 25 пациентов с ХГП легкой степени и 30 - с ХГП средней степени тяжести, не имеющих сопутствующей соматической патологии (средний возраст  $52,1 \pm 5,2$  лет). Клиническая характеристика и показатели индексной оценки состояния пародонта приведены в Таблице 11.

Структурных и функциональных отклонений сердечно-сосудистой системы, тяжелой дислипидемии у пациентов с ХГП группы сравнения не выявлено. Все пациенты относились к категории умеренного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE ( $2,1 \pm 0,8$ ).

При осмотре пациентов с ХГП определяли характерные изменения: гиперемию, цианоз, отечность десен, оголение шеек зубов, пародонтальные карманы глубиной 4-5 мм, патологическую подвижность зубов в пределах 1-2-й степени. Уровень вч-СРБ крови у пациентов с ХГП легкой степени составил -  $2,26 \pm 0,95$  мг/л, у пациентов с ХГП средней степени тяжести -  $5,18 \pm 2,01$  мг/л.

При ХГП без фоновой соматической патологии в материале из пародонтальных карманов были выявлены: у 15 (27,3%) пациентов *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, у 28 (50,9%) - *Porphyromonas gingivalis*, у 25 (45,5%) - *Prevotella intermedia*, у 36 (65,5%) - *Tannerella forsythia*, у 29 (52,7%) пациентов - *Treponema denticola*. У 5 (9,1%) пациентов пародонтопатогены в пародонтальных карманах или зубной бляшке не были определены.

Представлял интерес анализ структуры паразитоценозов пародонтальных карманов и/или зубной бляшки у пациентов с ХГП без фоновой соматической патологии. У 1 (1,8%) пациента в образцах был определен один патоген

(*T.denticola*), у 26 (47,3%) пациентов- двух-, у 15 (27,3%) – трех-, у 6 (10,9%) – четырехкомпонентный паразитоценоз, у двух человек (3,6%) обнаружены пять видов патогенов.

Таблица 11 - Клиническая характеристика и показатели индексной оценки пародонта у больных ХГП, не имеющих соматической патологии

Клинический признак или расчетный индекс	Пациенты с	
	ХГП легкой степени (n = 25)	ХГП средней степени (n = 30)
Кровоточивость десен, n (%):		
- при чистке зубов	23 (92,0)	30 (100,0)
- при приеме пищи	11 (44,0)	25 (83,3)
- самопроизвольно	0	11 (36,7)
Рецессия десны, n (%):	9 (36,0)	17 (56,7)
Отечность, n (%):		
- папиллярной десны	22 (88,0)	30 (100,0)
- маргинальной десны	9 (36,0)	17 (56,7)
- альвеолярной десны	0	5 (16,7)
Наличие пародонтальных карманов, n (%):		
- глубиной 2-4 мм	25 (100,0)	7 (23,3)
- глубиной 4-6 мм	0	30 (100,0)
Индекс гигиены (ОHI-S)	2,23±0,28	2,27±0,26
Степень кровоточивости десны	2,11±0,39	2,34±0,35
Рецессия десны, мм	1,78±0,97	4,13±0,88
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс; %	39,52±5,87	50,57±7,40
Пародонтальный индекс	2,42±0,52	4,78±0,88
Глубина пародонтальных карманов	2,55±0,50	4,73±0,69

Примечание: данные представлены в виде M±SD.

Также выполнено обследование 60 пациентов со здоровым пародонтом, среди них: 30 пациентов с АГ (17 мужчин и 13 женщин; средний возраст 53,2 ±6,6 лет) и 30 пациентов со стабильной ИБС, стенокардией напряжения II ФК (20 мужчин и 10 женщин; средний возраст 58,3±5,6 лет). Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АГ и стИБС, не имеющих патологии пародонта, представлена в Таблице 12.

Таблица 12 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АГ и со стИБС, не имеющих патологии пародонта

Показатель	Группа контроля (n=25)	Пациенты с		$\chi^2$ / значимость (p)
		АГ (n=30)	стИБС (n=30)	
Возраст (годы)	50,08±4,74	53,17±6,63	58,27±5,58	p <sub>1</sub> =0,81 p <sub>2</sub> =0,50
Мужской пол, n (%)	16 (64,0)	17 (56,7)	20 (66,7)	p <sub>1</sub> = 0,43 p <sub>2</sub> = 0,58
Офисное САД (мм рт.ст.)	122,6±6,47	150,40±14,02*	148,70±12,53*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Офисное ДАД (мм рт.ст.)	79,27±6,81	89,50±10,61*	91,70±9,87*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> <0,002
Наличие АГ, n (%)	0	30 (100)	28 (93,3)	-
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23 [22,4; 24,5]	27,7 * [25,5; 30]	29* [26,8;30,5]	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ИМТ более 30кг/м <sup>2</sup> , n(%)	2 (8,0)	7 (23,3)	8 (26,7)	$\chi^2=2,34$ ; p <sub>1</sub> =0,126 $\chi^2=3,19$ ; p <sub>2</sub> =0,074
ОТ (см)	77 [72;83]	86[81,3;90,5]*	88,5[86,3;98]*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Частота курения, n (%)	2 (8,0)	10 (33,3)*	12 (40,0)*	$\chi^2=5,13$ ; p <sub>1</sub> =0,025 $\chi^2=7,36$ ; p <sub>2</sub> =0,007
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	7 (28,0)	10 (33,3)	11 (36,7)	$\chi^2=0,18$ ; p <sub>1</sub> =0,670 $\chi^2=0,46$ ; p <sub>2</sub> =0,495
ОХС (ммоль/л)	4,62±0,45	5,11±0,52*	5,65±0,74*	p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,16±0,39	2,54±0,51*	3,68±0,71*	p <sub>1</sub> =0,004 p <sub>2</sub> <0,001
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,65±0,22	1,44±0,16*	1,28±0,24*	p <sub>1</sub> =0,001 p <sub>2</sub> < 0,001
ТГ (ммоль/л)	1,18±0,17	1,35±0,19*	1,46±0,31*	p <sub>1</sub> <0,002 p <sub>2</sub> <0,001
вч-СРБ (мг/л)	1,32±0,41	2,84±1,60*	4,88±1,57*	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примечание: данные представлены в виде M±SD и Me [25%;75%];

p<sub>1</sub> – значимость различий показателей у пациентов с АГ и у практически здоровых лиц;  
p<sub>2</sub>- значимость различий показателей у пациентов с стИБС и у практически здоровых лиц;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05).

Из данных, представленных в Таблице 12, следует, что пациенты, страдающие АГ или стенокардией напряжения II ФК, из групп сравнения чаще курили, имели избыточную массу тела или ожирение, дислипидемию и повышение уровня вч-СРБ в крови, чем практически здоровые лица. По семейному анамнезу сердечно-сосудистых заболеваний различий в сравниваемых группах не отмечено.

Индекс гигиены полости рта у здоровых лиц составил  $1,47 \pm 0,31$ , у пациентов с АГ  $-1,78 \pm 0,37$  ( $p < 0,001$ ); у пациентов с стИБС -  $1,80 \pm 0,35$  ( $p < 0,001$ ). Ухудшение показателей гигиены полости рта у пациентов с АГ без пародонтита показана и в популяционных исследованиях [Choi H.M. et al., 2015], но связь этого показателя с сердечно-сосудистыми заболеваниями на сегодняшний момент нуждается в уточнении.

Результаты исследования наличия и уровней депрессии и тревожности в группах сравнения: пациентов с хроническим пародонтитом, не имеющих соматической патологии, пациентов с АГ и со стИБС представлены в Таблице 13.

Таблица 13 - Характеристика эмоционального состояния пациентов с хроническим пародонтитом, не имеющих соматической патологии, пациентов с АГ и со стИБС

Показатель	Пациенты с		
	ХГП, n=55	АГ, n=30	стИБС, n=30
Уровень депрессии (CES-D), баллы	$19,40 \pm 5,36$	$16,73 \pm 5,71$	$19,83 \pm 5,90$
Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина			
Реактивная тревожность; баллы	$44,84 \pm 10,87$	$36,60 \pm 9,85$	$37,23 \pm 9,32$
Уровень тревоги:			
- низкая степень	6 (11,9)	8 (26,7)	6 (20,0)
- умеренная степень	21 (38,2)	14 (46,6)	17 (56,7)
- высокая степень	28 (50,9)	8 (26,7)	7 (23,3)
Личностная тревожность, баллы	$33,20 \pm 9,83$	$43,37 \pm 11,23$	$47,67 \pm 13,05$
Уровень тревоги:			
- низкая степень	16 (29,1)	3 (10,0)	3 (10,0)
- умеренная степень	30 (54,5)	10 (33,3)	13 (43,3)
- высокая степень	9 (16,4)	17 (56,7)	14 (46,7)

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

У 17 (30,9%) пациентов с ХГП, не имеющих соматической патологии, определены депрессивные нарушения легкой степени, у 6 (10,9%) – умеренной степени. Тяжелой депрессии ни у кого из пациентов не выявлено. Средний балл по шкале CES-D составил  $19,40 \pm 5,36$ . Обнаружено, что у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени уровень депрессии был достоверно выше ( $20,93 \pm 7,46$  баллов,  $p < 0,05$ ), чем у пациентов с ХГП легкой степени ( $17,60 \pm 5,98$  баллов) (Рисунок 5). Показатели реактивной и личностной тревожности не имели зависимости от тяжести пародонтита.

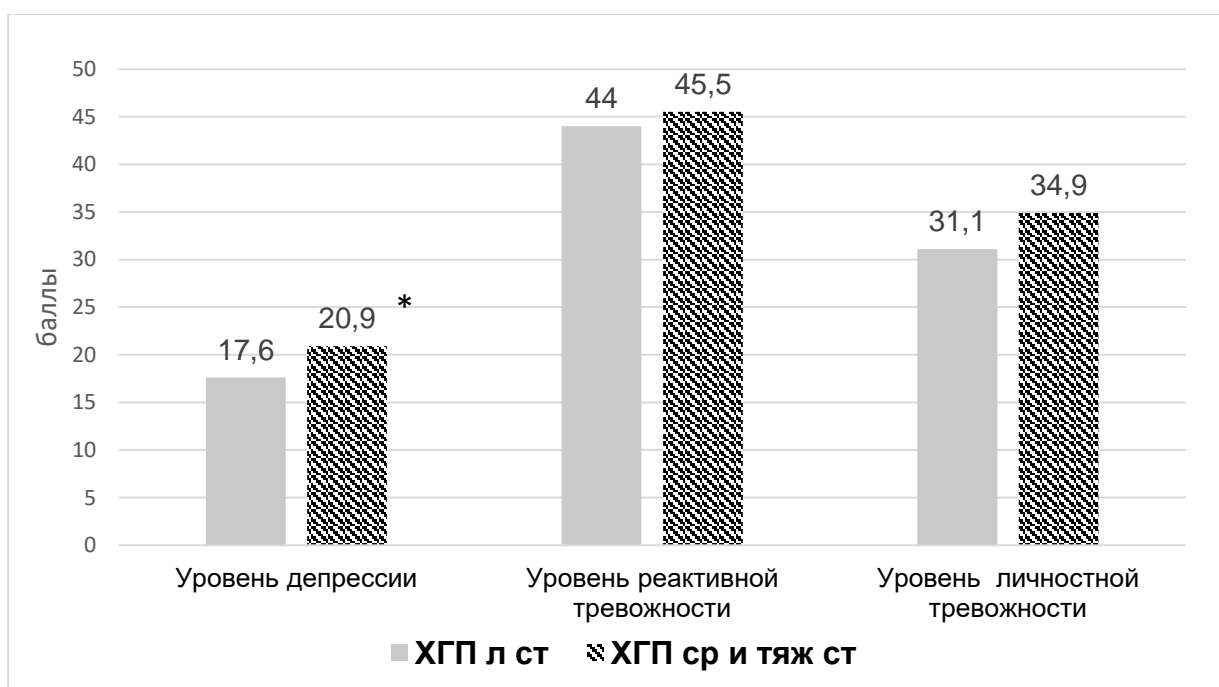


Рисунок 5 - Уровень депрессии (по шкале CES-D) и уровень тревожности у пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести (\* - различия в сравниваемых группах статистически значимы;  $p < 0,05$ )

Выраженность депрессии коррелировала с уровнем вч-СРБ крови ( $r = 0,639$ ,  $p < 0001$ ) (Рисунок 6), что может указывать на взаимосвязь системного воспаления с развитием депрессии у пациентов с ХГП.

Средний балл по шкале CES-D у пациентов с АГ и со стИБС составил  $16,73 \pm 5,71$  и  $19,83 \pm 5,90$ , что также указывало на наличие депрессии. Среди пациентов с

АГ и со стИБС у 8 (26,7%) и у 10 (33,3%) пациентов выявлена легкая депрессия, у 2 (6,7%) и у 4 (13,3%) пациентов – умеренная депрессия.

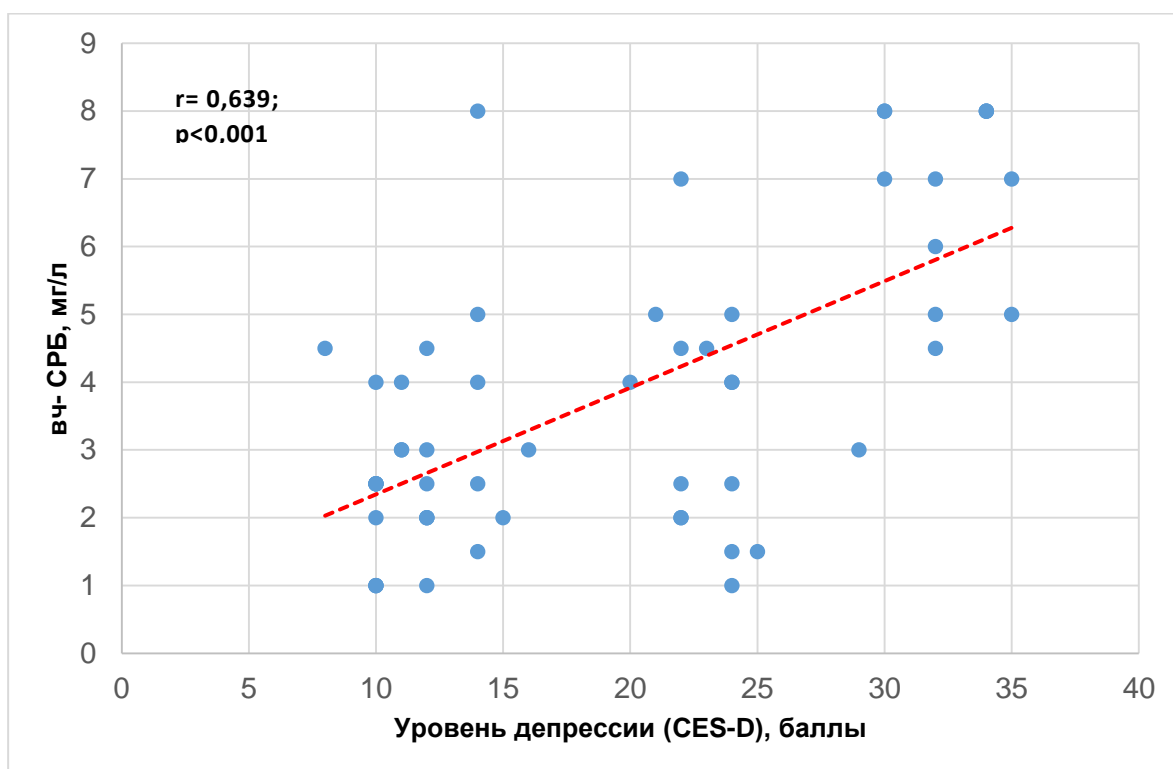


Рисунок 6 - График корреляции Пирсона между уровнем депрессии по шкале CES-D и содержанием вЧ-СРБ в крови у пациентов с хроническим пародонтитом

Для пациентов с АГ и стИБС был присущ высокий уровень личностной тревожности по Ч. Спилбергеру-Ю. Ханину, соответственно 43,37 и 47,67 баллов. Уровень реактивной тревожности у пациентов с АГ и с стИБС был повышен умеренно - соответственно 36,6 и 37,2 баллов. Напротив, для пациентов с ХГП было характерным высокий уровень реактивной тревожности и умеренно повышенный уровень личностной тревожности.

Уровень цитокинов в ротовой жидкости больных ХГП достоверно превышал показатели контрольной группы (Таблица 14). Среди пациентов с АГ и стИБС изменений концентрации цитокинов в ротовой жидкости нами не отмечено. Больные ХГП без фоновой соматической патологии демонстрировали статически значимое повышение в ротовой жидкости цитокинов с провоспалительными (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18) и противовоспалительными свойствами (ИЛ-10). Очевидно, что

концентрация цитокинов в ротовой жидкости характеризует изменения тканей ротовой полости и не связана с общесоматической патологией.

Таблица 14 - Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с хроническим пародонтитом, не имеющих соматической патологии, пациентов с АГ и со стИБС

Показатель	Контрольная группа ,n =25	Пациенты с		
		ХГП, n=25/30	АГ, n=30	стИБС, n=30
Интерлейкин-6, пг/мл	3,70±2,12	<u>14,75±7,29*</u> 30,00±14,26*	4,50±2,85	5,23±3,63
Интерлейкин-10, пг/мл	4,80±3,45	<u>18,60±10,05*</u> 42,16±18,40*	7,00±4,22	6,50±3,90
Интерлейкин-12, пг/мл	7,64±4,42	<u>15,30±7,62*</u> 35,17±15,05*	8,70±4,55	9,13±5,92
Интерлейкин-18 пг/мл	9,56±5,32	<u>19,16±9,71*</u> 38,53±13,40*	12,73±7,12	14,50±7,64

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; в числителе представлены значения у больных ХГП легкой степени тяжести, в знаменателе - у больных ХГП средней степени тяжести; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Показатели, полученные при ЭХО-кардиографии, и толщины комплекса «интима-медиа» пациентов АГ и стИБС представлены в Таблице 15.

Как следует из представленных данных, признаки гипертрофии и ремоделирования левого желудочка встречаются у 30% пациентов с АГ и 40% пациентов со стИБС. Чаще обнаруживали концентрический тип гипертрофии левого желудочка и диастолическую дисфункцию ЛЖ с преобладанием нарушений релаксационного типа.

ТИМ ОСА у пациентов с АГ и стИБС превышала показатель у практически здоровых лиц. Увеличение ТИМ ОСА выше нормативных величин выявлено у 36,7% пациентов с АГ и у 40% пациентов со стИБС, атеросклеротические бляшки

встречались у 6,7% пациентов с АГ и у 16,7% пациентов с стИБС. У лиц контрольной группы атеросклеротические бляшки не визуализировались.

Таблица 15 - Толщина комплекса «интима-медиа» и показатели эхокардиографии у пациентов с АГ и с стИБС, не имеющих патологии пародонта ( $M \pm SD$ ;  $Me$  [25%;75%])

Показатель	Контрольная группа, n =25	Пациенты с	
		с АГ, n=30	со стИБС, n=30
ТИМ ОСА среднее, мм	0,66±0,10	0,76±0,11*	0,84±0,27*
КДРЛЖ, см	4,75 [4,65; 5,00]	5,20 [5,00; 5,50]*	5,20 [5,00; 5,36]*
КСРЛЖ, см	3,08 [2,90;3,30]	3,30 [3,32; 3,57]*	3,35 [3,20; 3,58]*
ТМЖП, см	0,78 [0,70; 0,90]	0,93 [0,8; 1,0]*	1,00 [0,92; 1,2]*
ТЗСЛЖ, см	0,80 [0,75; 0,90]	0,94 [0,8; 1,0]*	1,00 [0,92; 1,2]*
Правое предсердие, см	3,3 [3,00; 3,50]	3,78 [3,50; 4,00]*	3,8 [3,50; 4,15]*
Левое предсердие, см	3,4 [3,00; 3,50]	3,80 [3,50; 4,00]*	3,8 [3,50; 4,15]*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	79,80 [70,00; 85,00]	120 [91,75; 144,25]*	132,5 [96,25; 145,00]*
СДЛА, мм рт. ст.	24 [21; 27]	27,5 [26; 32]	28 [24; 30]
ФВЛЖ,%	66,0 [64,0; 72,0]	65,20 [62; 68]	65 [56; 66]
Е/А, у.е.	1,30±0,18	1,10±0,23*	1,05±0,25*
ДТ, мс	166 [150; 176]	180 [170;200]*	183 [152;195]*
IVRT, мс	75 [65; 80]	86,5 [76,25; 90]*	90 [80; 100]*

Примечание: \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Регистрировали нарушение функций эндотелия: статистически значимое снижение ЭЗВД до 12,53% при АГ и до 8,60% при стИБС ( $p < 0,05$ ), рост показателя вазоконстрикции ЭТ-1. Для пациентов с АГ и стИБС было характерно статически значимое повышение уровня в плазме крови сосудистых молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, E-селектина и P-селектина (Таблица 16).

Обращает на себя внимание статистически значимое повышение у пациентов с ХГП средней степени тяжести уровня в крови P-селектина и E-селектина -

адгезивных молекул, специфичных для активированного эндотелия и снижение ЭЗВД по сравнению с контрольными значениями. Это свидетельствует о изменениях функций эндотелия у пациентов с средне-тяжелым ХГП.

Таблица 16 - Показатели эндотелиальной функции у пациентов с хроническим пародонтитом, не имеющих соматической патологии, пациентов с АГ и со стИБС

Показатель	Контрольная группа, n =25	Пациенты с		
		ХГП, n=25/30	АГ, n=30	стИБС, n=30
ЭТ-1, нг/мл	1,58±1,42	<u>1,69±1,10</u> 1,94±1,59	3,34±1,70*	4,67±2,20*
sICAM-1, нг/мл	238,52±111,92	<u>253,04±94,06</u> 284,00±106,16	329,20±82,65*	417,03±96,63*
sVCAM-1, нг/мл	768,76±107,52	<u>782,08±187,29</u> 812,10±175,36	889,97±104,28*	954,57±126,04*
sE-селектин, нг/мл	20,72±7,17	<u>24,88±11,63</u> 30,50±12,46*	35,63±8,60*	42,83±14,23*
sP-селектин, нг/мл	129,80±54,28	<u>144,80±38,66</u> 175,67±35,83*	170,99±40,31*	193,66±39,03*
ЭЗВД,%	15,40±1,98	<u>14,50±2,28</u> 13,07±2,26*	12,53±2,40*	9,60±2,06*

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; в числителе представлены показатели у больных ХГП легкой степени тяжести, в знаменателе - у больных ХГП средней степени тяжести; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Из данных, представленных в Таблице 17, следует, что у пациентов с ХГП в десне повышена экспрессия тучных клеток и клеток, иммунопозитивных к мелатонину.

Морфометрический показатель экспрессии тучных клеток коррелировал со значениями индекса РМА ( $r = 0,612$ ;  $p < 0,001$ ) и ПИ ( $r = 0,577$ ;  $p < 0,001$ ). У пациентов с АГ и стИБС экспрессия в пародонте тучных клеток и клеток, иммунопозитивных к мелатонину, была не изменена по сравнению с контрольными значениями.

Таблица 17 - Характеристика тучных клеток и площадь экспрессии клеток десны, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с хроническим пародонтитом, не имеющих соматической патологии, пациентов с АГ и со стИБС

Показатель		Контрольная группа, n =25	Пациенты с			
			ХГП легкой степени, n=25	ХГП средней степени, n=30	АГ, n=30	стИБС, n=30
Тучные клетки десны, среднее кол-во на 1 поле зрения		2,38±0,79	4,36±2,21*	6,73±1,55*	1,54±0,66	1,47±0,68
Мелатонин-позитивные клетки	площадь экспрессии, %	3,56±1,98	5,48±2,69*	7,30±3,32*	4,07±2,21	3,73±2,74
	оптическая плотность, опт.ед.	0,18±0,11	0,25±0,12*	0,35±0,15*	0,22±0,13	0,24±0,12
ЭТ-1-позитивные клетки	площадь экспрессии, %	2,92±2,00	3,20±1,65	3,37±1,77	5,63±2,10*#	7,23±3,31*#
	оптическая плотность, опт.ед.	0,23±0,16	0,20±0,13	0,25±0,11	0,35±0,13*	0,38±0,16*#
e-NO-синтаза-позитивные клетки	площадь экспрессии, %	7,92±1,95	6,88±2,24	6,30±2,23*	6,11±2,50*	5,03±2,11*#
	оптическая плотность, опт.ед.	0,32±0,13	0,35±0,12	0,25±0,13	0,24±0,15	0,22±0,11*
CD 34 <sup>+</sup> -позитивные клетки	площадь экспрессии, %	8,98±2,62	7,64±2,25	6,77±1,72*	6,55±2,16*	5,33±2,00*#
	оптическая плотность, опт.ед.	0,28±0,16	0,30±0,15	0,24±0,15	0,30±0,17	0,20±0,13*

Примечание: данные представлены в виде M±SD; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП статистически значимы (p<0,05).

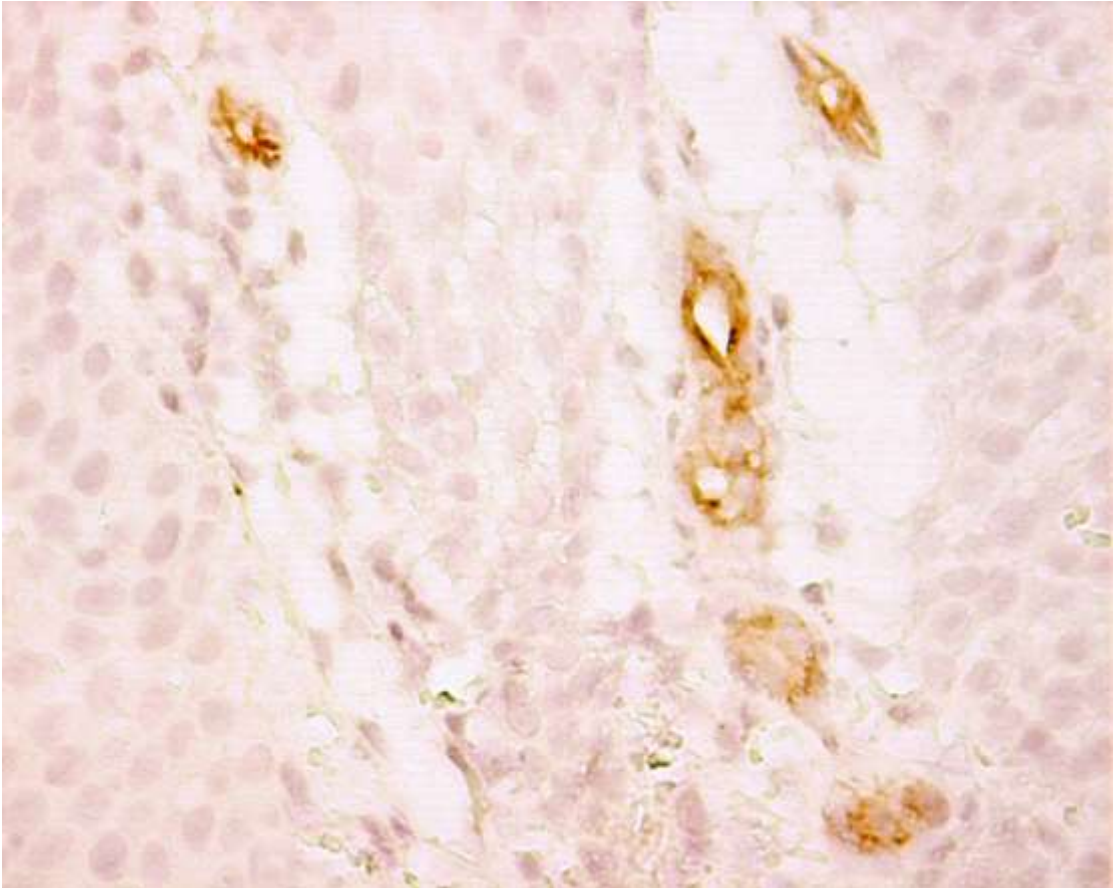


Рисунок 7 - Десна. Практически здоровый К., 45 лет.  
Экспрессия CD34<sup>+</sup> в сосудах десны. Иммуногистохимический метод. х600

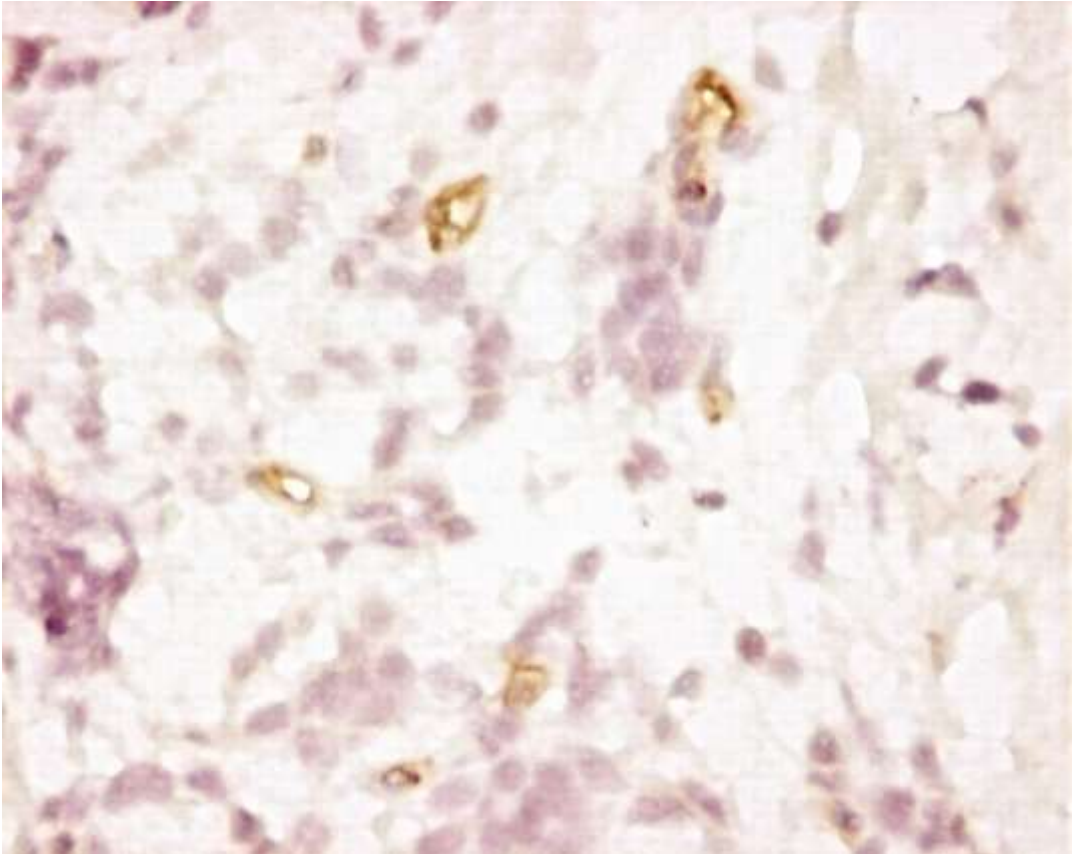


Рисунок 8 - Десна. Пациент с хроническим пародонтитом средней степени тяжести.  
Снижение экспрессии CD34<sup>+</sup> в сосудах пародонта.  
Иммуногистохимический метод. х600

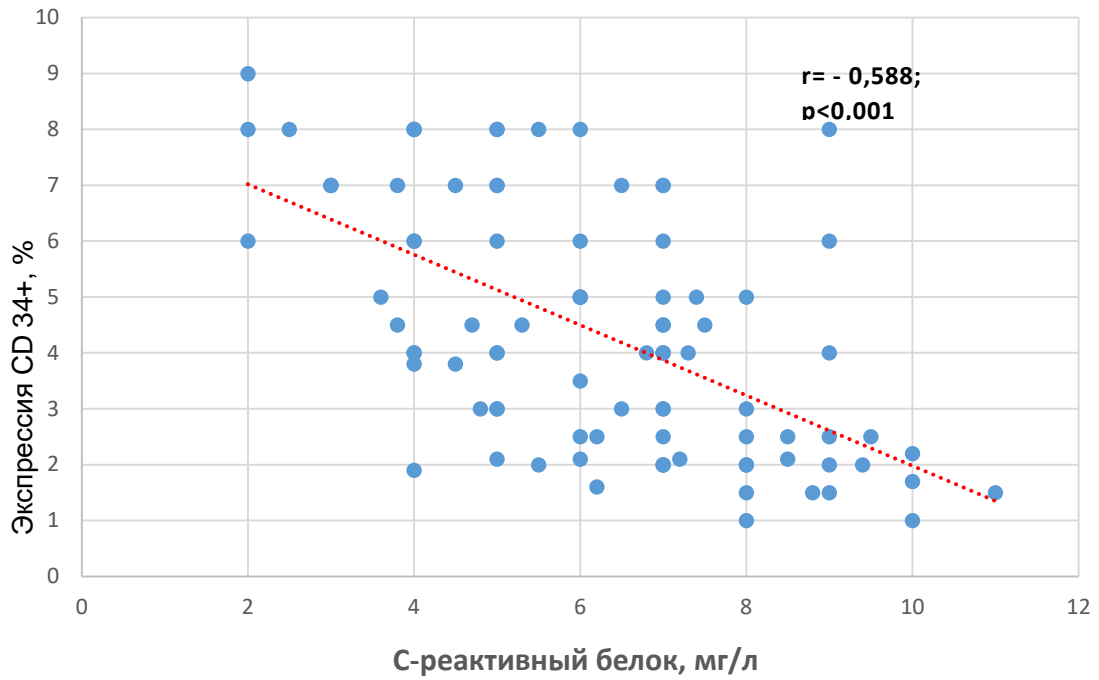


Рисунок 9- График корреляции Пирсона между морфометрическими показателями экспрессии CD34<sup>+</sup> - иммунопозитивных клеток в десне и значениями С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с ХГП, АГ и стИБС

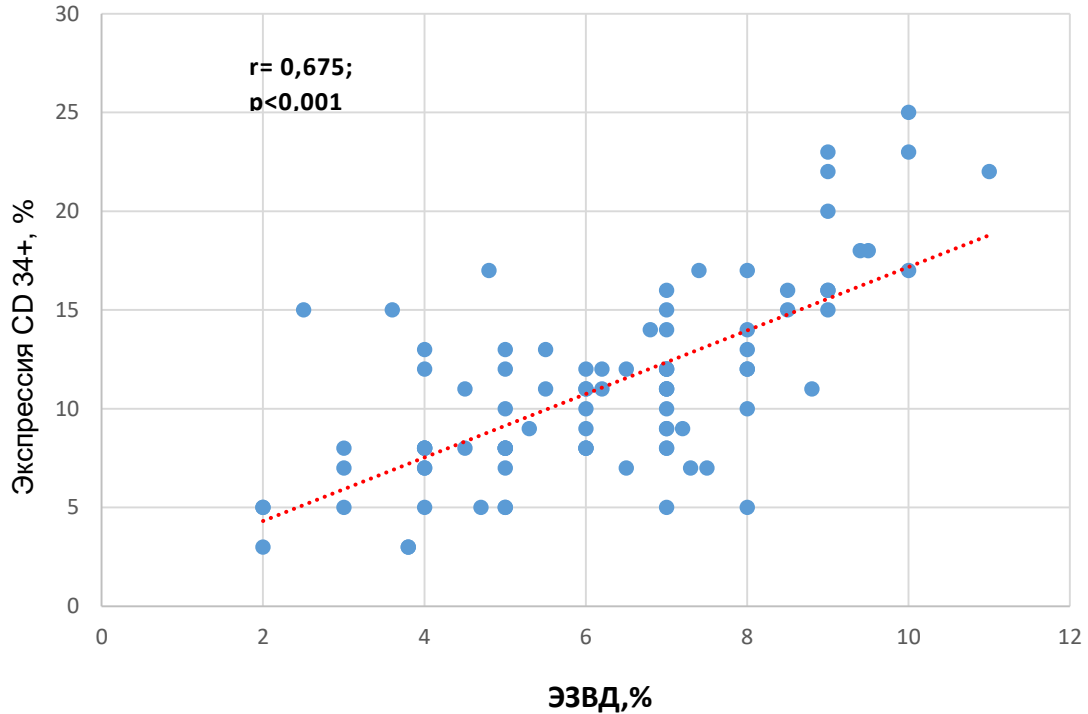


Рисунок 10 - График корреляции Пирсона между морфометрическими показателями экспрессии CD34<sup>+</sup>- иммунопозитивных клеток в десне и значениями ЭЗВД у пациентов с ХГП, АГ и стИБС

При ХГП в десне наблюдали снижение экспрессии клеток, иммунопозитивных к CD34<sup>+</sup> и эндотелиальной синтазе оксида азота (Рисунок 7-8), а экспрессия эндотелина-1 оставалась в пределах контрольных показателей.

Иммунореактивность к эндотелину-1, к синтазе оксида азота и маркеру ПЭК CD34<sup>+</sup> определялась преимущественно в сосудистой стенке. Обращает на себя внимание повышение экспрессии в сосудистой стенке клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, уменьшение экспрессии и эндотелиальной NO-синтазы и эндотелиоцитов, иммунопозитивных к маркеру CD34<sup>+</sup>, в группах пациентов с АГ и со стИБС без патологии пародонта.

Снижение экспрессии эндотелиальных маркеров в десне при стИБС без патологии пародонта были достоверно более значимыми, чем при ХГП. По-видимому, изменения экспрессии ЭТ-1, синтазы оксида азота и ПЭК в сосудистой стенке носят генерализованный характер, а десна может служить перспективным материалом для ранней оценки изменений сосудистой стенки и нарушений функций эндотелия. Так, в литературе имеются сообщения, что изменение уровня ЭТ-1 в слюне коррелирует с таковым в плазме крови [Gurusankar R. et al., 2015], а слюна может служить субстратом для диагностики ряда сердечно-сосудистых заболеваний по уровню ЭТ-1 [Podzimek S. et al., 2016].

Во всех изученных группах (пациенты с ХГП, АГ, стИБС), экспрессия ПЭК (CD34<sup>+</sup>) и NO-синтазы в десне имела обратную зависимость с уровнем С-реактивного белка крови ( $r = -0,588$ ;  $p < 0,001$ , Пирсон;  $r = -0,566$ ;  $p < 0,001$ , Пирсон) и прямую – с ЭЗВД ( $r = 0,675$ ;  $p < 0,001$ , Пирсон,  $r = 0,688$ ;  $p < 0,001$ , Пирсон) (Рисунок 9-10). Вероятно, снижение экспрессии ПЭК и e-NO-синтазы в сосудах десны может служить ранним маркером нарушения функции эндотелия при ХГП.

Следовательно, ХГП без фоновой соматической патологии характеризуется классическими клиническими проявлениями и микробным статусом, увеличением содержания в ротовой жидкости интерлейкинов, повышением экспрессии в десне тучных клеток и клеток, иммунопозитивных к мелатонину. Пациентам с ХГП присущ высокий уровень реактивной тревожности, умеренное повышение личностной тревожности, а при ХГП средней степени и легкое депрессивное

расстройство. Среди особенностей ХГП средней степени тяжести можно отметить системные эффекты: повышение уровня вч-СРБ, маркеров активации эндотелия: E-селектина и P-селектина, снижение ЭЗВД. Для ХГП средней степени тяжести характерно снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и ПЭК в сосудах десны. Полученные нами результаты подтверждают существующее представление о том, что пародонтит имеет эффекты вне ротовой полости [Sanz M. et al., 2020] и ассоциирован с проявлениями эндотелиальной дисфункции, как уменьшение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и ПЭК в сосудистой стенке в ответ на системное воспаление.

Пациенты с АГ и стИБС характеризуются плохой гигиеной ротовой полости, нормальным цитокиновым профилем ротовой жидкости. Типичным для АГ и стИБС является эндотелиальная дисфункция (повышение уровня эндотелина-1 и молекул адгезии в крови), снижение ЭЗВД и поражение органов-мишеней (сосуды, миокард).

При АГ и стИБС в десне изменена экспрессия сосудистых маркеров: повышена экспрессия клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1 и снижена экспрессия клеток, иммунопозитивных к CD34<sup>+</sup> и эндотелиальной синтазе оксида азота. Очевидно, что при отсутствии клинико-инструментальных проявлений патологии пародонта изменение маркеров эндотелиальной дисфункции в сосудах десны связано именно с сосудистой патологией (АГ, стИБС), минуя пути, опосредованные пародонтальным воспалением.

**ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТАКТИКИ  
ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ  
ПАРОДОНТИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**5.1. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов с артериальной гипертензией: клиничко-морфологические параллели**

Обследованы 120 пациентов с ХГП и артериальной гипертензией I-II стадии, 55 пациентов с ХГП без фоновой соматической патологии, 30 пациентов с АГ и интактным пародонтом. Среди пациентов с АГ у 60 (50%) выявлен ХГП легкой степени, у 52 (43,3%) - средней степени тяжести, у 8 (6,7%) - тяжелый пародонтит.

Таблица 18 - Клиническая характеристика пациентов с пародонтитом на фоне АГ и без фоновой соматической патологии

Признак или симптом	Группа пациентов	
	с ХГП, без фоновой патологии, n=55 (%)	с ХГП, на фоне АГ, n=120 (%)
Кровоточивость десен:		
- возникает при чистке зубов	53 (96,4)	110 (91,7)
- возникает при приеме пищи	36 (65,5)	94 (78,3)
- возникает самопроизвольно	11 (20,0)	32 (26,7)
Определяется отечность:		
- в области папиллярной десны	52 (94,5)	120 (100,0)
- в области маргинальной десны	26 (47,3)	58 (48,3)
- в области альвеолярной десны	5 (9,1)	14 (11,7)
Наличие пародонтальных карманов:		
- глубиной до 3 мм;	32 (58,2)	60 (50,0)
- глубиной до 5 мм	30 (54,5)	52 (43,3)
- глубиной 5-7 мм	2 (3,6)	6 (6,7)
Степень подвижности зубов:		
- I степени	8 (14,5)	22 (18,3)
- II степени	0	2 (1,7)

Клиническая картина ХГП у пациентов с АГ соответствовала классическим представлениям о заболевании, а частота регистрации основных симптомов и признаков, как над- и поддесневые отложения, кровоточивость десен, возникающая при механическом раздражении и употреблении твердой пищи, гиперестезия, отечность и болезненность десен при пальпации, наличие пародонтальных карманов различной глубины соответствовала таковой у больных ХГП без фоновой соматической патологии (Таблица 18).

Заболевание пародонта развивалось на фоне плохой гигиены ротовой полости, которая в большей степени была нарушена у пациентов с ХГП и АГ. Оценка состояния тканей пародонта при ХГП на фоне АГ и без фоновой соматической патологии приведена в Таблице 19.

Таблица 19 - Индексная оценка тканей пародонта у пациентов с пародонтитом на фоне АГ и без фоновой соматической патологии

Показатель	Группа пациентов	
	с ХГП легкой степени; без фоновой патологии и в сочетании с АГ; n=25/60	с ХГП средней и тяжелой степени; без фоновой патологии и в сочетании с АГ; n= 30/60
Индекс гигиены (ОHI-S)	$2,23 \pm 0,28$	$2,27 \pm 0,26$
	$2,46 \pm 0,37^*$	$2,58 \pm 0,40^*$
Степень кровоточивости десны по Муллеману-Коуэллу	$2,11 \pm 0,39$	$2,34 \pm 0,35$
	$2,26 \pm 0,55$	$2,50 \pm 0,47$
Рецессия десны; мм	$1,78 \pm 0,97$	$4,13 \pm 0,88$
	$1,82 \pm 0,74$	$4,67 \pm 0,75$
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА)	$39,52 \pm 5,87$	$50,57 \pm 7,40$
	$45,18 \pm 6,35$	$58,80 \pm 9,33$
Пародонтальный индекс (ПИ)	$2,42 \pm 0,52$	$4,78 \pm 0,88$
	$2,65 \pm 0,74$	$5,26 \pm 0,72^*$
Пародонтальные карманы; мм	$2,55 \pm 0,50$	$4,73 \pm 0,69$
	$2,78 \pm 0,55$	$5,44 \pm 1,05$

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; в числителе представлены показатели у больных ХГП без фоновой патологии, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании с АГ;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП без фоновой патологии статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Рентгенологическое исследование позволило выявить генерализованный характер поражения. При пародонтите легкой степени рентгенологически определяли начальную степень деструкции костной ткани зубных перегородок: исчезновение компактной пластинки, резорбцию межальвеолярных перегородок на  $1/3$  их высоты, очаги остеопороза (Рисунок 11).

У пациентов с ХГП средней степени на рентгенограмме определяли вертикальную резорбцию костной ткани межзубных перегородок до  $1/2$  высоты корня, резорбцию костной ткани фуркаций в вертикальном направлении до 3 мм, расширение пародонтальной щели, периапикальные очаги разрежения костной ткани.



Рисунок 11 - Ортопантомограмма б-й К., 52 лет.  
ХГП легкой степени. Артериальная гипертензия I стадии, II степени, риск 3

90 пациентов с ХГП и АГ имели дефекты зубных рядов, из них: 28 человек - I-II классов по Кеннеди, 27 - III класса по Кеннеди, 6 - IV класса по Кеннеди, 29 человек - сочетание III и IV классов по Кеннеди.

В сравниваемых группах пациентов с ХГП значимых различий по частоте выявления «маркеров» пародонтита не было (Таблица 20, Рисунок 12-13).

Таблица 20 - Частота выявления пародонтопатогенных видов бактерий в пародонтальных карманах и/или зубной бляшке пациентов с пародонтитом на фоне АГ и без фоновой соматической патологии

Микроорганизмы	Группа пациентов		$\chi^2$	p
	с ХГП, без фоновой патологии, n=55 (%)	с ХГП, на фоне АГ, n=120 (%)		
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	15 (27,3)	38 (31,7)	0,34	0,56
<i>P.gingivalis</i>	28 (50,9)	63 (52,5)	0,38	0,85
<i>T. forsythia</i>	36 (65,6)	70 (58,3)	0,80	0,37
<i>P.intermedia</i>	25 (45,5)	66 (55,0)	1,37	0,26
<i>T.denticola</i>	29 (52,7)	66 (55,0)	0,08	0,78
Не выявлено	5 (9,1)	10 (8,3)	2,68	0,44
<b>Число выявленных пародонтопатогенов в ассоциациях</b>				
- один	1 (1,8)	5 (4,2)	0,28	0,87
- два	26 (47,3)	42 (35,0)	1,47	0,23
- три	15 (27,3)	43 (35,8)	1,48	0,26
- четыре	6 (10,9)	17 (14,2)	0,35	0,55
- пять	2 (3,6)	3 (2,5)	0,78	0,78

У 38 (31,7%) пациентов с ХГП на фоне АГ в материале из пародонтальных карманов и/или зубной бляшки определены ДНК *A.actinomycetemcomitans*, у 63 (52,5%) – *P.gingivalis*, у 66 (55%) – *P.intermedia*, у 70 (58,3%) – *T.forsythia*, у 66 (55%) – *T.denticola*. У 10 (8,3%) пациентов пародонтопатогены идентифицированы не были. Чаще определяли двух– или трехкомпонентные ассоциации пародонтопатогенов (35% и 35,8% соответственно).

В Таблице 21 представлена частота встречаемости пародонтопатогенов в содержимом карманов и/или зубной бляшке у пациентов с ХГП в зависимости от тяжести пародонтита.

Согласно полученным результатам, у лиц без соматической патологии наиболее значим при ХГП средней степени тяжести *P.gingivalis* ( $\chi^2 = 4,08$ ,  $p < 0,05$ ). По остальным возбудителям значимых различий не было. У пациентов с АГ при ХГП средней степени по сравнению с ХГП легкой степени возрастает роль *P.gingivalis* ( $\chi^2 = 5,65$ ,  $p < 0,05$ ) и *T. forsythia* ( $\chi^2 = 4,94$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 21 - Частота выявления пародонтопатогенных видов бактерий в пародонтальных карманах и/или зубной бляшке пациентов с пародонтитом в зависимости от тяжести заболевания

Микроорганизмы	Группа пациентов		$\chi^2$	p
	с ХГП легкой степени тяжести n=25/60 (%)	с ХГП средней и тяжелой степени тяжести, n=30/60 (%)		
<i>Пациенты с ХГП, без фоновой патологии</i>				
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	6 (24,0)	9 (30,0)	0,25	0,619
<i>P.gingivalis</i>	9 (36,0)	19 (63,3)*	4,08	0,043
<i>T. forsythia</i>	16 (64,0)	20 (66,7)	0,43	0,84
<i>P.intermedia</i>	10 (40,0)	15 (50,0)	0,55	0,46
<i>T.denticola</i>	12 (48,0)	17 (56,7)	0,41	0,52
<i>Пациенты с ХГП, на фоне АГ</i>				
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	15 (25,0)	23 (38,3)	2,47	0,116
<i>P.gingivalis</i>	25 (41,7)	38 (63,3)*	5,65	0,017
<i>T. forsythia</i>	29 (48,3)	41 (68,3)*	4,94	0,026
<i>P.intermedia</i>	32 (53,3)	34 (56,7)	0,30	0,583
<i>T.denticola</i>	30 (50,0)	36 (43,3)	1,21	0,271

Примечание: \* - различия показателей пациентов с ХГП средней и тяжелой степени тяжести и пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы ( $p < 0,05$ )

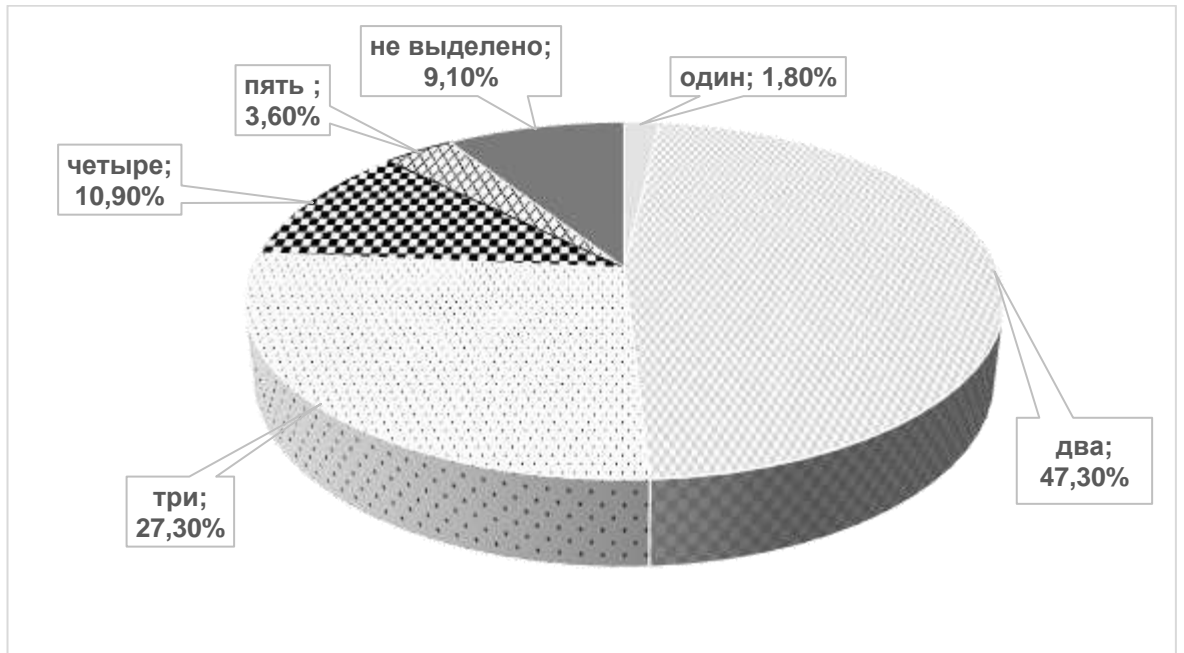


Рисунок 12 - Распределение пациентов с ХГП, не имеющих соматической патологии, по числу выявленных пародонтопатогенов в ассоциациях из пародонтальных карманов и/или зубной бляшке

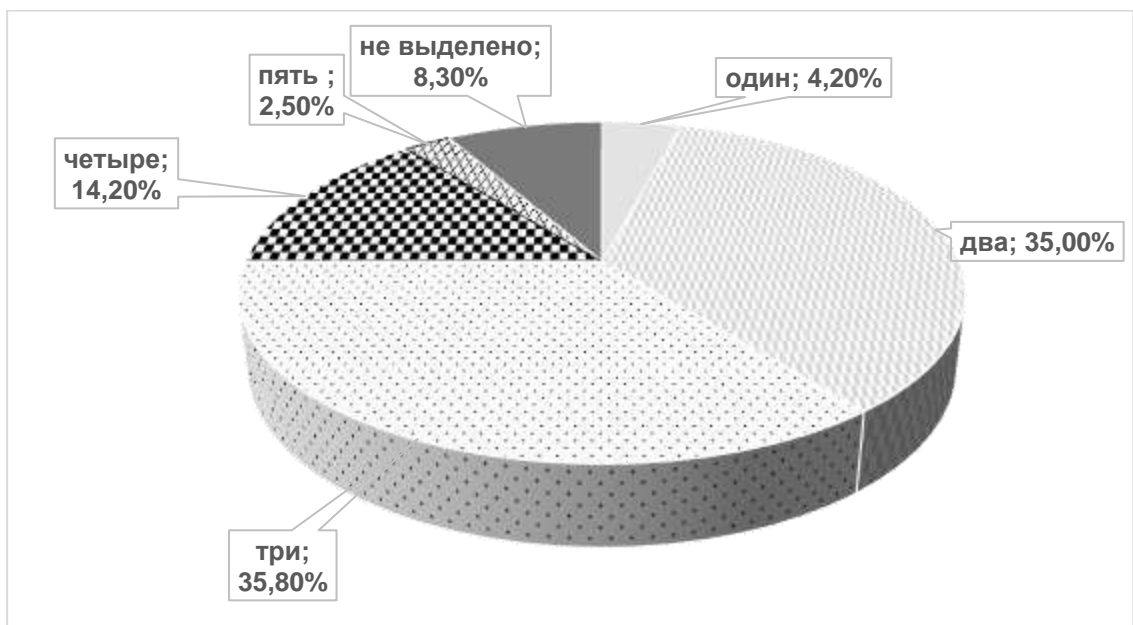


Рисунок 13 - Распределение пациентов с ХГП и АГ по числу выявленных пародонтопатогенов в ассоциациях из пародонтальных карманов и/или зубной бляшке

В группе пациентов с ХГП и АГ 74 пациента (61,7%) были информированы о наличии повышенного артериального давления, у 46 пациентов (38,3%) АГ была впервые выявленной. Среди обследованных у 78 (65%) пациентов установлена I степень повышения АД (САД 140-159 мм рт.ст или ДАД 90-99 мм рт.ст), у 42 (35%) пациентов – II степень (САД 160-179 мм рт.ст, ДАД – 100-109 мм рт.ст).

Регулярную антигипертензивную терапию получали 15 (12,5%) пациентов с ХГП и 5 (16,7%) пациентов с АГ группы сравнения, остальные пациенты, осведомленные об АГ, применяли антигипертензивные препараты ситуационно.

Из данных, представленных в Таблице 22, следует, что и пациенты, страдающие АГ с пародонтитом, и больные АГ, были сравнимы по возрасту, полу, уровню АД. Пациенты сравниваемых групп одинаково часто курили и страдали ожирением. У пациентов с ХГП и фоновой АГ по сравнению с больными АГ без патологии пародонта выявлены более выраженные нарушения липидного обмена (повышение ОХС, ХС ЛПНП, снижение ЛПВП) и активность системного воспаления по уровню вч-СРБ ( $p < 0,05$ ).

Из анамнеза уточнено, что у пациентов с сочетанной патологией АГ появляется раньше ( $37,42 \pm 6,18$  лет), чем у пациентов без пародонтита ( $41,80 \pm 7,04$  лет). Повышение АД и заболевание пародонта ( $38,22 \pm 8,54$  лет) со слов пациентов были зарегистрированы с незначительным временным интервалом.

Снижение СКФ менее  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  в сочетании / или без альбуминурии более  $30 \text{ мг/г}$  имело место у 18,3% пациентов с АГ и ХГП и у 16,7% пациентов с АГ без патологии пародонта ( $\chi^2 = 0,45$ ,  $p = 0,535$ ). По уровню креатинина сыворотки крови пациенты обследованных групп были сопоставимы.

В Таблице 23 приведены клинические данные пациентов с АГ в зависимости от тяжести пародонтита. Из представленных данных следует, что курение, ожирение и дислипидемия (повышение ЛПНП, ТГ и снижение ЛПВП) чаще ассоциированы со средне-тяжелым и тяжелым течением пародонтита. Очевидно, что профилактические мероприятия, направленные на коррекцию указанных факторов риска, могут иметь значение для снижения риска тяжелого течения ХГП у пациентов с АГ.

Таблица 22 -Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АГ в сочетании с пародонтитом

Показатель	Практически здоровые лица, n=25	Группа пациентов с		$\chi^2$ / значимость (p)
		АГ, n=30	АГ и ХГП, n=120	
Возраст, лет; M $\pm$ SD	50,08 $\pm$ 4,74	53,17 $\pm$ 6,63	54,49 $\pm$ 6,35	p <sub>1</sub> =0,356 p <sub>2</sub> =0,409
Мужской пол; n (%)	16 (64,0)	17 (56,7)	74 (61,7)	$\chi^2=0,48$ ; p <sub>1</sub> =0,827 $\chi^2=0,25$ ; p <sub>2</sub> =0,616
Офисное систолическое АД, мм рт.ст.; M $\pm$ SD	122,6 $\pm$ 6,47	150,40 $\pm$ 14,02*	149,16 $\pm$ 12,42*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,443
Офисное диастолическое АД, мм рт.ст.; M $\pm$ SD	79,27 $\pm$ 6,81	89,50 $\pm$ 10,61*	90,48 $\pm$ 8,88*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,788
Возраст появления АГ;лет; M $\pm$ SD	-	41,80 $\pm$ 7,04	37,42 $\pm$ 6,18	p <sub>2</sub> =0,007
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me [25%;75%]	23 [22,4; 24,5]	27,7 [25,5; 30]*	28 [25;30,75]*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,56
ИМТ>30кг/м <sup>2</sup> ; n (%)	2 (8,0)	7 (23,3)	34 (28,3)	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,344
ОТ, см; Me [25%;75%];	77 [72;83]	86 [81,3;90,5]*	88,5 [86,3;98]*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,427
Частота курения; n (%)	2 (8,0)	10 (33,3) *	45 (37,5) *	$\chi^2=8,22$ ; p <sub>1</sub> =0,004 $\chi^2=0,18$ ; p <sub>2</sub> =0,672
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний; n (%)	7 (28,0)	10 (33,3) *	33 (27,5) *	$\chi^2=0,03$ ; p <sub>1</sub> =0,959 $\chi^2=0,39$ ; p <sub>2</sub> =0,527
ОХС, ммоль/л; M $\pm$ SD	4,62 $\pm$ 0,45	5,11 $\pm$ 0,52*	5,39 $\pm$ 0,65*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,016
ХС-ЛПНП, ммоль/л; M $\pm$ SD	2,16 $\pm$ 0,39	2,54 $\pm$ 0,51*	2,94 $\pm$ 0,71*	p <sub>1</sub> =0,004 p <sub>2</sub> =0,016
ХС-ЛПВП, ммоль/л; M $\pm$ SD	1,65 $\pm$ 0,22	1,44 $\pm$ 0,16*	1,35 $\pm$ 0,21*	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,045
Триглицериды, ммоль/л; M $\pm$ SD	1,18 $\pm$ 0,17	1,35 $\pm$ 0,19*	1,49 $\pm$ 0,37*	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,166
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1,73кв.м; M $\pm$ SD	90,32 $\pm$ 7,37	76,41 $\pm$ 12,70*	73,63 $\pm$ 11,32*	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,5
вч-СРБ, мг/л; M $\pm$ SD	1,32 $\pm$ 0,41	2,84 $\pm$ 1,60*	6,12 $\pm$ 3,85*	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примечание: данные представлены в виде M $\pm$ SD и Me [25%;75%];

p<sub>1</sub> – значимость различий в группе пациентов с ХГП и фоновой АГ и практически здоровых лиц; p<sub>2</sub>- значимость различий в группе пациентов с ХГП и фоновой АГ и пациентов с АГ без патологии пародонта; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05).

Таблица 23 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХГП и АГ в зависимости от тяжести пародонтита

Показатель	Группа пациентов с		p
	ХГП легкой степени и АГ, n=60	ХГП средней и тяжелой степени и АГ, n= 60	
Возраст, лет	54,10±6,62	54,85±6,04	0,489
Систолическое АД, мм рт.ст.	148,70±12,42	149,62±12,51	0,268
ИМТ>30кг/м <sup>2</sup> ; n (%)	12 (16,70)	22 (40,00)*	$\chi^2=4,10$ ; p=0,043
Частота курения; n (%)	17 (28,30)	28 (46,70)*	$\chi^2=4,30$ ; p=0,038
ОХС, ммоль/л	5,30±0,62	5,49±0,66	0,127
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,65±0,58	3,25±0,68*	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,17	1,29±0,23*	0,003
Триглицериды, ммоль/л	1,39±0,34	1,58±0,36*	0,004
вч-СРБ, мг/л	3,71±0,97	8,52±4,18*	p<0,001

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени статистически значимы (p<0,05).

Результаты оценки эмоционального состояния пациентов с ХГП в сочетании с АГ по сравнению с изолированным пародонтитом или с АГ представлены в Таблице 24.

Депрессивные расстройства регистрировали у 51 (42,5%) пациентов с сочетанной патологией. Уровень депрессии у пациентов с ХГП в сочетании с АГ не отличался от такового у пациентов с ХГП без соматической патологии: у 36 (30%) пациентов сумма баллов соответствовала легкой депрессии, у 15 (12,5%) - умеренному депрессивному расстройству.

Уровень и реактивной и личностной тревожности в группе пациентов с сочетанной патологией ХГП и АГ был высоким, у 43,3% и 51,7% пациентов соответственно сумма превышала 45 баллов.

Пациенты с пародонтитом различной степени тяжести демонстрировали сходный уровень реактивной и личностной тревожности, тогда как у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени в сочетании с АГ отмечен более значимый уровень депрессии, оцениваемый по шкале CES-D, чем у пациентов с ХГП легкой степени в сочетании с АГ (Рисунок 14). Сумма баллов по шкале CES-D у пациентов с ХГП и АГ коррелировала с концентрацией вч-СРБ в крови ( $r=0,622$ ,  $p<001$ ).

Таблица 24 - Характеристика психоэмоционального состояния пациентов с хроническим пародонтитом в сочетании с АГ

Показатель	Пациенты с		
	ХГП, n=55	АГ, n=30	ХГП в сочетании с АГ, n=120
Уровень депрессии (CES-D), баллы	19,40±5,36	16,73 ±5,71	18,58±6,00
Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина			
Реактивная тревожность; баллы	44,84±10,87	36,60±9,85	44,77±11,60*
Уровень тревоги:			
- низкая степень	6 (11,9)	8 (26,7)	16 (13,3)
- умеренная степень	21 (38,2)	14 (46,6)	52 (43,3)
- высокая степень	28 (50,9)	8 (26,7)	52 (43,3) *
Личностная тревожность, баллы	33,20±9,83	43,37±11,23	46,57±12,54 <sup>#</sup>
Уровень тревоги:			
- низкая степень	16 (29,1)	3 (10,0)	17 (14,2)
- умеренная степень	30 (54,5)	10 (33,3)	41 (34,2)
- высокая степень	9 (16,4)	17 (56,7)	62 (51,7) <sup>#</sup>

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с АГ статистически значимы ( $p<0,05$ );

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП статистически значимы ( $p<0,05$ ).

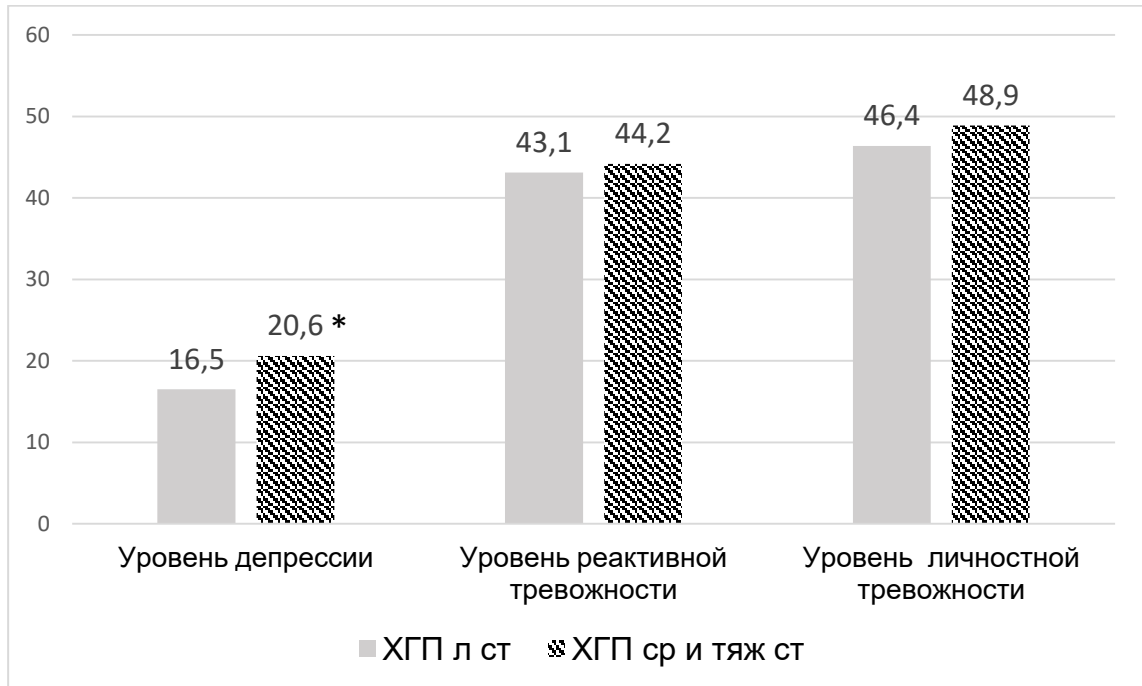


Рисунок 14 - Уровень депрессии (по шкале CES-D) и уровень тревожности у пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести в сочетании с АГ (\* - различия в сравниваемых группах статистически значимы;  $p < 0,05$ )

Показатели эхокардиографии и оценка толщины комплекса «интима-медиа» пациентов с АГ в сочетании с ХГП и без патологии пародонта представлены в Таблице 25. У пациентов с АГ и ХГП была выявлено значимое увеличение ТИМ общей сонной артерии по сравнению с пациентами с АГ без патологии пародонта и лицами группы контроля.

Увеличение ТИМ общей сонной артерии выше принятых нормальных значений имело место у 81 (67,5%) пациента с АГ и ХГП и у 11 (36,7%) пациентов с АГ без заболевания пародонта ( $\chi^2=10,22$ ,  $p=0,002$ ). У 26 (21,7%) пациентов с АГ и ХГП и у 2 (6,7%) пациентов с АГ без заболевания пародонта ( $\chi^2=3,55$ ,  $p=0,04$ ) при выполнении дуплексного сканирования сонных артерий выявлены атеросклеротические бляшки.

Изменения геометрии левого желудочка значимо чаще выявлялись у пациентов с АГ и ХГП, чем при АГ без заболевания пародонта – у 59 (49,2%) и 9 (26,7%) пациентов соответственно ( $\chi^2=3,55$ ,  $p=0,03$ ). Существенных отличий между

сравниваемым группами пациентов по величине ИММ ЛЖ нами не установлено, но важно, что пациенты с АГ и ХГП, чем больные АГ без патологии пародонта имели значимо более высокие значения ТМЖП и ТЗСЛЖ.

Таблица 25 - Показатели эхокардиографии и толщина комплекса «интима-медиа» у пациентов с АГ в сочетании с пародонтитом

Показатель	Контрольная группа, n=25	Группа пациентов с	
		АГ, n=30	АГ и ХГП, n=120
ТИМ ОСА среднее; мм	0,66±0,10	0,76±0,11*	0,85±0,18* #
КДРЛЖ; см	4,75 [4,65; 5,00]	5,20 [5,00; 5,50]*	5,20 [5,11; 5,50]*
КСРЛЖ; см	3,08 [2,90;3,30]	3,30[3,32; 3,57]*	3,35 [3,20; 3,60]*
ТМЖП; см	0,78 [0,70; 0,90]	0,93 [0,8; 1,0]*	1,02 [0,8; 1,2]* #
ТЗСЛЖ; см	0,80 [0,75; 0,90]	0,94 [0,8; 1,0]*	1,02 [0,9; 1,2]* #
Правое предсердие; см	3,3 [3,00; 3,50]	3,78 [3,50; 4,00]*	3,85 [3,50; 4,25]*
Левое предсердие; см	3,4 [3,00; 3,50]	3,80 [3,50; 4,00]*	3,85 [3,50; 4,25]*
ИММЛЖ; г/м <sup>2</sup>	79,80 [70,00; 85,00]	120 [91,75; 144,25]*	130,0 [110,0; 145,00]*
СДЛА, мм рт. ст.	24 [21; 27]	27,5 [26; 32]	28 [26; 33]
ФВЛЖ; %	66,0 [64,0; 72,0]	65,20 [62; 68]	66,5 [65,0; 68]
Е/А; у.е.	1,30±0,18	1,10±0,23*	0,98±0,23* #
ДТ; мс	166 [150; 176]	180 [170;200]*	190 [170;220]*
IVRT; мс	75 [65; 80]	86,5 [76,25; 90]*	82 [82; 100]*

Примечание: данные представлены в виде Ме [25%;75%] и М±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с АГ без патологии пародонта статистически значимы (p<0,05).

Нарушение диастолической функции ЛЖ наблюдалось у 106 (88,3%) пациентов с АГ и ХГП и у 18 (60%) пациентов с АГ без патологии пародонта ( $\chi^2=13,46$ , p=0,001), чаще обнаруживали релаксационный вариант нарушений диастолической функции ЛЖ. Такие показатели, как время замедления раннего

диастолического кровотока и время изоволюмического расслабления у пациентов с АГ сравниваемых групп были сопоставимы. Нами определено, что у пациентов с АГ и ХГП по сравнению с лицами группы контроля и пациентами с АГ без патологии пародонта имели место достоверно более низкие значения показателя соотношения максимальной скорости кровотока в периоды раннего и позднего наполнения ЛЖ.

Таким образом, сочетание АГ и ХГП ассоциируется с большим неблагоприятным влиянием на миокард, чем только АГ. У пациентов с АГ и ХГП чаще, чем при АГ без патологии пародонта регистрируются изменения геометрии ЛЖ, нарушения диастолической функции ЛЖ с преобладанием релаксационного типа нарушений.

Результаты оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с ХГП и АГ представлены в Таблице 26.

Двойная нагрузка на сосудистую стенку при АГ и воспалительном ответе, ассоциированным с пародонтитом способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Так, для сочетанного течения ХГП и АГ было характерно повышение маркеров дисфункции эндотелия: уровня ЭТ-1, молекул межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1), молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), Р-селектина, Е-селектина в крови по сравнению с практически здоровыми лицами.

Результаты наших исследований свидетельствуют, что нарушение функций эндотелия у пациентов с АГ и ХГП легкой степени по частоте, характеру и выраженности соответствуют таковым у пациентов с АГ без патологии пародонта. Значимых отличий по концентрации эндотелина-1, молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) и селектинов в крови не установлено.

Более значительные нарушения вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия регистрировали у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени тяжести и АГ, когда концентрация эндотелина-1, селектинов и молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) в крови была значимо выше, чем у пациентов с АГ без патологии пародонта и у пациентов с АГ и ХГП легкой степени ( $p < 0,05$ ).

Таблица 26 - Показатели эндотелиальной функции у пациентов с пародонтитом на фоне АГ и без фоновой соматической патологии (M±SD)

Показатель	Контрольная группа, n =25	Группа пациентов с		
		АГ, n=30	ХГП легкой степени, без фоновой патологии и в сочетании с АГ, n=25/60	ХГП средней и тяжелой степени, без фоновой патологии и в сочетании с АГ, n= 30/60
ЭТ-1; нг/мл	1,58±1,42	3,34±1,70*	<u>1,69±1,10</u> 3,38±2,06* <sup>&amp;</sup>	<u>1,94±1,59</u> 4,17±1,58** <sup>&amp;#</sup>
sICAM-1; нг/мл	238,52±111,92	329,20±82,65*	<u>253,04±94,06</u> 324,68±97,80* <sup>&amp;</sup>	<u>284,00±106,16</u> 388,92±68,58** <sup>&amp;#</sup>
sVCAM-1; нг/мл	768,76±107,52	889,97±104,28*	<u>782,08±187,29</u> 875,43±109,16* <sup>&amp;</sup>	<u>812,10±175,36</u> 964,83±200,01** <sup>&amp;#</sup>
sE-селектин; нг/мл	20,72±7,17	35,63±8,60*	<u>24,88±11,63</u> 38,00±10,29* <sup>&amp;</sup>	<u>30,50±12,46*</u> 47,50±18,49** <sup>&amp;#</sup>
sP-селектин; нг/мл	129,80±54,28	170,99±40,31*	<u>144,80±38,66</u> 168,67±31,98* <sup>&amp;</sup>	<u>175,67±35,83*</u> 194,50±41,48** <sup>&amp;#</sup>
ЭЗВД;%	15,40±6,58	12,53±2,40*	<u>14,50±2,28</u> 12,35±2,14* <sup>&amp;</sup>	<u>13,07±2,26*</u> 10,93±1,60** <sup>&amp;#</sup>

Примечание: в числителе расположены показатели у больных ХГП без фоновой патологии, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании с АГ;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); \*\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц и пациентов с АГ без патологии пародонта статистически значимы (p<0,05); & - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП без АГ статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы (p<0,05).

Для пациентов с ХГП средней и тяжелой степени тяжести и АГ было характерно нарушение ЭЗВД плечевой артерии более существенное, чем у пациентов с изолированным течением АГ и больных ХГП легкой степени в сочетании с АГ ( $p < 0,05$ ). Показатели вазореактивности у пациентов с ХГП легкой степени и АГ были сравнимы с таковыми у пациентов с изолированным течением АГ (Таблице 26).

Нарушение ЭЗВД наблюдалось у 41 (68,3%) пациентов с АГ и ХГП средней и тяжелой степени тяжести и в два раза реже - у 21 (35%) пациентов с АГ и ХГП легкой степени ( $\chi^2 = 30,06$ ,  $p < 0,001$ ). У пациентов с АГ без патологии пародонта снижение вазодилатационного ответа отмечено у 36,7% пациентов, что достоверно реже, чем у пациентов с АГ и ХГП средней и тяжелой степени тяжести ( $\chi^2 = 8,22$ ,  $p = 0,03$ ).

Мы провели корреляционный анализ между критериями тяжести поражения пародонта, факторами сердечно-сосудистого риска с одной стороны и с концентрацией молекул адгезии и селектинов, с другой стороны, у пациентов с ХГП и АГ и установили ряд взаимосвязей (Таблица 27).

По нашим данным, тяжесть воспалительно-деструктивных изменений в пародонте, оцениваемая по пародонтальному индексу (ПИ), взаимосвязана с нарастанием концентрации в крови молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и селектинов. Нарастание уровня вч-СРБ в крови пациентов с ХГП и АГ также соответствовало повышению концентрации молекул адгезии и селектинов.

Нами определены взаимосвязи между наличием в пародонтальных карманах и/или зубной бляшке пародонтопатогенов первого порядка, как *P.gingivalis* и *T. forsythia* и повышением в крови концентрации молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), Е-селектина и ЭТ-1. Можно полагать, что пародонтальная инфекция имеет широкий спектр воспалительных влияний как на местном, так и на системном уровне с изменением функции эндотелия. Полученные нами результаты согласуются с экспериментальными данными G.A. Roth и соавт. (2007), о том, что под действием липополисахаридов *P.gingivalis* в эндотелии аорты усиливается продукция молекул адгезии, Е-селектина, ИЛ-6 и ИЛ-8.

Таблица 27 - Коэффициенты корреляции между критериями воспаления пародонта, факторами сердечно-сосудистого риска с маркерами дисфункции эндотелия у пациентов с ХГП и артериальной гипертензией

Показатель	Коэффициент корреляции с уровнем маркера в крови (r)				
	ICAM-1	VCAM-1	E-селектин	P-селектин	ЭТ-1
САД	0,52*	N	N	N	N
Частота курения	N	N	0,52*	N	N
ХС-ЛПНП	N	N	0,44*	0,42*	N
вч-СРБ	0,59*	0,62*	0,61*	0,64*	0,47*
Пародонтальный индекс (Russel)	0,57*	N	0,55*	0,57*	0,52*
P.gingivalis	0,60*	0,47*	0,58*	N	0,60*
T. forsythia	0,52*	0,56*	0,45*	N	0,42

Примечание: – r - коэффициент корреляции Спирмена, N – статистически незначимая корреляция, \* - статистически значимая корреляция ( $p < 0,001$ ).

По результатам корреляционного анализа по Спирмену установлена взаимосвязь между ПИ и ЭЗВД ( $r = -0,44$ ,  $p = 0,005$ ); между концентрацией С-реактивного белка в крови и ЭЗВД ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,001$ ).

Выявленные изменения представляются закономерными, так как сочетанное воздействие гемодинамических факторов и системного воспалительного ответа при ХГП средней и тяжелой степени тяжести и АГ способно вызывать изменения вазорегулирующей и адгезивной функций эндотелия.

При ХГП легкой степени и АГ уровень ИЛ-6,-12,-18 и ИЛ-10 в ротовой жидкости соответствовал таковому при изолированном пародонтите легкой степени. Концентрация изучаемых цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени вне зависимости от повышения АД превосходила значения у пациентов с ХГП легкой степени (Таблица 28). Наиболее существенным было повышение в ротовой жидкости содержания провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-18 у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени на фоне АГ ( $p < 0,05$  в сравнении со значениями в группе пациентов с ХГП без АГ).

Таблица 28 - Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с пародонтитом на фоне АГ и без фоновой соматической патологии

Показатель	Группа обследованных		
	Практически здоровые лица; n =25	Пациенты с ХГП легкой степени, без АГ и в сочетании с АГ; n=25/60	Пациенты с ХГП средней и тяжелой степени, без АГ и в сочетании с АГ; n= 30/60
Интерлейкин-6; пг/мл	3,70±2,12	<u>14,75±7,29*</u> 23,00±10,62*	<u>30,00±14,26*#</u> 60,25±17,52* &#
Интерлейкин-10; пг/мл	4,80±3,45	<u>18,60±10,05*</u> 19,92±7,45*	<u>42,16±18,40*#</u> 49,33±17,43*#
Интерлейкин-12; пг/мл	7,64±4,42	<u>15,30±7,62*</u> 17,87±10,31*	<u>35,17±15,05*#</u> 39,25±16,36*#
Интерлейкин-18; пг/мл	9,56±6,32	<u>19,16±9,71*</u> 23,85±12,00*	<u>38,53±13,40*#</u> 62,75±17,40* &#

Примечание: данные представлены в виде M±SD; в числителе расположены показатели у больных ХГП без фоновой патологии, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании с АГ; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); & - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП без АГ статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы (p<0,05).

Известно, что эндотелий сосудов активно синтезирует ряд цитокинов и факторов роста [Ярилин А.А., 2010]. Повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости пациентов со средне-тяжелым и тяжелым ХГП и АГ по сравнению с показателями при ХГП без АГ может указывать на вовлечение в процесс пародонтального воспаления эндотелия.

Содержание ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости демонстрировало связь с обнаружением ДНК *P.gingivalis* (r=0,478, p<0,001 и r=0,402, p<0,001) и *T.forsythia* (r=0,384, p<0,01 и r=0,407, p<0,001)

Представляют интерес результаты анализа взаимосвязи уровня цитокинов в ротовой жидкости с вч-СРБ, как критерием системного воспалительного ответа, и маркерами дисфункции эндотелия. Так, концентрация ИЛ-6 в ротовой жидкости имела взаимосвязь с системным уровнем С-реактивного белка (r=0,552, p<0,001),

P-селектина ( $r=0,460$ ,  $p<0,001$ ), E-селектина ( $r=0,380$ ,  $p<0,01$ ) и VCAM-1 ( $r=0,437$ ,  $p<0,001$ ).

В Таблице 29 представлены результаты морфометрического анализа ТК десны и клеток десны, иммунопозитивных к мелатонину, ЭТ-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с пародонтитом и АГ.

При гистохимическом исследовании нами обнаружено, что у пациентов с ХГП в сочетании с АГ повышено число ТК десны соответственно тяжести пародонтита. Число ТК десны у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым пародонтитом превышало значения при ХГП легкой степени как в сочетании с АГ, так и без фоновой соматической патологии. В десне ТК были распределены в разных местах гистологических срезов: субэпителиально, изолированными группами в соединительной ткани и в виде изолированных клеток. Некоторые клетки были связаны с кровеносными сосудами, многие из тучных клеток дегранулированы (Рисунок 15). Количественная плотность ТК десны коррелировала со значениями индекса РМА ( $r= 0,47$ ;  $p<0,001$ ) и ПИ ( $r= 0,53$ ;  $p<0,001$ ).

Пародонтит средней и тяжелой степени тяжести характеризовался повышением экспрессии клеток пародонта, иммунопозитивных к мелатонину, по сравнению с ХГП легкой степени как на фоне АГ, так и без фоновой соматической патологии (Рисунок 16).

Экспрессия ассоциированных с эндотелием маркеров, как NO-синтаза, эндотелин-1 и ПЭК (CD34<sup>+</sup>) у пациентов с ХГП легкой степени и АГ соответствовала таковой у больных АГ без патологии пародонта.

ХГП средней и тяжелой степени тяжести в сочетании с АГ характеризуется гиперплазией клеток десны, иммунопозитивных к ЭТ-1, (Рисунок 17) и снижением экспрессии клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе, и ПЭК по сравнению с показателем у пациентов с АГ без патологии пародонта и средне-тяжелым ХГП без АГ.

Таблица 29 - Тучные клетки десны и площадь экспрессии клеток пародонта, позитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с пародонтитом на фоне АГ и без фоновой соматической патологии

Показатель		Контрольная группа n=25	Группа пациентов с		
			с АГ; n=30	с ХГП легкой степени, без АГ и в сочетании с АГ; n=25/60	с ХГП средней и тяжелой степени, без АГ и в сочетании с АГ; n= 30/60
Тучные клетки десны, среднее кол-во на 1 поле зрения		2,38±0,79	1,54±0,66	<u>4,36±2,21*</u> 4,87±1,90**	<u>6,73±1,55*#</u> 7,80±2,47** #
Мелатонин-позитивные клетки	площ. экспрессии, %	3,56±1,98	4,07±2,21	<u>5,48±2,69*</u> 5,71±3,00**	<u>7,30±3,32*#</u> 8,25±3,52**#
	опт. плотность экспрессии, опт. ед.	0,18±0,11	0,22±0,13	<u>0,25±0,12*</u> 0,24±0,11*	<u>0,35±0,15*</u> 0,32±0,14**
ЭТ-1-позитивные клетки	площ. экспрессии, %	2,92±2,00	5,63±2,56*	<u>3,20±1,65</u> 6,25±2,24*&	<u>3,37±1,77</u> 7,47±2,76**&#
	опт. плотность экспрессии, опт. ед.	0,23±0,16	0,35±0,13*	<u>0,20±0,13</u> 0,25±0,14	<u>0,25±0,11</u> 0,24±0,18
е-NO-синтаза-позитивные клетки	площ. экспрессии, %	7,92±1,95	6,11±2,50*	<u>6,88±2,24</u> 5,95±2,47*	<u>6,30±2,23*</u> 4,75±1,87*& #
	опт. плотность экспрессии, опт. ед.	0,32±0,13	0,24±0,15	<u>0,35±0,12</u> 0,28±0,15	<u>0,25±0,13</u> 0,27±0,17
CD 34 <sup>+</sup> -позитивные клетки	площ. экспрессии, %	8,98±2,62	6,55±2,16*	<u>7,64±2,25</u> 6,38±1,93*&	<u>6,77±1,72*</u> 5,05±1,98**& #
	опт. плотность экспрессии, опт. ед.	0,28±0,16	0,30±0,17	<u>0,30±0,15</u> 0,30±0,18	<u>0,24±0,15</u> 0,26±0,17

Примечание: данные представлены в виде M±SD; в числителе расположены показатели у больных ХГП без фоновой патологии, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании с АГ; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); \*\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц и у пациентов с АГ без патологии пародонта статистически значимы (p<0,05); & - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП без АГ статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы (p<0,05).

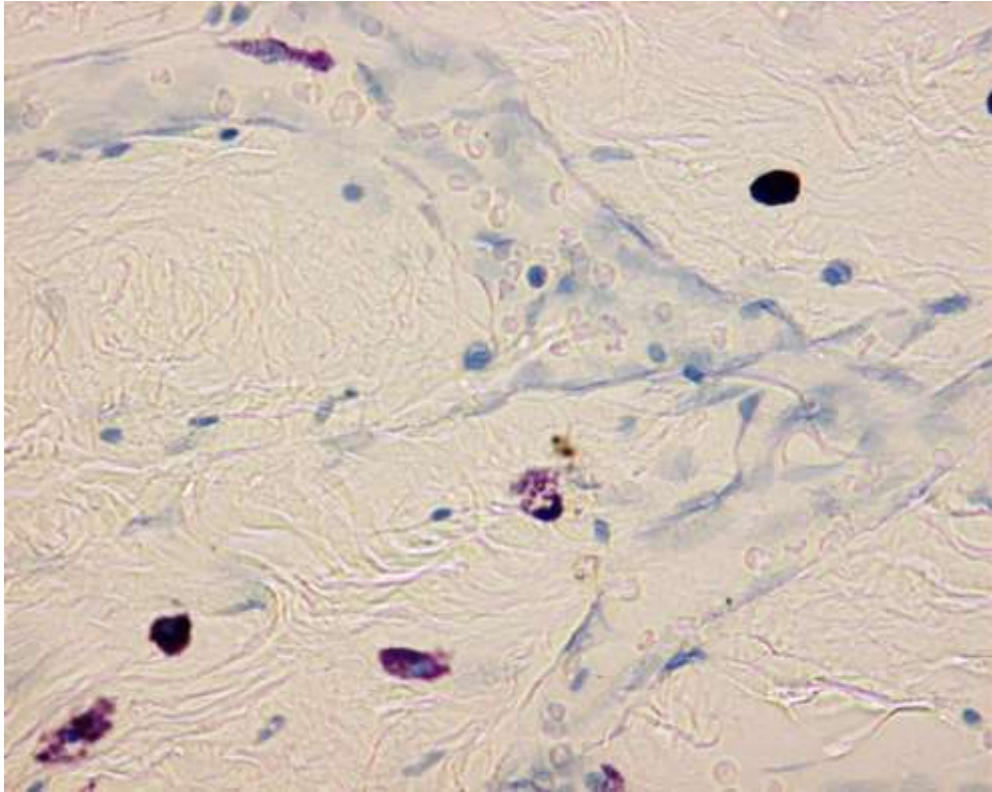


Рисунок 15 - Пациент С., 48 лет. Биоптат десны.  
Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.  
Артериальная гипертензия 2 степени, 2 стадии, риск 2.  
Гиперплазия тучных клеток. Некоторые тучные клетки дегранулированы.  
Реакция метахромазии с толуидиновым синим. x400

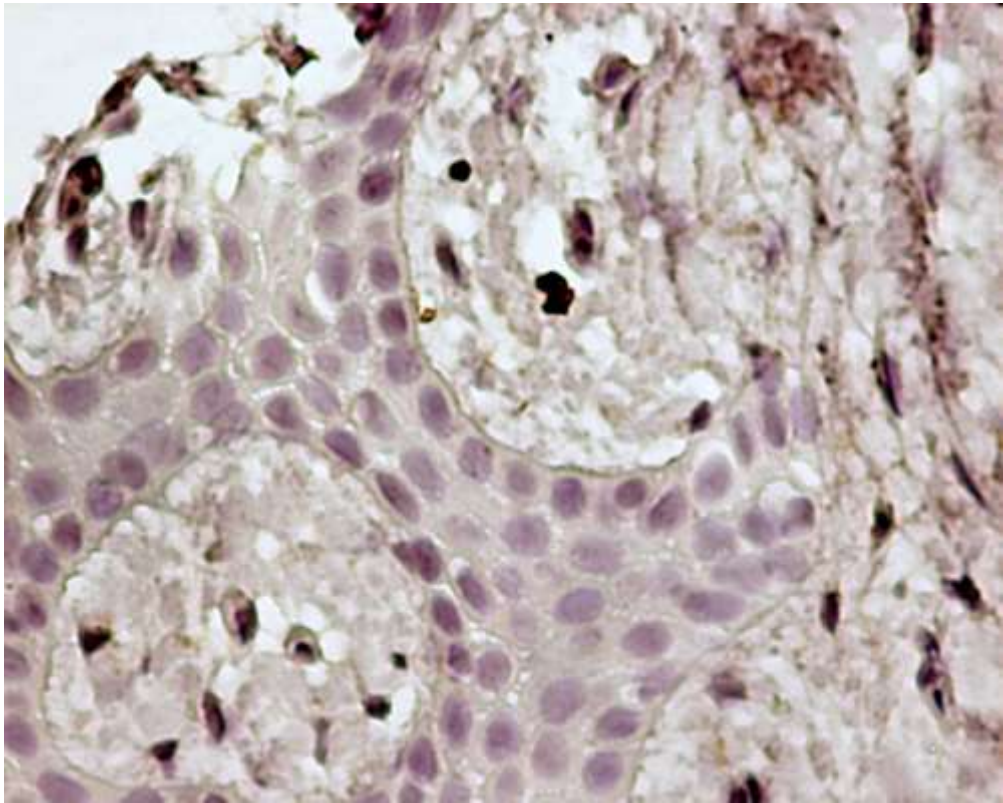


Рисунок 16 - Пациентка Л., 52 года. Биоптат десны.  
Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.  
Артериальная гипертензия 2 степени, 1 стадии, риск 2.  
Увеличение в эпителии десны числа клеток,  
иммунопозитивных к мелатонину.  
Иммуногистохимический метод с антителами к мелатонину, х 400



Рисунок 17 - Пациент У., 48 лет. Биоптат десны.  
Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.  
Артериальная гипертензия 1 степени, 2 стадии, риск 3.  
Увеличение числа клеток, иммунопозитивных  
к эндотелину-1, определяется преимущественно в сосудистой стенке.  
Иммуногистохимический метод с антителами к эндотелину-1, х 400

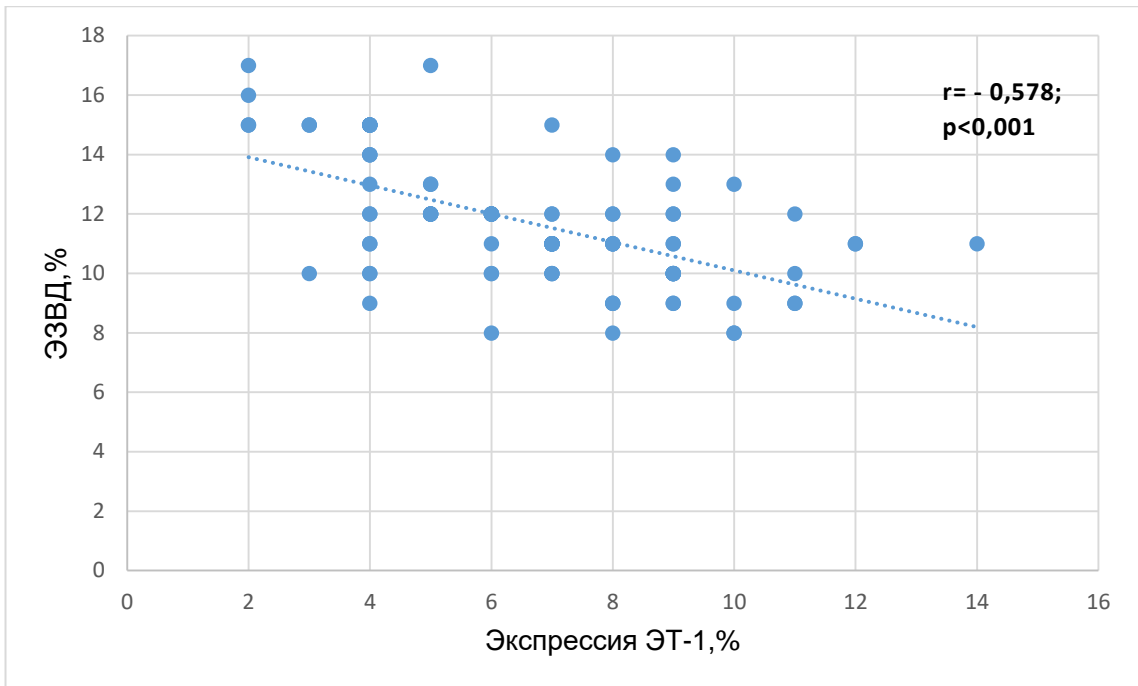


Рисунок 18 - График корреляции Спирмена между морфометрическими показателями экспрессии эндотелин-1-позитивных клеток в десне и значениями ЭЗВД у пациентов с ХГП и АГ

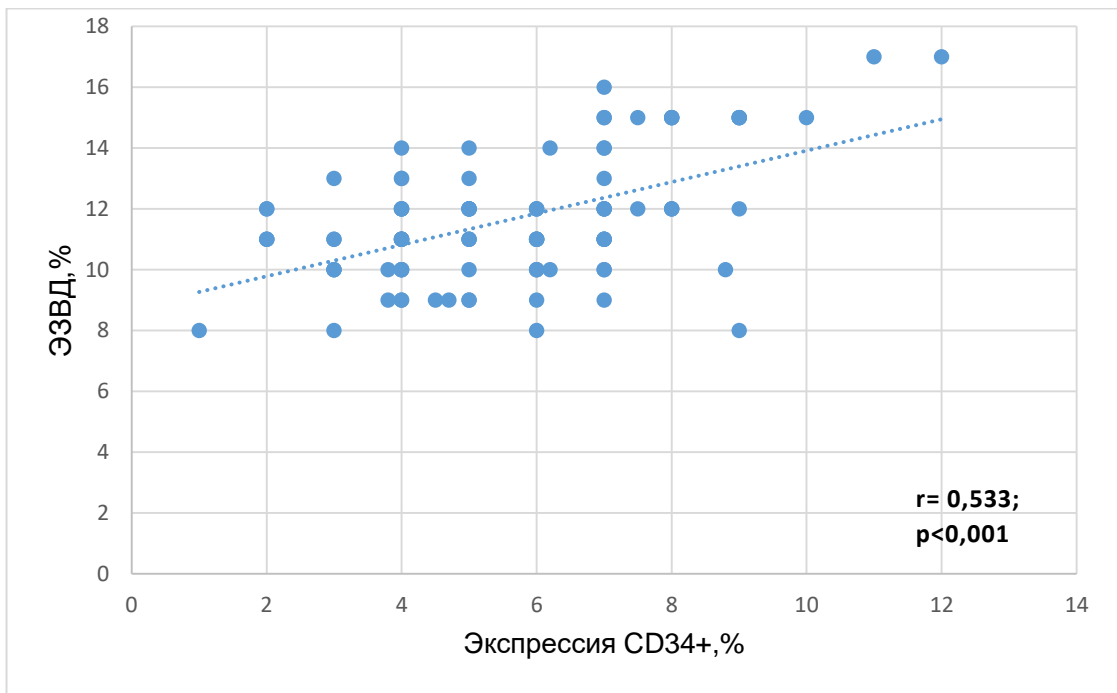


Рисунок 19 - График корреляции Спирмена между морфометрическими показателями экспрессии CD34<sup>+</sup>-позитивных клеток в десне и значениями ЭЗВД у пациентов с ХГП и АГ

У пациентов с АГ в развитии пародонтита имеет значение и изменение местной продукции эндотелина-1. Экспрессия клеток десны, иммунопозитивных к ЭТ-1, возрастала соответственно тяжести пародонтита, коррелировала со значением индекса ПИ ( $r = 0,612$ ;  $p < 0,001$ ), глубиной пародонтальных карманов ( $r = 0,488$ ;  $p < 0,001$ ) и была тесно взаимосвязана с уровнем провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости (соответственно  $r = 0,623$  и  $0,537$ ,  $p < 0,001$ ).

Морфометрические характеристики эндотелиальных маркеров, как ЭТ-1 и ПЭК в сосудах десны при пародонтите и АГ, по-видимому, отражают изменения в сосудистой стенке на системном уровне, о чем свидетельствует корреляция числа клеток десны, иммунопозитивных к эндотелину-1 и CD-34<sup>+</sup>, с показателем ЭЗВД ( $r = -0,578$   $p < 0,001$ , Спирмен; и  $0,533$ ,  $p < 0,001$ , Спирмен, соответственно, Рисунок 18-19). Очевидно, что ЭТ-1 можно рассматривать как один из ключевых медиаторов формирования синдрома взаимоотношения при пародонтите и АГ.

При проведении корреляционного анализа нами установлено, что при ХГП в сочетании с АГ повышение экспрессии мелатонина в десне нарастает соответственно снижению числа клеток пародонта, иммунопозитивных к NO-синтазе и CD34<sup>+</sup> ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,001$ , Спирмен; и  $-0,41$ ,  $p < 0,001$ , Спирмен, соответственно). Можно думать, что повышение экспрессии мелатонина в десне при пародонтите носит защитный характер и связано с противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием данного гормона [Srinath R. et al., 2010].

Таким образом, анализ клинико-морфологических данных позволил охарактеризовать особенности пародонтита у пациентов с АГ. Хронический пародонтит у пациентов с АГ в целом имеет классические клинические проявления и развивается практически одновременно с повышением АД.

Для пациентов с ХГП и фоновой АГ по сравнению с больными АГ без патологии пародонта характерны более выраженные дислипидемия и активность системного воспаления по уровню вч-СРБ. При сравнимом влиянии таких факторов риска, как возраст, мужской пол, курение, ожирение и контроле АД,

течение АГ в сочетании с пародонтитом по сравнению с АГ без патологии пародонта характеризуется более выраженными структурными изменениями сердца с нарушением диастолической функции ЛЖ и ремоделированием сосудистой стенки по изменению толщины комплекса «интима-медиа» ОСА.

Для пациентов с сочетанным течением ХГП и АГ присущ высокий уровень реактивной и личностной тревожности, а при средне-тяжелом и тяжелом течении пародонтита имеет место легкое депрессивное расстройство.

Сочетанное течение ХГП легкой степени с АГ или со стИБС по цитокиновому профилю ротовой жидкости и количественной характеристике тучных клеток, экспрессии в десне клеток, позитивных к мелатонину, соответствует пациентам с ХГП без фонового ССЗ, а по функциональному состоянию сосудистой стенки и экспрессии вазоактивных маркеров, как эндотелин-1, синтаза оксида азота и CD34<sup>+</sup> в десне - пациентам с АГ или со стИБС без патологии пародонта, что свидетельствует об отсутствии эффекта патологической суммации поражения двух систем.

При совместном течении ХГП средней или тяжелой степени и АГ характерен синдром взаимоотношения с более тяжелыми изменениями цитокинового и нейромедиаторного баланса ротовой полости с одной стороны, и более существенной дисфункцией эндотелия при сочетанном действии гемодинамических факторов и системного воспалительного ответа – с другой стороны. Не вызывает сомнения тот факт, что для достижения успеха необходимо одновременное комплексное стоматологическое лечение пациента, в том числе и восстановление целостности зубных рядов, в сочетании с антигипертензивной терапией.

## **5.2. Результаты стоматологического ортопедического лечения пациентов с хроническим генерализированным пародонтитом и артериальной гипертензией**

Все пациенты с ХГП и АГ получали стандартное лечение пародонтита, изложенное в главе «Материалы и методы». Пациентам, имеющим дефекты зубных рядов, проведено протезирование зубов: 32 пациентам установлены мостовидные металлические зубные протезы (МетП), 30 - мостовидные металлокерамические зубные протезы (МКП), 28 пациентам проведено протезирование частичными съемными зубными протезами с базисом из термопластических полимеров (ТП-ЧСП).

В качестве группы сравнения проведено динамическое наблюдение 30 пациентов с ХГП и интактным зубным рядом (ИЗР) на фоне АГ. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц.

Пациенты с АГ находились под наблюдением терапевта или кардиолога, который назначил соответствующую терапию. Все пациенты получали антигипертензивную терапию, в том числе комбинированную 103 (85,9%) пациента. Варианты терапии были следующие: ингибиторы АПФ (АРА) и диуретики 59 пациентов (49,2%), ингибиторы АПФ (АРА) и блокаторы кальциевых каналов – 23 (19,2%), ингибиторы АПФ и  $\beta$ -блокаторы - 21 (17,5%), только диуретики – 10 (8,3%) или ингибиторы АПФ – 7 (5,8%) пациентов. На протяжении периода наблюдения 112 (93,3%) пациентов с АГ достигли целевого уровня АД.

Обследование с клинико-микробиологической и морфофункциональной оценкой состояния пародонта, функций эндотелия и сердечно-сосудистого ремоделирования проведено через 3 месяца от начала лечения пародонтита и через 12 месяцев после установки зубного протеза.

Явлений «орального гальванизма» у пациентов, использующих МетП, не зарегистрировано. Слизистая оболочка ротовой полости оставалась без патологических изменений при осмотре.

Характеристика состояния тканей пародонта через год после протезирования представлена в Таблице 30.

Таблица 30 - Частота ремиссии пародонтита у пациентов с АГ через год использования зубных протезов

Группы пациентов	Тяжесть пародонтита		
	Пациенты, ХГП легкой степени; n (%)	Пациенты, ХГП средней и тяжелой степени; n(%)	Все пациенты; n (%)
Пациенты с ИЗР и АГ, n=15/15	15 (100,0)	13 (86,7)	28 (93,3)
Пациенты с МетП и АГ, n=15/17	12 (80,0)	10 (58,8)	22 (68,8)*
	$\chi^2=3,333$ p=0,068	$\chi^2 = 1,677$ p= 0,095	$\chi^2=5,995$ p=0,014
Пациенты с МКП и АГ, n=15/15	15 (100,0)	12 (80,0)	27 (90,0)
	-	$\chi^2=0,240$ p=0,624	$\chi^2=0,218$ p=0,640
Пациенты с ТП-ЧСП и АГ, n=15/13	15 (100,0)	11 (84,6)	26 (92,9)
	-	$\chi^2=0,024$ p=0,877	$\chi^2=0,301$ p=0,583

Примечание: \* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы (p<0,05).

Пародонтологическое лечение и протезирование дефектов зубных рядов у пациентов с АГ позволили достичь ремиссии заболевания пародонта и ее сохранения через год у 93,3% пациентов с ИЗР, у 90% пациентов, которые используют МКП, у 92,9% - которые используют зубные протезы и термопластов и достоверно реже – у 68,8% пациентов, которым было выполнено протезирование МетП. По результатам КЛКТ у всех пациентов с сохранением ремиссии пародонтита патологический процесс был стабилизирован.

Среди пациентов с ИЗР, а также использующих МКП или ТП-ЧСП, сахарнялись удовлетворительные показатели гигиены ротовой полости. Индекс гигиены (ОНИ-S) составил в группе пациентов с ИЗР  $1,28 \pm 0,37$ , среди пациентов с

МКП -  $1,36 \pm 0,40$ , пациентов с ТП-ЧСП -  $1,32 \pm 0,24$ . У многих пациентов с МетП по-прежнему были отмечены неудовлетворительные показатели гигиены, так индекс ОНI-S составил  $2,18 \pm 0,44$ .

Через 12 месяцев после лечения пародонтопатогенные виды бактерий в зубной бляшке у всех пациентов определяли значительно реже, чем до лечения (Таблица 31). У 86,7% пациентов с ИЗР, 83,3% - с МКП, и у 85,7% - с ТП-ЧСП. ДНК пародонтопатогенов в изученных образцах не выявлено. У пациентов с МетП пародонтопатогенные микроорганизмы определяли значимо чаще (37,5%), чем у пациентов с ИЗР (13,3%) ( $\chi^2 = 4,72$ ,  $p = 0,030$ ). Важно, что в группе пациентов, использующих МетП существенно чаще, чем у пациентов с ИЗР, определяли пародонтопатогенные виды бактерий 1-го порядка, как *P.gingivalis* (31,2% и 10%,  $\chi^2 = 5,99$ ,  $p = 0,014$ ) и *T. forsythia* (34,4% и 10%,  $\chi^2 = 7,17$ ,  $p = 0,007$ ).

Следовательно, использование мостовидных зубных протезов из металлов у пациентов с ХГП и АГ ассоциировано с высокой частотой обострения пародонтита через год после протезирования. Триггером обострения может выступать неудовлетворительная гигиена ротовой полости и пародонтопатогенные виды бактерий. Клинико-инструментальная и микробиологическая характеристика пародонта через год с начала использования МКП и ТП-ЧСП пациентами с ХГП и АГ соответствует таковой у пациентов с ИЗР.

Характеристика липидного спектра пациентов с ХГП и АГ, использующих различные зубные протезы, и с ИЗР представлена в Таблице 32, Рисунках 20-21. Уровень липидов крови оценивали через три месяца от начала лечения и через 12 месяцев использования протезов. Группы пациентов были сходны по частоте назначения статинов (43,3-50%), в течение всего периода наблюдения получали аторвастатин или розувастатин, к завершению исследования приверженность к терапии в группах пациентов с АГ и ХГП была сравнима и составляла 66,7- 71,4%.

Через 3 месяца после начала терапии пародонтита и коррекции дислипидемии у пациентов всех групп с АГ и ХГП отмечено снижение атерогенности крови.

Таблица 31 - Частота выявления пародонтопатогенных микроорганизмов в зубной бляшке пациентов с пародонтитом на фоне АГ через год использования зубных протезов

Микроорганизмы	До лечения - пациенты с ХГП и АГ, n=120 (%)	После лечения- пациенты с ХГП и АГ, имеющие ИЗР, n=30 (%)	После лечения: пациенты с ХГП и АГ, использующие		
			МетП, n=32 (%)	МКП, n=30 (%)	ТП-ЧСП, n=28 (%)
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	38 (31,7)	0	0	0	0
<i>P.gingivalis</i>	63 (52,5)	2 (6,7)*	10 (31,2) *#	3 (10,0) *	2 (7,1) *
<i>T. forsythia</i>	70 (58,3)	2 (6,7)*	11 (34,4)*	0	0
<i>P.intermedia</i>	66 (55,0)	0	4 (12,5)	2 (6,7) *	3 (10,7) *
<i>T.denticola</i>	66 (55,0)	0	0	0	0
Не выявлено	10 (8,3)	26 (86,7)*	20 (62,5)*#	25 (83,3)*	24 (85,7)*

Примечание: \* - различия по сравнению со значениями у пациентов ХГП и АГ до лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ );

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ИЗР и АГ статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 32 - Изменения параметров липидного обмена и вч-С-реактивного белка у пациентов с пародонтитом на фоне АГ в динамике лечения

Показатель	До лечения - пациенты с ХГП и АГ, n=120	После лечения- пациенты с ХГП и АГ, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и АГ, использующие		
			МетП, n=32	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=28
ОХС; ммоль/л	5,39±0,65	<u>4,95±0,51*</u> 4,88 ±0,39*	<u>5,07±0,56*</u> 5,62±0,65* #	<u>5,10±0,65*</u> 4,82±0,39*	<u>4,98±0,60*</u> 4,90±0,42*
ХС-ЛПНП; ммоль/л	2,94 ±0,71	<u>2,38±0,56*</u> 2,58±0,42*	<u>2,46±0,45*</u> 3,13±0,67 #	<u>2,44±0,42*</u> 2,52±0,55*	<u>2,35±0,51*</u> 2,52±0,39*
ХС ЛПВП; ммоль/л	1,35±0,21	<u>1,48±0,15*</u> 1,55±0,13*	<u>1,46±0,19*</u> 1,33±0,20#	<u>1,50±0,17*</u> 1,46 ±0,18*	<u>1,44±0,18*</u> 1,52±0,16*
Триглицериды; ммоль/л	1,49±0,37	<u>1,36±0,22</u> 1,41±0,28	<u>1,38±0,24</u> 1,60±0,27	<u>1,44±0,26</u> 1,51±0,25	<u>1,44±0,20</u> 1,55±0,26
вч-СРБ; мг/л	6,12±1,63	<u>2,54±1,18*</u> 3,06±1,33*	<u>2,66±1,10*</u> 5,28±2,80#	<u>2,43±1,25*</u> 2,82±1,40*	<u>2,75±1,14*</u> 2,90±1,50*

Примечание: данные представлены в виде М±SD; в числителе представлены показатели у больных ХГП и АГ через 3 месяца от начала лечения, в знаменателе – через 12 месяцев после использования зубных протезов;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов ХГП и АГ до лечения статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ИЗР и АГ статистически значимы (p<0,05).

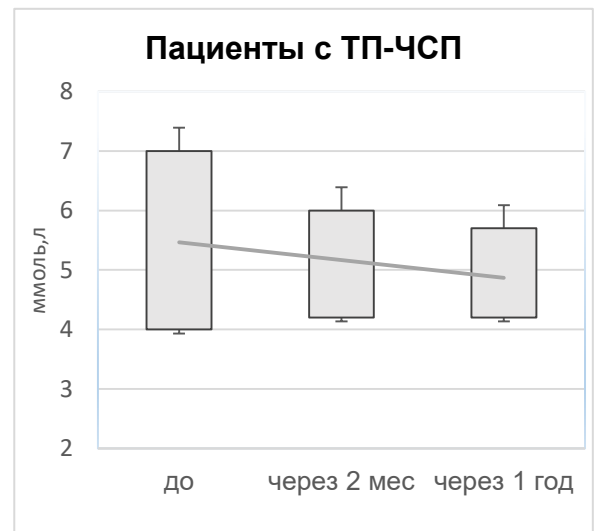
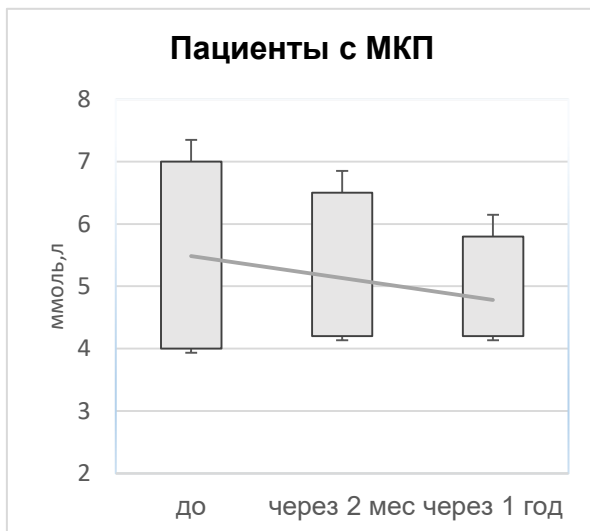
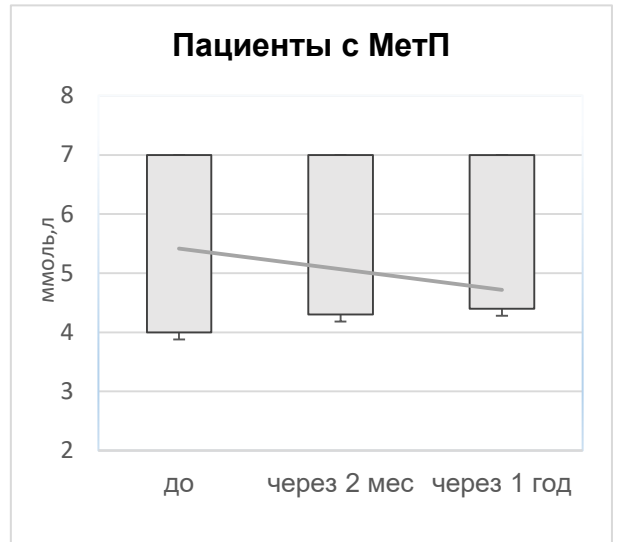
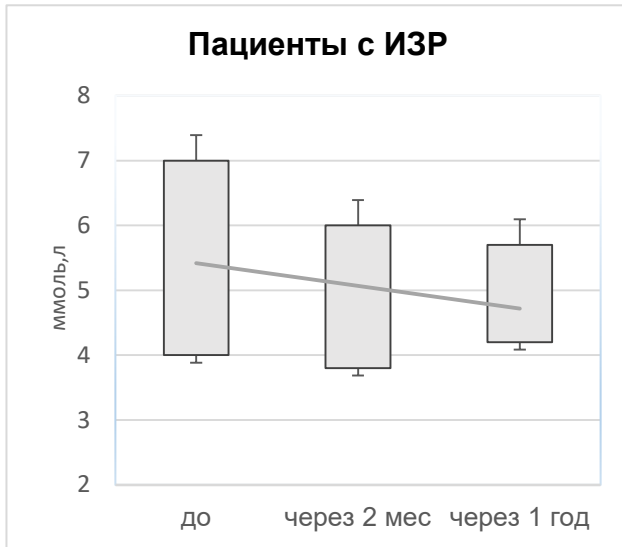


Рисунок 20 - Динамика уровня общего холестерина в крови пациентов с ХГП и АГ, использующих различные зубные протезы, и с интактным зубным рядом

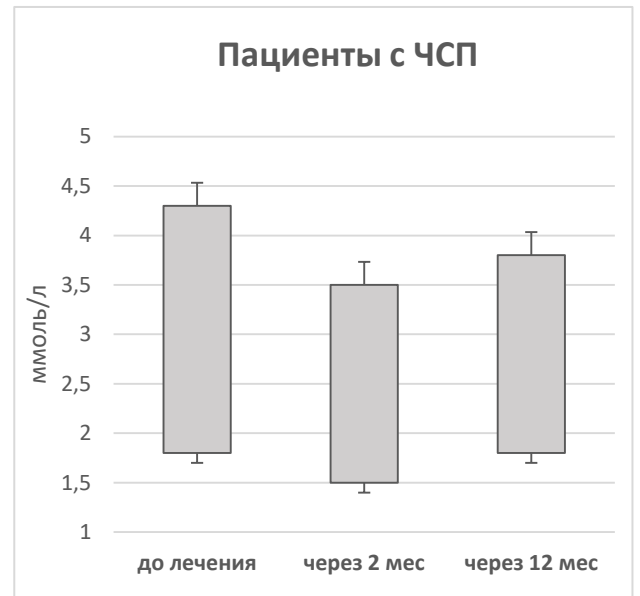
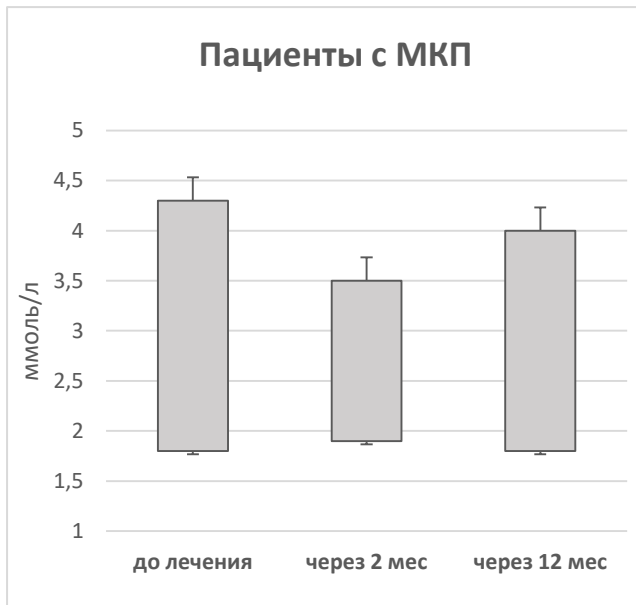
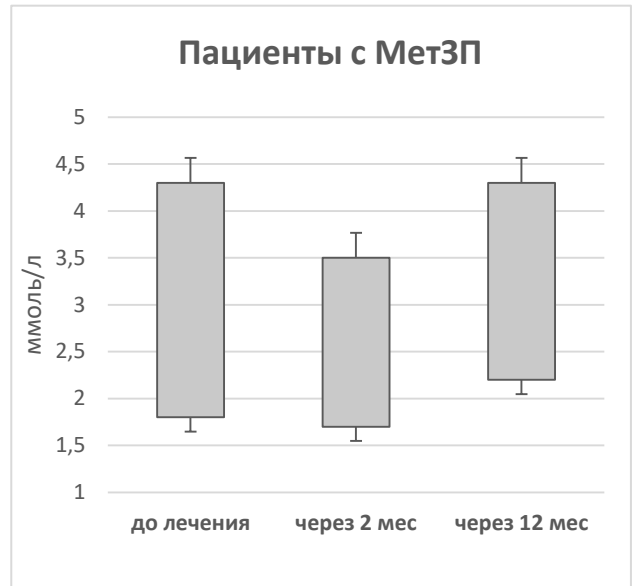
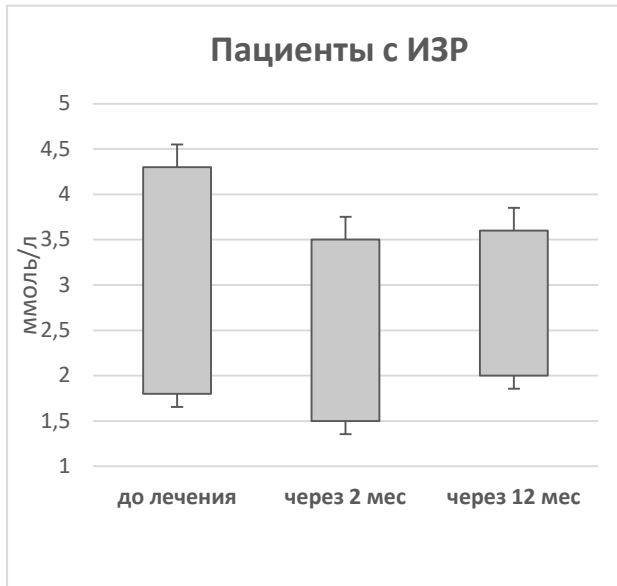


Рисунок 21 - Динамика уровня ЛППН в крови пациентов с ХГП и АГ, использующих различные зубные протезы, и с интактным зубным рядом

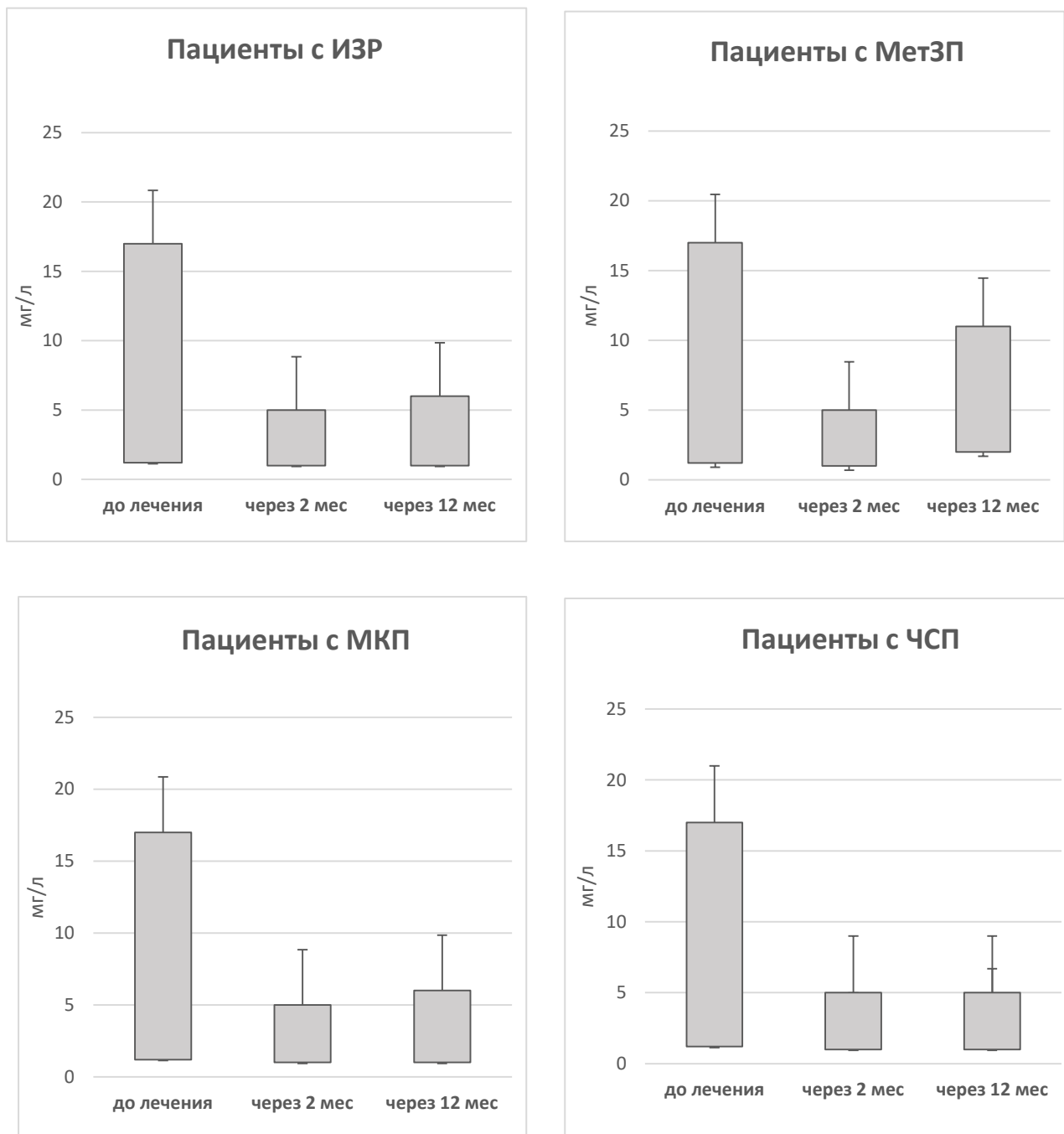


Рисунок 22 - Динамика уровня вч-СРБ в крови пациентов с ХГП и АГ, использующих различные зубные протезы, и с интактным зубным рядом

Так, у пациентов с ХГП в сочетании с АГ как с ИЗР, так и после ортопедического лечения отмечено снижение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и повышение содержания ХС ЛПВП в крови.

Через год использования зубных протезов достигнутое улучшение липидного спектра сохранялось у пациентов с МКП и ТП-ЧСП, также, как и у пациентов с ИЗР. Напротив, у пациентов с МетП регистрировали отрицательную динамику с повышением концентрации ОХС, ХС ЛПНП и тенденцией к снижению ХС ЛПВП.

В литературе имеются указания, что у пациентов с пародонтитом чаще определяется дислипидемия и гиперхолестеринемия, чем у пациентов с интактным пародонтом [Rejčić A. et al., 2011]. Пародонтит как хроническая инфекция сопровождается повышением провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1,-6), что может приводить к изменениям в метаболизме липидов [Oz S.G. et al., 2007]. Цитокины ингибируют выработку липопротеинлипазы, которая вызывает нарушения липидного обмена, включая повышение уровня холестерина и ЛПНП в сыворотке, усиление окисления ЛПНП, цитотоксичного для эндотелиальных клеток [Fentoglu O., Bozkurt F.Y., 2008].

Действительно, в группах пациентов с ХГП и АГ с ИЗР, а также использующих МКП и ТП-ЧСП, на фоне сохранения в большинстве случаев ремиссии пародонтита существенно снизился уровень системного воспаления (по концентрации вч-СРБ) (Рисунок 22). В группе пациентов с МетП обострение пародонтита развивалось чаще, сопровождалось повышением системного воспалительного ответа, о чем судили по концентрации вч-СРБ.

Таким образом, использование МетП пациентами с ХГП и АГ ассоциировано с более частым обострением заболевания пародонта, повышением активности системного воспалительного ответа и нарастанием атерогенности крови по сравнению с использованием МКП и ТП-ЧСП.

При достижении ремиссии пародонтита у пациентов с ИЗР отмечено снижение выраженности депрессивных расстройств, уровня реактивной и личностной тревожности (Таблица 33). После лечения депрессивные расстройства

были определены у 12 (40%) пациентов с ИЗР, из них: у 11 (36,7%) пациентов определена легкая депрессия, у 1 (3,3%) – умеренная депрессия по шкале CES-D; значительно снизился суммарный уровень депрессии. После успешного лечения имел место умеренный уровень реактивной и личностной тревожности.

Таблица 33 - Характеристика эмоционального состояния пациентов с хроническим пародонтитом в сочетании с АГ через год использования зубных протезов

	Уровень депрессии (CES-D), баллы	Реактивная тревожность; баллы	Личностная тревожность, баллы
До лечения-пациенты с ХГП и АГ, n=120	18,58±6,00	44,77±11,60	46,57±12,54
Группа пациентов с ХГП и АГ, после лечения:			
с ИЗР, n=30	15,10±6,68* p<0,001	34,23±10,83* p<0,001	40,70±11,54* p=0,020
с МетП, n=32	20,22±6,70 p=0,45	41,78±10,24 p=0,077	44,22±10,19 p=0,114
с МКП, n=30	15,80±5,33* p=0,033	35,53±13,00* p<0,001	40,97±12,88* p=0,040
с ТП-ЧСП, n=28	16,50±7,76* p=0,031	34,95±10,50* p<0,001	41,00±11,81* p=0,010

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; \* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и АГ до лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

За период 12 месяцев использования зубных протезов у пациентов с МКП и ТП-ЧСП отмечено достоверное снижение уровня депрессии, меньшая выраженность реактивной и личностной тревожности по сравнению с показателями до лечения. У пациентов с МетП значимых отличий уровня депрессии, реактивной и личностной тревожности установлено не было.

ТИМ ОСА перед началом комплексного лечения в сравниваемых группах пациентов с ХГП и АГ не имела различий. Через 12 месяцев наблюдения ТИМ ОСА во всех группах пациентов с ХГП и АГ имела однотипную тенденцию к увеличению, однако достоверные различия с исходными значениями имели место только у пациентов с МетП (Рисунок 23).

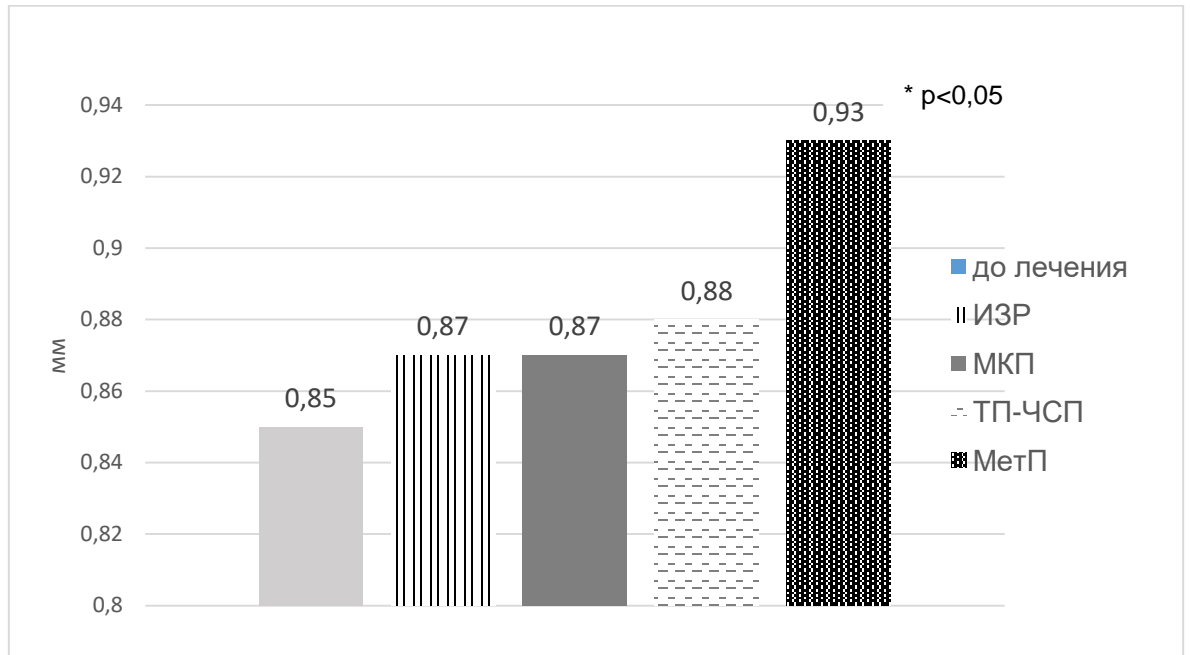


Рисунок 23 - Значения ТИМ ОСА у пациентов с ХГП и АГ через год после установки зубных протезов и у пациентов с ИЗР

Так, до начала комплексного лечения ТИМ ОСА составила у пациентов с ХГП и АГ  $0,85 \pm 0,18$  мм, к окончанию наблюдения в группе пациентов с ИЗР –  $0,87 \pm 0,15$  мм, с МКП –  $0,87 \pm 0,17$  мм, с ТП-ЧСП –  $0,88 \pm 0,17$  мм, а у пациентов с МетП –  $0,93 \pm 0,15$  мм ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением).

Оценку функции эндотелия выполняли через три месяца от начала лечения и через 12 месяцев после установки зубных протезов. Проводили сравнение в группах в зависимости от использованной тактики протезирования.

Через три месяца от начала лечения пародонтита, постоянной терапии антигипертензивными препаратами и статинами у пациентов отмечено улучшение функциональных свойств эндотелия (Таблица 34). Концентрации в крови ЭТ-1, молекул межклеточной адгезии и селектинов значимо снижались не только по сравнению с исходными значениями у пациентов до лечения, но с показателями группы сравнения пациентов с АГ без патологии пародонта.

Отмечено существенное улучшение показателей ЭЗВД плечевой артерии по сравнению со значениями до лечения и у пациентов группы сравнения с АГ.

Таблица 34 - Изменение параметров эндотелиальной функции у пациентов с пародонтитом на фоне АГ через три месяца лечения

Показатель	Пациенты с АГ, n=30	До лечения - пациенты с ХГП и АГ, n=120	После лечения- пациенты с ХГП и АГ, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и АГ, использующие		
				МетП, n=32	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=28
ЭТ-1; нг/мл	3,34±1,70	3,79±1,87	2,43±1,41 *#	2,38±1,91 *#	2,32±1,35 *#	2,47±0,95 *#
sICAM-1; нг/мл	329,20±82,65	356,80±90,08	279,90±83,66 *#	284,31±62,08 *#	278,00±57,68*#	275,00±80,94 *#
sVCAM-1; нг/мл	889,97±104,28	920,13±166,61	831,67±85,55*#	838,75±141,07*#	818,00±85,60 *#	825,00±111,87*#
sE-селектин;нг/мл	35,63±8,60	42,75±15,64	29,67±8,70 *#	30,31±12,18 *#	28,00±9,34 *#	32,32±8,66 *
sP-селектин;нг/мл	170,99±40,31	180,75±37,58	145,50±26,63 *#	151,40±23,22 *#	141,67±28,84 *#	143,39±27,82 *#
ЭЗВД; %	12,53±2,40	11,64±2,01	13,70±1,62 *#	13,56±1,70 *#	13,63±2,12 *#	13,43±1,66 *#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и АГ до лечения статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с АГ статистически значимы (p<0,05).

Таблица 35 - Изменение параметров эндотелиальной функции у пациентов с пародонтитом на фоне АГ через год использования зубных протезов

Показатель	Пациенты с АГ, n=30	До лечения - пациенты с ХГП и АГ, n=120	После лечения- пациенты с ХГП и АГ, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и АГ, использующие		
				МетП, n=32	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=28
ЭТ-1; нг/мл	3,34±1,70	3,79±1,87	2,20±1,13 *#	3,59±1,04 &	2,38±1,11 *#	2,30±0,83 *#
sICAM-1; нг/мл	329,20±82,65	356,80±90,08	260,67±60,51 *#	367,25±76,19 &	274,00±57,69 *#	282,14±69,08 *#
sVCAM-1; нг/мл	889,97±104,28	920,13±166,61	808,33 ±88,87 *#	953,75±116,86 &	824,33±75,69 *#	833,21±103,75*#
sE-селектин;нг/мл	35,63±8,60	42,75±15,64	28,33±8,02 *#	43,44±13,29 &#	29,97±8,07 *#	30,54±8,43 *#
sP-селектин;нг/мл	170,99±40,31	180,75±37,58	150,83±17,27 *#	187,34±49,54 &	155,50±26,70 *#	150,18±15,84*#
ЭЗВД; %	12,53±2,40	11,64±2,01	13,53±1,43 *#	11,44±2,12 &#	13,23±2,06 *#	13,54±1,60 *#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и АГ до лечения статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с АГ статистически значимы (p<0,05);

& - различия по сравнению со значениями у пациентов с ИЗР и АГ статистически значимы (p<0,05).

Полученные результаты закономерны, так как на фоне комплексной терапии заболевания пародонта, стабильного приема антигипертензивных средств и статинов, обладающих вазопротективными и противовоспалительными свойствами, улучшаются функции эндотелия [Бойцов С.А. и соавт., 2018].

Результаты оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с ХГП и АГ через год после комплексного лечения, включающего установку зубных протезов, представлены в Таблице 35. Так, к окончанию периода наблюдения у пациентов, использующих МКП и ТП-ЧСП, как и у пациентов с ИЗР, состояние вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия оставалось стабильным по отношению к результатам, достигнутым через три месяца от начала лечения.

Концентрации в крови ЭТ-1, молекул межклеточной адгезии, Е- и Р-селектина были ниже значений до лечения и у пациентов с АГ, составивших группу сравнения. Пациенты, использующие МКП и ТП-ЧСП, и с ИЗР имели существенно более высокие значения ЭЗВД плечевой артерии по сравнению с результатами до лечения и у пациентов с АГ.

Использование пациентами МетП было ассоциировано с негативными изменениями функциональной активности эндотелия. К окончанию периода наблюдения у пациентов этой группы выявлено достоверное повышение концентрации ЭТ-1, молекул адгезии, Е- и Р-селектина и снижение величины ЭЗВД плечевой артерии по сравнению с пациентами с ИЗР.

Таким образом, к окончанию исследования функциональное состояние эндотелия у пациентов с ХГП и АГ, использующих МКП и ТП-ЧСП, улучшалось и соответствовало таковому у пациентов с ИЗР. Использование МетП ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и нарушением вазоконстрикторных, адгезивных и вазодилатирующих свойств эндотелия.

В динамике использования различных зубных протезов выполнена оценка содержания в ротовой жидкости пациентов цитокинов (Таблица 36-37).

Через три месяца от начала лечения пародонтита наблюдали положительную динамику содержания изучаемых цитокинов в ротовой жидкости. Так, концентрация ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-18 в ротовой жидкости пациентов с ИЗР и

использующих МКП и ТП-ЧСП, соответствовала значениям у практически здоровых лиц. У пациентов с МетП уровни ИЛ-6 и ИЛ-18, не смотря на некоторую положительную динамику, были значимо повышены по сравнению с пациентами с ИЗР и здоровыми лицами, а уровни ИЛ-10 и ИЛ-12 соответствовали контрольным значениям.

Через год после протезирования мы установили, что обострение пародонтита на фоне использования МетП сопровождалось повышением концентрации в ротовой жидкости ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-10 и ИЛ-18.

У пациентов, использующих МКП и ТП-ЧСП, и лиц с ИЗР уровень изучаемых цитокинов в течении года оставался стабильным и соответствовал значениям у практически здоровых лиц. Следовательно, определение ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-18 и ИЛ-10 в ротовой жидкости позволяет ориентировочно оценить направленность течения воспалительного процесса в десны после зубного протезирования.

Результаты морфометрического анализа ТК десны клеток пародонта, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с пародонтитом и АГ в динамике комплексного лечения представлены в Таблице 38-39.

Нами установлено, что после пародонтологического лечения ремиссия пародонтита происходит на фоне позитивной динамики морфофункционального состояния десны. Через три месяца в сравниваемых группах пациентов количественная плотность ТК десны и экспрессия клеток, позитивных к мелатонину, достоверно изменялась по сравнению с исходными значениями и соответствовала показателям у практически здоровых лиц. Площадь экспрессии клеток, позитивных к эндотелину-1, уменьшалась на 29-34% по сравнению с исходными значениями, а клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, - увеличивалась на 21-26% от показателя до лечения, но значения не достигали контрольного уровня.

Таблица 36 - Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с пародонтитом на фоне АГ через три месяца лечения

Показатель	Практически здоровые лица, n =25	До лечения - пациенты с ХГП и АГ, n=120	После лечения- пациенты с ХГП и АГ, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и АГ, использующие		
				МетП, n=32	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=28
ИЛ-6; пг/мл	3,70±2,12	41,47±23,66	5,83±5,58#	20,16±10,81*#&	6,00±5,48#	4,82±4,00#
ИЛ-10; пг/мл	4,80±3,45	34,50±19,94	6,67±4,79#	7,34±7,07#	8,33±7,23#	11,14±6,15#
ИЛ-12; пг/мл	7,64±4,42	28,42±16,17	12,33±10,15#	11,40±7,95#	12,50±10,81#	10,50±7,09#
ИЛ-18; пг/мл	9,56±5,32	43,16±24,62	10,67±9,54#	24,22±13,33*#&	13,83±8,87#	11,43±7,18#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и АГ до лечения статистически значимы (p<0,05);

& - различия в сравнении со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы (p<0,05).

Таблица 37 - Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с пародонтитом на фоне АГ через год использования зубных протезов

Показатель	Практически здоровые лица, n =25	До лечения - пациенты с ХГП и АГ, n=120	После лечения- пациенты с ХГП и АГ, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и АГ, использующие		
				МетП, n=32	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=28
ИЛ-6; пг/мл	3,70±2,12	41,47±23,66	5,67±4,50#	36,72±20,58* &	6,67±5,47#	6,60±6,40#
ИЛ-10; пг/мл	4,80±3,45	34,50±19,94	8,00±6,74#	27,34±14,42*&	7,83±7,00#	9,11±8,82#
ИЛ-12; пг/мл	7,64±4,42	27,37±16,17	11,83±7,94#	22,53±17,19*&	12,67±10,33#	10,54±7,62#
ИЛ-18; пг/мл	9,56±5,32	39,42±22,60	8,33±7,70#	30,31±17,27*&	11,50±9,11#	10,71±9,80#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и АГ до лечения статистически значимы (p<0,05);

& - различия в сравнении со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы (p<0,05).

Таблица 38 - Изменение количественной плотности тучных клеток десны и площади экспрессии клеток пародонта, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с пародонтитом на фоне АГ через три месяца лечения

Показатель	Практически здоровые лица, n =25	До лечения - пациенты с ХГП и АГ, n=120	После лечения-пациенты с ХГП и АГ, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и АГ, использующие		
				МетП, n=32	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=28
Тучные клетки десны, среднее кол-во на 1 поле зрения	2,38±0,79	6,34±2,65*	3,10 ±1,63#	3,56±2,38#	3,47±2,36#	3,00±2,23#
Площадь экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток,%	3,56±1,98	6,99±3,51*	4,13 ±2,93#	4,47±3,03#	3,87±2,47#	4,25±3,00#
Площадь экспрессии ЭТ-1- иммунопозитивных клеток,%	2,92±2,00	6,86±2,59*	4,43 ±1,61*#	4,88±1,81*#	4,73±2,27*#	4,57±1,77*#
Площадь экспрессии e-NO-синтаза-иммунопозитивных клеток,%	7,92±1,95	5,34±2,27*	6,63 ±1,56*#	5,53±2,70*&	6,53±2,08*#	6,39±1,95*#
Площадь экспрессии CD 34 <sup>+</sup> -иммунопозитивных клеток,%	8,98±2,62	5,75±2,04*	7,27 ±1,96*#	6,78±2,34*&	7,17±1,86*#	6,99±2,19*#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и АГ до лечения статистически значимы (p<0,05);

& - различия в сравнении со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы (p<0,05).

Таблица 39 - Изменение количественной плотности тучных клеток десны и площади экспрессии клеток пародонта, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с пародонтитом на фоне АГ через год использования зубных протезов

Показатель	Практически здоровые лица, n=25	До лечения - пациенты с ХГП и АГ, n=120	После лечения-пациенты с ХГП и АГ, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и АГ, использующие		
				МетП, n=32	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=28
Тучные клетки десны, среднее кол-во на 1 поле зрения	2,38±0,79	6,34±2,65*	3,37 ±2,11#	4,65±2,47*&	3,27±2,43#	3,11±2,27#
Площадь экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток,%	3,56±1,98	6,99±3,51*	4,23 ±2,96#	5,53±2,60*&	4,13±2,62#	3,96±2,90#
Площадь экспрессии ЭТ-1- иммунопозитивных клеток,%	2,92±2,00	6,86±2,59*	4,27 ±1,95*#	5,75±2,17*&	4,00±1,93*#	4,36±2,15*#
Площадь экспрессии e-NO-синтаза-иммунопозитивных клеток,%	7,92±1,95	5,34±2,27*	6,83 ±1,88*#	5,31±2,60*	6,60±2,09*#	6,54±2,43*#
Площадь экспрессии CD 34 <sup>+</sup> -иммунопозитивных клеток,%	8,98±2,62	5,75±2,04*	7,13 ±2,47*#	5,56±2,40*	6,93±2,18*#	6,64±1,95*#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и АГ до лечения статистически значимы (p<0,05);

& - различия в сравнении со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы (p<0,05).

У пациентов с МетП количественная плотность ТК и экспрессия клеток, позитивных к мелатонину, соответствовала показателям у практически здоровых лиц; экспрессия эндотелин-1-позитивных клеток снижалась, также как и у пациентов с ИЗР. В то же время экспрессия клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, оставалась существенно ниже контрольных значений.

Через год использования МКП и зубных протезов из термопластов, как и при ИЗР, у подавляющего большинства пациентов имела место ремиссия пародонтита, которой соответствовала нормальная морфофункциональная характеристика в десне тучных клеток и клеток, позитивных к мелатонину. Экспрессия клеток десны, позитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, оставалась лучше, чем результаты до лечения, хотя контрольных показателей не достигала.

Использование пациентами с ХГП и АГ МетП у 31,2% сопровождается обострением пародонтита на фоне гиперплазии ТК и клеток десны, позитивных к мелатонину и ЭТ-1, ассоциировано с значимым уменьшением экспрессии клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>.

С помощью метода множественной логистической регрессии выполнен анализ 13 клинических, иммунологических и морфологических факторов в оценке риска обострения пародонтита в течение года. Результаты анализировались на момент клинической ремиссии заболевания через 3 месяца от начала лечения. Наиболее значимыми предикторами обострения пародонтита в течение года оказались:

- площадь экспрессии клеток десны, позитивных к ЭТ-1 (%) (Статистика Вальда=10,483,  $\beta$ =8,936,  $p=0,001$ );
- площадь экспрессии клеток десны, позитивных к CD34<sup>+</sup> (%) (Статистика Вальда=10,483,  $\beta$ = - 4,758,  $p=0,001$ );
- содержание ИЛ-6 в ротовой жидкости (пг/мл) (Статистика Вальда=7,605,  $\beta$ =2,372,  $p =0,006$ ).

Логистическая регрессионная функция для оценки вероятности обострения пародонтита у пациентов с АГ в течение года выглядит следующим образом:

$$Y(x) = -86,643 + 8,936x_1 - 4,758x_2 + 2,372x_3$$

где  $Y$  - целевая функция,  $x$  – определяемые факторы

если  $Y \geq 1$ , то можно предполагать у пациента в течение года обострение ХГП,

если  $Y < 1$ , то можно предполагать у пациента ремиссию ХГП.

Для предложенной модели R-квадрат Кокса и Снелла составил 0,558, R-квадрат Нэйджелкерка – 0,893. При проверке модель верно отнесла пациентов к той или иной группе в 85,8% случаев.

Таким образом, использование металлокерамических зубных протезов или протезов из термопластов является предпочтительным вариантом протезирования дефектов зубных рядов у пациентов с ХГП и АГ. После пародонтологического лечения использование МКП или ТП-ЧСП из термопластов сопровождается в течении года стойкой ремиссией пародонтита у 90-92,9% пациентов. Ремиссия достигается на фоне сохранения удовлетворительных показателей гигиены, минимальной колонизации пародонтопатогенными микроорганизмами, восстановления цитокинового и нейромедиаторного баланса ротовой полости.

Рациональная антигипертензивная и вазопротективная терапия пациентов с АГ, имеющих МКП или ТП-ЧСП, как и у лиц с ИЗР в течение года ассоциирована с улучшением показателей липидного обмена, функциональных свойств эндотелия, низким уровнем системного воспаления и стабилизацией толщины комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии по сравнению с пациентами с металлическими штамповано-паяными зубными протезами.

Использование металлических зубных протезов пациентами с пародонтитом и АГ сопровождается лишь кратковременным улучшением клинического состояния пародонта после пародонтологического лечения. На доклиническом уровне непосредственно через 1-2 недели после установки зубного протеза регистрируется повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости и уменьшение экспрессии в десне вазопротективных факторов, как эндотелиальная синтаза оксида азота и CD34<sup>+</sup>-позитивные клетки. Это характеризует негативное действие металлических штамповано-паяных зубных протезов на пародонт с

последующей инициацией обострения в нем воспалительно-деструктивного процесса.

Через год использования МетП у 31,2% пациентов регистрируется обострение пародонтита, чему способствуют неудовлетворительная гигиена, колонизация пародонтопатогенными микроорганизмами, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и местный нейроэндокринный дисбаланс. Использование МетП и обострение пародонтита у пациентов с АГ сопряжено с повышением системного воспалительного ответа, усугублением дислипидемии, эндотелиальной дисфункции и увеличением ТИМ ОСА.

Планирование ортопедического лечения дефектов зубных рядов у пациентов с АГ и ХГП необходимо проводить при обязательной консультации терапевта или кардиолога для оценки структурно-функционального состояния органов-мишеней и выбора оптимального варианта протезирования. В алгоритм наблюдения пациентов с АГ после зубного протезирования важно включать как клинико-инструментальный мониторинг состояния пародонта, так и ряд общеклинических параметров, как уровень С-реактивного белка, липидограмму и оценку сосудистой стенки. Оценка экспрессии ЭТ-1 позитивных клеток десны и концентрации ИЛ-6 в ротовой жидкости имеют важное значение в оценке риска обострения ХГП, что необходимо учитывать при выборе материала для протезирования зубов.

**ГЛАВА 6. ОБОСНОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТАКТИКИ  
ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ  
ПАРОДОНТИТОМ И СТАБИЛЬНОЙ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**6.1. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: клиничко-морфологические параллели**

Обследованы 120 пациентов с ХГП и ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК), 55 пациентов с ХГП без соматической патологии, 30 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК и интактным пародонтом.

Таблица 40 - Клиническая характеристика пациентов с пародонтитом на фоне стИБС и без фоновой соматической патологии

Признак или симптом	Группа пациентов	
	с ХГП, без фоновой патологии, n=55 (%)	с ХГП, на фоне стИБС, n=120 (%)
Кровоточивость десен:		
- возникает при чистке зубов	53 (96,4)	120 (100,0)
- возникает при приеме пищи	36 (65,5)	102 (85,0)
- возникает самопроизвольно	11 (20,0)	46 (39,2)
Определена отечность:		
- в области папиллярной десны	52 (94,5)	120 (100,0)
- в области маргинальной десны	26 (47,3)	85 (70,8)
- в области альвеолярной десны	5 (9,1)	46 (39,2)
Глубина пародонтальных карманов:		
- 2-4 мм	32 (58,2)	33 (27,5)
- 4-6 мм	30 (54,5)	66 (55,0)
- более 6 мм	2 (3,6)	21 (17,5)
Подвижность зубов:		
- I степени	8 (14,5)	24 (20,0)
- II степени	0	5 (4,2)

Среди пациентов со стабильной стенокардией у 33 (27,5%) выявлен ХГП легкой степени, у 66 (55%) - средней степени тяжести, у 21 (17,5%) - тяжелый пародонтит (Таблица 40).

У пациентов с ХГП на фоне стИБС были выявлены над- и поддесневые на зубные отложения, неудовлетворительные показатели гигиены ротовой полости. В этой группе тяжесть деструктивных изменений в пародонте (значимое повышение ПИ и глубина пародонтальных карманов) была более выраженной сравнению с больными ХГП без фоновой соматической патологии (Таблица 41, Рисунок 24-25).

Таблица 41 - Индексная оценка тканей пародонта у пациентов с пародонтитом на фоне стИБС и без фоновой соматической патологии

Показатель	Группа пациентов	
	с ХГП легкой степени; без фоновой патологии и в сочетании со стИБС; n=25/33	с ХГП средней и тяжелой степени; без фоновой патологии и в сочетании со стИБС; n= 30/87
Индекс гигиены (ОHI-S)	$2,23 \pm 0,28$ $2,44 \pm 0,27^*$	$2,27 \pm 0,26$ $2,61 \pm 0,22^*$
Степень кровоточивости десны по Муллеману-Коуэллу	$2,11 \pm 0,39$ $2,23 \pm 0,57$	$2,34 \pm 0,35$ $2,50 \pm 0,44$
Рецессия десны; мм	$1,78 \pm 0,97$ $2,57 \pm 0,80$	$4,13 \pm 0,88$ $5,64 \pm 0,85$
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА);%	$39,52 \pm 5,87$ $40,88 \pm 6,32$	$50,57 \pm 7,40$ $57,70 \pm 8,22$
Пародонтальный индекс (ПИ)	$2,42 \pm 0,52$ $2,88 \pm 0,72$	$4,78 \pm 0,88$ $5,74 \pm 1,01^*$
Пародонтальные карманы; мм	$2,55 \pm 0,50$ $2,67 \pm 0,62$	$4,73 \pm 0,69$ $6,22 \pm 1,13^*$

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; в числителе представлены показатели у больных ХГП без фоновой патологии, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании со стИБС;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП без фоновой патологии статистически значимы ( $p < 0,05$ )

По данным рентгенологического исследования, у пациентов с ХГП и стИБС поражение пародонта носило генерализованный характер; при средне-тяжелом и тяжелом пародонтите наблюдали неровность контуров межальвеолярных



Рисунок 24 - Пациентка Н., 62 лет . Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК.  
 Определяются над- и поддесневые отложения, гиперемия и отечность десен

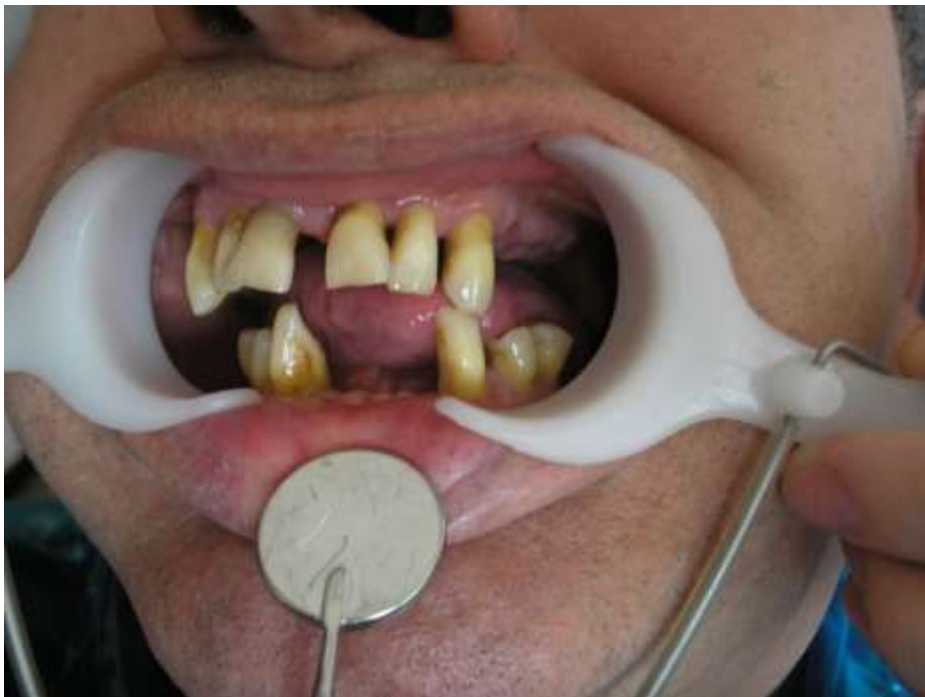


Рисунок 25 - Пациент С., 58 лет . Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК.  
 Диффузные воспалительные изменения десен, гиперемия слизистой оболочки десны, оголение шеек зубов



Рисунок 26 - Ортопантограмма б-го С., 58 лет.  
ХГП средней степени тяжести. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК



Рисунок 27 - Ортопантограмма б-го В., 60 лет.  
ХГП тяжелой степени. ИБС. Стенокардия напряжения III ФК

перегородок, участки остеопороза кортикальных пластинок, вертикальный тип резорбции костной межзубных перегородок корня, периапикальные очаги разрежения костной ткани (Рисунок 26-27).

90 пациентов с ХГП и стИБС имели дефекты зубных рядов, из них: 32 человек - I-II классов по Кеннеди, 29 - III класса по Кеннеди, 6 - IV класса по Кеннеди, 23 человек - сочетание III и IV классов по Кеннеди.

Результаты ПЦР-скрининга на пародонтопатогены приведены в Таблице 42.

Таблица 42 - Частота выявления пародонтопатогенных видов бактерий в пародонтальных карманах и/или зубной бляшке пациентов с пародонтитом на фоне стИБС и без фоновой соматической патологии

Микроорганизмы	Группа пациентов		$\chi^2$	p
	с ХГП, без фоновой патологии, n=55 (%)	с ХГП, на фоне стИБС, n=120 (%)		
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	15 (27,3)	55 (45,8)*	5,41	0,020
<i>P.gingivalis</i>	28 (50,9)	87 (72,5)*	8,46	0,004
<i>T. forsythia</i>	36 (65,6)	103 (85,8)*	10,96	0,001
<i>P.intermedia</i>	25 (45,5)	82 (68,3)*	8,31	0,005
<i>T.denticola</i>	29 (52,7)	87 (72,5)*	11,97	0,001
Не выявлено	5 (9,1)	5 (9,1)	-	-
Число выявленных пародонтопатогенов в ассоциациях				
- один	1 (1,8)	3 (2,5)	0,78	0,627
- два	26 (47,3)	13 (10,8)*	28,92	<0,001
- три	15 (27,3)	45 (37,5)	1,75	0,124
- четыре	6 (10,9)	36 (30)*	7,54	0,006
- пять	2 (3,6)	19 (15,8)*	5,31	0,023

Примечание: \* - различия показателей у пациентов с ХГП и стИБС и пациентов с ХГП без фоновой патологии статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Установлено, что в группе пациентов с ХГП на фоне стИБС значимо чаще, чем у пациентов без фоновой соматической патологии в содержимом пародонтальных карманов определяли ДНК всех изучаемых пародонтопатогенных

микроорганизмов. Наиболее часто регистрировали *T. forsythia* (85,8%), *T.denticola* и *P.gingivalis* (72,5%), несколько реже - *A.actinomycetemcomitans* (45,8%). у 9,1% пациентов с ХГП на фоне стИБС в пародонтальных карманах ДНК пародонтопатогенов определены не были. У пациентов с ХГП и стИБС пародонтопатогены преимущественно создавали ассоциации: трех-, четырех или пятикомпонентные (37,5%, 30%, 15,8% соответственно).

При средне-тяжелом и тяжелом течении ХГП на фоне стИБС по сравнению с ХГП легкой степени частота выявления *A.actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* и *T. forsythia* была значимо выше (Таблица 43). Как правило, эти возбудители образовывали двух-или трехкомпонентную ассоциацию, что может рассматриваться как фактор, определяющий более тяжелое течение пародонтита.

Таблица 43 - Частота выявления пародонтопатогенных видов бактерий в пародонтальных карманах и/или зубной бляшке пациентов с ХГП и стИБС в зависимости от тяжести заболевания

Микроорганизмы	Группа пациентов		$\chi^2$	p
	с ХГП легкой степени тяжести n=33 (%)	с ХГП средней и тяжелой степени тяжести, n=87 (%)		
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	10 (30,0)	45 (51,7)*	4,42	0,035
<i>P.gingivalis</i>	17 (51,5)	70 (80,5)*	10,05	0,002
<i>T. forsythia</i>	23 (69,7)	80 (91,9)*	8,36	0,004
<i>P.intermedia</i>	22 (66,7)	60 (69,0)	0,58	0,809
<i>T.denticola</i>	23 (69,7)	64 (73,6)	0,18	0,672

Примечание: \* - различия показателей пациентов с ХГП средней и тяжелой степени тяжести и пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы (p<0,05)

Среди пациентов с ИБС у 102 (85%) диагностирована стенокардия напряжения II ФК, у 18 (15%) – III ФК; у 96,7% пациентов имела место АГ. Из данных, представленных в Таблице 44, следует, что и пациенты с ХГП и стИБС и больные стИБС без патологии пародонта были сопоставимы по возрасту, полу, весу и уровню АД, демонстрировали сравнимую частоту курения, ожирения.

Таблица 44 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов со стИБС в сочетании с пародонтитом

Показатель	Практически здоровые лица, n=25	Группа пациентов со		$\chi^2$ / значимость (p)
		стИБС, n=30	стИБС и ХГП, n=120	
Возраст, лет; M $\pm$ SD	50,08 $\pm$ 4,74	58,27 $\pm$ 5,58	58,02 $\pm$ 5,76	p <sub>1</sub> =0,251 p <sub>2</sub> =0,810
Мужской пол; n (%)	16 (64,0)	20 (66,7)	81 (67,5)	$\chi^2=0,11$ ; p <sub>1</sub> =0,816 $\chi^2=1,24$ ; p <sub>2</sub> =0,288
Офисное систолическое АД, мм рт.ст.; M $\pm$ SD	122,6 $\pm$ 6,47	148,70 $\pm$ 12,53*	145,23 $\pm$ 11,36*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,240
Офисное диастолическое АД, мм рт.ст.; M $\pm$ SD	79,27 $\pm$ 6,81	91,70 $\pm$ 9,87*	92,42 $\pm$ 11,95*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,603
Наличие АГ, n (%)	0	28 (93,3)	116 (96,7)	$\chi^2=0,69$ ; p <sub>2</sub> =0,345
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me [25%;75%]	23 [22,4; 24,5]	29 [26,8;30,5]*	29 [26,7;31]*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,939
ИМТ>30кг/м <sup>2</sup> ; n (%)	2 (8,0)	8 (26,7)*	35 (29,2)*	$\chi^2=4,88$ ; p <sub>1</sub> =0,027 $\chi^2=0,41$ ; p <sub>2</sub> =0,524
ОТ, см; Me [25%;75%];	77 [72;83]	88,5[86,3;98]*	89 [86;100]*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,737
Частота курения; n (%)	2 (8,0)	12 (40,0)*	47 (39,2)*	$\chi^2=8,98$ ; p <sub>1</sub> =0,003 $\chi^2=0,01$ ; p <sub>2</sub> =0,933
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	7 (28,0)	11 (36,7)	45 (37,5)	$\chi^2=0,81$ ; p <sub>1</sub> =0,368 $\chi^2=0,01$ ; p <sub>2</sub> =0,933
ОХС, ммоль/л; M $\pm$ SD	4,62 $\pm$ 0,45	5,65 $\pm$ 0,74*	5,98 $\pm$ 0,71*	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> =0,032
ХС-ЛПНП, ммоль/л; M $\pm$ SD	2,16 $\pm$ 0,39	3,68 $\pm$ 0,71*	4,14 $\pm$ 0,91*	p <sub>1</sub> =0,004 p <sub>2</sub> =0,008
ХС-ЛПВП, ммоль/л; M $\pm$ SD	1,65 $\pm$ 0,22	1,28 $\pm$ 0,24*	1,17 $\pm$ 0,21*	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,028
Триглицериды, ммоль/л; M $\pm$ SD	1,18 $\pm$ 0,17	1,46 $\pm$ 0,31*	1,60 $\pm$ 0,35*	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,60
вч-СРБ, мг/л; M $\pm$ SD	1,32 $\pm$ 0,41	4,88 $\pm$ 1,57*	7,58 $\pm$ 4,52*	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,028

Примечание: данные представлены в виде M $\pm$ SD и Me (25%;75%);

p<sub>1</sub> – значимость различий в группе пациентов с ХГП и фоновой стИБС и практически здоровых лиц; p<sub>2</sub>- значимость различий в группе пациентов с ХГП и фоновой стИБС и пациентов со стИБС без патологии пародонта;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05).

Пациенты с ХГП и фоновой стИБС по сравнению с больными стИБС без патологии пародонта характеризовались существенными нарушениями липидного обмена: повышением ОХС, ХС ЛПНП, снижением ЛПВП и активностью системного воспаления по уровню вч-СРБ ( $p < 0,05$ ).

Регулярную антигипертензивную терапию получали 27 (22,5%) пациентов с ХГП и стИБС и 8 (26,7%) пациентов со стИБС группы сравнения, остальные пациенты применяли антигипертензивные препараты ситуационно. Постоянно принимали липидснижающие препараты 4 (13,3%) пациентов со стИБС и 10 (8,3%) пациентов с ХГП и стИБС

Таблица 45 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХГП и стИБС в зависимости от тяжести пародонтита

Показатель	Группа пациентов с			p
	стИБС, n=30	ХГП легкой степени и стИБС, n=33	ХГП средней и тяжелой степени и стИБС, n= 87	
Возраст, лет	58,27±5,58	57,70±5,98	58,14±5,71	p <sub>1</sub> =0,869 p <sub>2</sub> =0,633
Офисное систолическое АД, мм рт.ст.	148,70±12,53	149,91±10,97	146,10±11,44	p <sub>1</sub> =0,124 p <sub>2</sub> =0,295
ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> ; n (%)	8 (26,7)	6 (18,2)	29 (33,3)	$\chi^2=0,655$ ; p <sub>1</sub> =0,418 $\chi^2=2,69$ ; p <sub>2</sub> =0,103
Частота курения; n (%)	12 (40,0)	8 (24,2)	39 (44,8)*	$\chi^2=1,801$ ; p <sub>1</sub> =0,180 $\chi^2=4,29$ ; p <sub>2</sub> =0,036
ОХС, ммоль/л	5,65±0,74	5,58±0,65	6,14±0,67*	p <sub>1</sub> =0,599 p <sub>2</sub> <0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,68±0,71	3,22±0,57#	4,50±0,75*	p <sub>1</sub> =0,011 p <sub>2</sub> <0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,24	1,30±0,21	1,12±0,19*	p <sub>1</sub> =0,690 p <sub>2</sub> <0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,46±0,31	1,62±0,35	1,59±0,30	p <sub>1</sub> =0,076 p <sub>2</sub> =0,651
вч-СРБ, мг/л	4,88±1,57	4,48±1,54	8,76±4,72*	p <sub>1</sub> =0,217 p <sub>2</sub> <0,001

Примечание: данные представлены в виде M±SD; # - различия по сравнению со значениями у пациентов со стИБС статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \*- различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени и стИБС статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В Таблице 45 представлены клинические данные пациентов со стИБС в зависимости от тяжести пародонтита. Из представленных данных следует, что

курение и дислипидемия (повышение ОХС, ЛПНП, снижение ЛПВП) чаще ассоциированы со средне-тяжелым и тяжелым течением пародонтита. Можно предположить, что отказ от курения и своевременная коррекция дислипидемии могут способствовать не только снижению риска сердечно-сосудистых событий, но и профилактике тяжелых деструктивных изменений пародонта.

Результаты оценки эмоционального состояния пациентов с ХГП в сочетании со стИБС по сравнению с изолированным пародонтитом или со стИБС представлены в Таблице 46.

Таблица 46 - Характеристика психоэмоционального состояния пациентов с хроническим пародонтитом в сочетании со стИБС

Показатель	Пациенты с		
	ХГП, n=55	стИБС, n=30	ХГП в сочетании со стИБС, n=120
Уровень депрессии (CES-D), баллы	19,40±5,36	19,83±5,90	20,29±5,67
Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина			
Реактивная тревожность; баллы	44,84±10,87	37,23±9,32	48,82±14,50*
Уровень тревоги:			
- низкая степень	6 (11,9)	6 (20,0)	20 (16,7)
- умеренная степень	21 (38,2)	17 (56,7)	47 (39,2)
- высокая степень	28 (50,9)	7 (23,3)	53 (44,1)*
Личностная тревожность, баллы	33,20±9,83	47,67±13,05	46,50±11,84 <sup>#</sup>
Уровень тревоги:			
- низкая степень	16 (29,1)	3 (10,0)	20 (16,7)
- умеренная степень	30 (54,5)	13 (43,3)	42 (35,0)
- высокая степень	9 (16,4)	14 (46,7)	58 (48,3) <sup>#</sup>

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов со стИБС статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП статистически значимы (p<0,05).

По нашим данным у 55 (45,8%) пациентов с сочетанным течением ХГП и стИБС имели место признаки депрессии, из них у 33 (27,5%) пациентов сумма баллов при тестировании соответствовала легкой депрессии, у 22 (18,3%) пациентов - умеренному депрессивному расстройству.

Уровень и реактивной и личностной тревожности в группе пациентов с сочетанной патологией ХГП и стИБС был высоким, у 44,1% и 48,3% пациентов соответственно сумма превышала 45 баллов.

Пациенты со стИБС и ХГП средней и тяжелой степени по сравнению с пациентами с ХГП легкой степени демонстрировали более высокий уровень депрессии ( $p=0,024$ ) и реактивной тревожности ( $p=0,047$ ), тогда как уровень личностной тревожности был сравним ( $p=0,237$ ) (Рисунок 28). Сумма баллов по шкале CES-D у пациентов с ХГП и стИБС коррелировала с концентрацией вч-СРБ в крови ( $r=0,550$ ,  $p<001$ ).

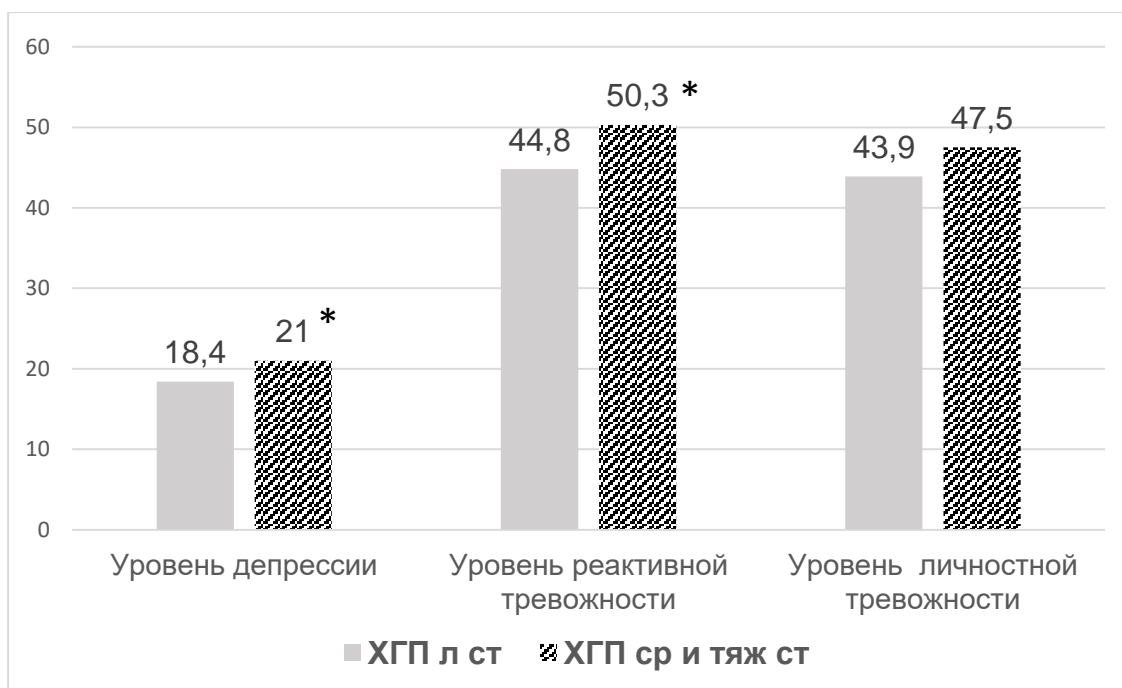


Рисунок 28 - Уровень депрессии (по шкале CES-D) и уровень тревожности у пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести в сочетании со стИБС (\* - различия в сравниваемых группах статистически значимы;  $p<0,05$ )

Значения ультразвуковых структурных показателей сердца и оценка толщины комплекса «интима-медиа» пациентов со стИБС в сочетании с ХГП и без патологии пародонта представлены в Таблице 47.

Таблица 47 - Показатели эхокардиографии и толщина комплекса «интима-медиа» у пациентов со стИБС в сочетании с пародонтитом

Показатель	Контрольная группа, n=25	Группа пациентов со	
		стИБС, n=30	стИБС и ХГП, n=120
ТИМ ОСА среднее; мм	0,66±0,10	0,84±0,27*	0,90±0,20* #
КДРЛЖ; см	4,75 [4,65; 5,00]	5,20 [5,00; 5,36]*	5,22 [5,00; 5,50]*
КСРЛЖ; см	3,08 [2,90; 3,30]	3,35 [3,20; 3,58]*	3,38 [3,14; 3,60]*
ТМЖП; см	0,78 [0,70; 0,90]	1,00 [0,92; 1,2]*	1,02 [0,9; 1,2]*
ТЗСЛЖ; см	0,80 [0,75; 0,90]	1,00 [0,92; 1,2]*	1,02 [0,9; 1,2]*
Правое предсердие; см	3,3 [3,00; 3,50]	3,8 [3,50; 4,15]*	3,85 [3,70; 4,20]*
Левое предсердие; см	3,4 [3,00; 3,50]	3,8 [3,50; 4,15]*	3,9 [3,70; 4,20]*
ИММЛЖ; г/м <sup>2</sup>	79,80 [70,00; 85,00]	132,5 [96,25; 145,00]*	135,0 [110,0; 145,00]*
СДЛА, мм рт. ст.	24 [21; 27]	28 [24; 30]	29 [25; 30]
ФВЛЖ; %	66,0 [64,0; 72,0]	65 [60; 65,75]	64,5 [58,0; 67,2]
Е/А; у.е.	1,30±0,18	1,05±0,25*	0,90±0,19* #
ДТ; мс	166 [150; 176]	183 [152; 195]*	195 [175; 215]* #
IVRT; мс	75 [65; 80]	90 [80; 100]*	97,5 [88; 110]* #

Примечание: данные представлены в виде Me [25%;75%] и M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов со стИБС без патологии пародонта статистически значимы (p<0,05).

Как видно из данных, представленных в Таблице 47, у пациентов со стИБС и ХГП зарегистрировано значимое увеличение ТИМ ОСА по сравнению с пациентами со стИБС без патологии пародонта и лицами группы контроля.

При дуплексном исследовании сонных артерий у 38 (31,4%) пациентов со стИБС и ХГП и у 5 (16,7%) пациентов со стИБС без заболевания пародонта ( $\chi^2=2,64$ ,  $p=0,104$ ) выявлены атеросклеротические бляшки.

Результаты ультразвукового исследования структурных показателей сердца свидетельствуют о наличии у пациентов со стИБС нарушений диастолической функции левого желудочка. Отношение E/A у всех пациентов было ниже контрольных значений, более значимо у пациентов с сочетанной патологией. Удлинение времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения (ДТ) и времени изоволюметрического расслабления (IVRT) указывали на изменения в процессах активной релаксации ЛЖ, более существенные у пациентов со стИБС и ХГП.

В Таблице 48 приведены результаты оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с ХГП и стИБС. У пациентов со стИБС и ХГП легкой степени тяжести показатели, характеризующие адгезивную и вазоконстрикторную функции эндотелия, соответствовали значениям в группе сравнения пациентов со стИБС без патологии пародонта. Уровень ЭЗВД у пациентов со стИБС и ХГП легкой степени также существенно не отличался от величин, характерных для изолированного течения стИБС.

У пациентов со стИБС и средне-тяжелым и тяжелым ХГП установлены нарушения адгезивных свойств эндотелия, характеризующиеся повышением уровней E-селектина, P-селектина и молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) по сравнению с больными стИБС без патологии пародонта и стИБС и ХГП легкой степени ( $p<0,05$ ). Содержание вазоконстриктора, ЭТ-1, при стИБС в сочетании со средне-тяжелым и тяжелым ХГП было существенно повышено по сравнению с больными стИБС без патологии пародонта и стИБС и ХГП легкой степени.

Показатель ЭЗВД плечевой артерии при стИБС в сочетании с средне-тяжелым и тяжелым ХГП был снижен и значимо отличался от значений, характерных для изолированного течения стИБС и стИБС в сочетании с ХГП легкой степени.

Таблица 48 - Показатели эндотелиальной функции у пациентов с пародонтитом на фоне стИБС и без фоновой соматической патологии

Показатель	Контрольная группа, n =25	Группа пациентов с		
		стИБС, n=30	ХГП легкой степени, без фоновой патологии и в сочетании со стИБС, n=25/33	ХГП средней и тяжелой степени, без фоновой патологии и в сочетании со стИБС, n= 30/87
ЭТ-1; нг/мл	1,58±1,42	4,67±2,20*	<u>1,69±1,10</u> 4,52±1,56* <sup>&amp;</sup>	<u>1,94±1,59</u> 5,79±1,94** <sup>&amp;#</sup>
sICAM-1; нг/мл	238,52±111,92	417,03±96,63*	<u>253,04±94,06</u> 429,64±90,77* <sup>&amp;</sup>	<u>284,00±106,16</u> 489,68±98,14** <sup>&amp;#</sup>
sVCAM-1; нг/мл	768,76±107,52	954,57±126,04*	<u>782,08±187,29</u> 932,21±137,35* <sup>&amp;</sup>	<u>812,10±175,36</u> 1012,52±184,58** <sup>&amp;#</sup>
sE-селектин; нг/мл	20,72±7,17	42,83±14,23*	<u>24,88±11,63</u> 38,67±10,18* <sup>&amp;</sup>	<u>30,50±12,46*</u> 57,29±21,07** <sup>&amp;#</sup>
sP-селектин; нг/мл	129,80±54,28	193,66±39,03*	<u>144,80±38,66</u> 186,06±31,67* <sup>&amp;</sup>	<u>175,67±35,83*</u> 211,37±51,69** <sup>&amp;#</sup>
ЭЗВД;%	15,40±6,58	9,60±2,06*	<u>14,50±2,28</u> 9,48±1,97* <sup>&amp;</sup>	<u>13,07±2,26*</u> 8,63±1,81** <sup>&amp;#</sup>

Примечание: данные представлены в виде M±SD; в числителе расположены показатели у больных ХГП без фоновой патологии, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании со стИБС; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); \*\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц и пациентов со стИБС без патологии пародонта статистически значимы (p<0,05); & - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП без стИБС статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы (p<0,05).

Таким образом, сочетанное течение средне-тяжелого или тяжелого ХГП со стИБС характеризуется гиперпродукцией селектинов и молекул межклеточной адгезии, ингибированием ЭЗВД и повышением экспрессии ЭТ-1.

Результаты корреляционного анализа между критериями тяжести пародонтита, факторами сердечно-сосудистого риска с одной стороны и с концентрацией маркеров эндотелиальной дисфункции, с другой стороны, у пациентов с ХГП и стИБС представлены в Таблице 49.

Таблица 49 - Коэффициенты корреляции между критериями воспаления пародонта, факторами сердечно-сосудистого риска с маркерами дисфункции эндотелия у пациентов с ХГП и стИБС

Показатель	Коэффициент корреляции с уровнем маркера в крови (r)				
	ICAM-1	VCAM-1	Е-селектин	Р-селектин	ЭТ-1
Частота курения	N	0,48*	0,47*	0,48*	N
ХС-ЛПНП	N	N	0,50*	0,45*	N
ТГ	0,45*	N	N	N	0,45*
ХС-ЛПВП	- 0,49*	-0,57*	N	N	N
вч-СРБ	0,59*	0,62*	0,51*	0,47*	0,64*
Пародонтальный индекс (Russel)	N	0,44*	0,48*	0,53*	0,55*
P.gingivalis	0,39*	0,55*	N	N	0,45*
T. forsythia	0,36*	0,50*	N	N	0,59*

Примечание: – r - коэффициент корреляции Спирмена, N – статистически незначимая корреляция, \* - статистически значимая корреляция (p<0,001).

Нами определено, что значение пародонтального индекса у пациентов с ХГП и стИБС коррелирует с нарастанием концентрации в крови молекул межклеточной адгезии (VCAM-1), селектинов и ЭТ-1. Нарастание содержания вч-СРБ в крови пациентов с ХГП и стИБС также соответствовало повышению уровня молекул адгезии, селектинов и вазоконстрикторного фактора ЭТ-1.

Представляет интерес тот факт, что обнаружение в содержимом пародонтальных карманов и/или зубной бляшке ДНК таких пародонтопатогенов как *P.gingivalis* и *T. forsythia* у пациентов с ХГП на фоне стИБС имело статистически значимую связь с нарушением адгезивных свойств эндотелия (по уровню молекул адгезии) и повышением содержания в крови ЭТ-1.

Показатель ЭЗВД плечевой артерии пациентов с ХГП и стИБС снижался соответственно нарастанию активности как местных деструктивных процессов в пародонте по индексу ПИ ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,001$ , Спирмен), так и системного воспаления по содержанию вч-СРБ в крови ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,001$ , Спирмен).

Таким образом, активность пародонтита и колонизация пародонта *P.gingivalis* и *T.forsythia* сопряжены с нарушением вазодилатирующей, вазоконстрикторной функций и увеличением адгезивности эндотелия у больных стИБС.

В Таблице 50 представлены результаты анализа содержания в ротовой жидкости интерлейкинов у пациентов с ХГП и стИБС. При пародонтите легкой степени и стИБС содержание ИЛ-6,-12,-18 и ИЛ-10 в ротовой жидкости не различалось с показателями у пациентов с ХГП без фоновой патологии.

Для пациентов с ХГП средней и тяжелой степени на фоне стИБС было характерным значимое повышение концентрации в ротовой жидкости всех изучаемых цитокинов по сравнению с показателями у пациентов с ХГП легкой степени на фоне стИБС и у пациентов с ХГП средней степени тяжести без фоновой патологии. Существенное повышение концентрации цитокинов в ротовой жидкости пациентов с ХГП на фоне стИБС связано, в первую очередь, с включением в исследование пациентов как со средне-тяжелым, так и тяжелым пародонтитом (17,5%), а группа сравнения представлена пациентами со средне-тяжелым пародонтитом.

При проведении анализа содержания цитокинов в ротовой жидкости соответственно тяжести пародонтита (Рисунок 29) установлено значимое повышение у пациентов со стредне-тяжелым ХГП и стИБС по сравнению с ХГП без фоновой патологии только ИЛ-6 ( $30,00 \pm 14,26$  vs  $68,41 \pm 21,75$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) и

ИЛ-18 ( $38,53 \pm 13,40$  vs  $73,71 \pm 19,73$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Тогда как концентрация ИЛ-10 ( $42,16 \pm 18,40$  vs  $48,63 \pm 17,77$  пг/мл,  $p = 0,094$ ) и ИЛ-12 ( $35,17 \pm 15,05$  vs  $41,42 \pm 19,04$  пг/мл,  $p = 0,147$ ) не была связана с наличием фоновой патологии и определялась степенью тяжести поражения пародонта.

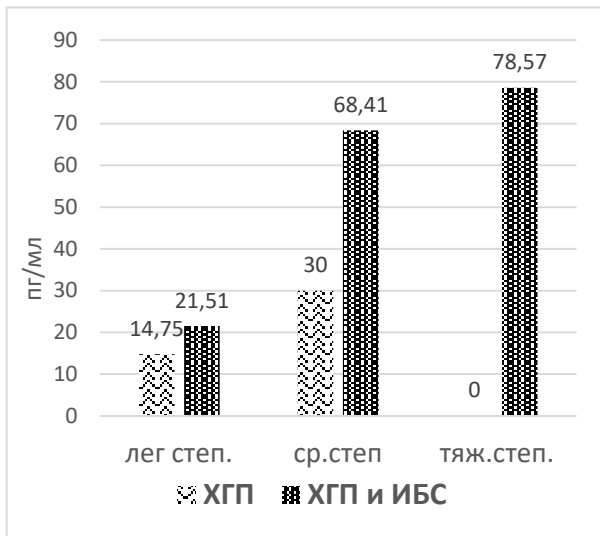
Таблица 50 - Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с пародонтитом на фоне стИБС и без фоновой соматической патологии

Показатель	Группа обследованных		
	Практически здоровые лица; n = 25	ХГП легкой степени, без фоновой патологии и в сочетании со стИБС, n=25/33	ХГП средней и тяжелой степени, без фоновой патологии и в сочетании со стИБС, n= 30/87
Интерлейкин-6; пг/мл	$3,70 \pm 2,12$	$14,75 \pm 7,29^*$ $21,51 \pm 9,55^*$	$30,00 \pm 14,26^{* \#}$ $70,86 \pm 21,69^{* \& \#}$
Интерлейкин-10; пг/мл	$4,80 \pm 3,45$	$18,60 \pm 10,05^*$ $22,57 \pm 9,45^*$	$42,16 \pm 18,40^{* \#}$ $53,49 \pm 19,48^{* \#}$
Интерлейкин-12; пг/мл	$7,64 \pm 4,42$	$15,30 \pm 7,62^*$ $18,48 \pm 9,48^*$	$35,17 \pm 15,05^{* \#}$ $45,97 \pm 19,84^{* \#}$
Интерлейкин-18; пг/мл	$9,56 \pm 6,32$	$19,16 \pm 9,71^*$ $21,73 \pm 13,67^*$	$38,53 \pm 13,40^{* \#}$ $73,16 \pm 21,31^{* \& \#}$

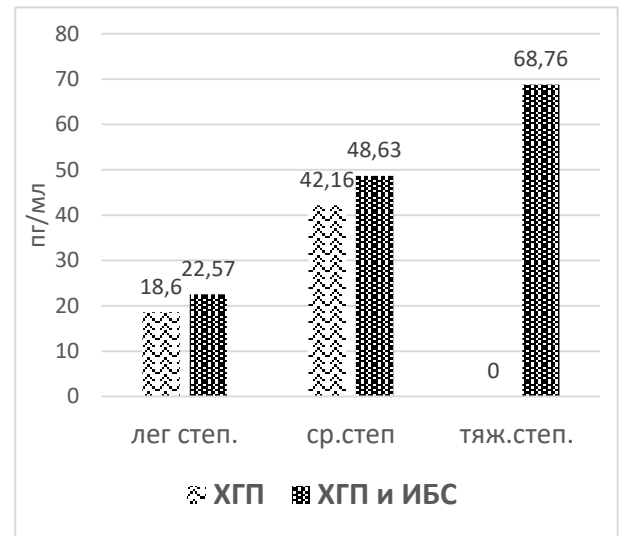
Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; в числителе расположены показатели у больных ХГП без фоновой патологии, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании со стИБС; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы ( $p < 0,05$ ); & - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП без стИБС статистически значимы ( $p < 0,05$ ); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При ХГП на фоне стИБС концентрация ИЛ-6 и ИЛ-18 коррелировала с пародонтальным индексом ( $r = 0,43$  и  $0,45$ ,  $p < 0,001$ , соответственно), глубиной пародонтальных карманов ( $r = 0,40$  и  $0,49$ ,  $p < 0,001$ , соответственно), обнаружением ДНК *P.gingivalis* ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ) и *T.forsythia* ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$  и  $r = 0,40$ ,  $p < 0,001$ ).

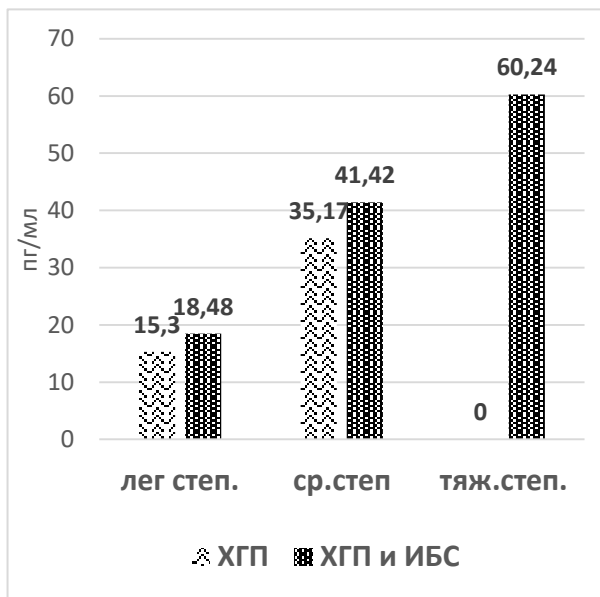
Результаты иммуногистохимического и морфометрического анализов ТК десны и клеток десны, позитивных к мелатонину, ЭТ-1, синтазе оксида азота и CD34+ , у пациентов с пародонтитом и стИБС представлены в Таблице 51.



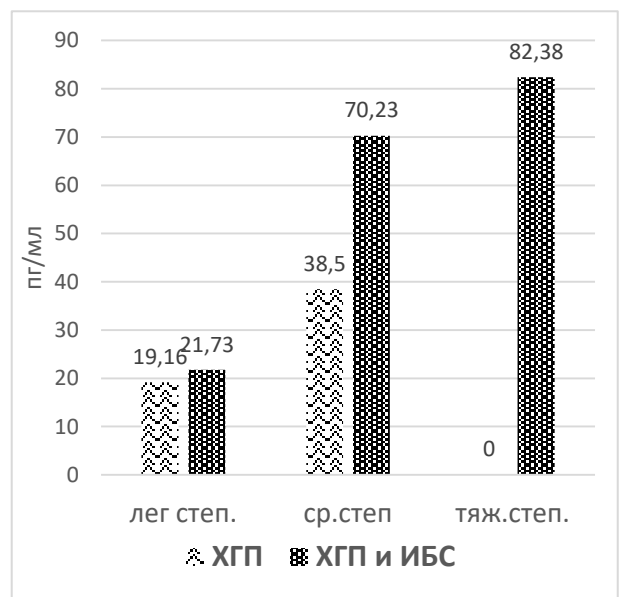
(А)



(Б)



(В)



(Г)

Рисунок 29 - Содержание в ротовой жидкости пациентов с ХГП на фоне стИБС и пациентов с ХГП без соматической патологии ИЛ-6 (А), ИЛ-10 (Б), ИЛ-12 (В), ИЛ-18 (Г)

Таблица 51 - Тучные клетки десны и площадь экспрессии клеток пародонта, позитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с пародонтитом на фоне стИБС и без фоновой соматической патологии

Показатель		Контрольная группа n =25	Группа пациентов с			
			стИБС; n=30	ХГП легкой степени, без фоновой патологии и в сочетании со стИБС, n=25/33	ХГП средней степени, без фоновой патологии и в сочетании со стИБС, n= 30/66	ХГП тяжелой степени в сочетании со стИБС, n= 21
Тучные клетки десны, среднее кол-во на 1 поле зрения		2,38±0,79	1,47±0,68	$\frac{4,36 \pm 2,21}{4,54 \pm 1,95}^*$	$\frac{6,73 \pm 1,55}{7,48 \pm 2,27}^{* \#}$	9,57±2,46** ##
Мелатонин-позитивные клетки	площ.экспрессии, %	3,56±1,98	3,73±2,74	$\frac{5,48 \pm 2,69}{5,66 \pm 2,50}^*$	$\frac{7,30 \pm 3,32}{8,18 \pm 3,24}^{* \#}$	2,43±1,78**##
	опт.плотность экспрессии, опт.ед.	0,18±0,11	0,24±0,12	$\frac{0,25 \pm 0,12}{0,24 \pm 0,11}^*$	$\frac{0,35 \pm 0,15}{0,34 \pm 0,14}^*$	0,11±0,08
ЭТ-1-позитивные клетки	площ.экспрессии, %	2,92±2,00	7,23±3,31*	$\frac{3,20 \pm 1,65}{6,88 \pm 2,22}^{* \&}$	$\frac{3,37 \pm 1,77}{8,56 \pm 2,20}^{* \# \&}$	9,67±1,91**##
	опт.плотность экспрессии, опт.ед.	0,23±0,16	0,38±0,16*	$\frac{0,20 \pm 0,13}{0,23 \pm 0,12}$	$\frac{0,25 \pm 0,11}{0,21 \pm 0,15}$	0,18±0,10
e-NO-синтаза-позитивные клетки	площ.экспрессии, %	7,92±1,95	5,03±2,11*	$\frac{6,88 \pm 2,24}{5,24 \pm 2,25}^{* \&}$	$\frac{6,30 \pm 2,23}{4,06 \pm 1,98}^{* \# \&}$	2,95±1,43* ##
	опт.плотность экспрессии, опт.ед.	0,32±0,13	0,22±0,11*	$\frac{0,35 \pm 0,12}{0,25 \pm 0,15}$	$\frac{0,25 \pm 0,13}{0,23 \pm 0,17}$	0,15±0,17
CD 34 <sup>+</sup> -позитивные клетки	площ.экспрессии, %	8,98±2,62	5,33±2,00*	$\frac{7,64 \pm 2,25}{5,48 \pm 1,75}^{* \&}$	$\frac{6,77 \pm 1,72}{4,32 \pm 1,93}^{* \# \&}$	3,00±1,61**##
	опт.плотность экспрессии, опт.ед.	0,28±0,16	0,20±0,13*	$\frac{0,30 \pm 0,15}{0,26 \pm 0,15}$	$\frac{0,24 \pm 0,15}{0,20 \pm 0,15}$	0,15±0,10

Примечание: данные представлены в виде M±SD; в числителе расположены показатели у больных ХГП без фоновой патологии, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании со стИБС; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); \*\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц и у пациентов со стИБС без патологии пародонта статистически значимы (p<0,05); & - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП без стИБС статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы (p<0,05); ## - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести статистически значимы (p<0,05).

Из данных, переставленных в Таблице 51 следует, что количественная плотность ТК и экспрессия клеток десны, позитивных к мелатонину, изменяются соответственно тяжести пародонтита вне зависимости от наличия фоновой патологии. Число ТК значимо нарастает от легкой к тяжелой степени ХГП. Количественная плотность ТК десны коррелировала со значениями индекса РМА ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ) и ПИ ( $r=0,55$ ;  $p<0,001$ ). Экспрессия клеток десны, позитивных к мелатонину, достоверно повышена при пародонтите легкой и средней степени и тяжести и существенно снижена по сравнению с контрольными значениями при ХГП тяжелой степени. Уменьшение экспрессии мелатонин-позитивных клеток можно расценивать как истощение протективных механизмов при тяжелом ХГП.

У пациентов с ХГП легкой степени и стИБС экспрессия ассоциированных с эндотелием маркеров, как NO-синтаза, эндотелин-1 и CD34<sup>+</sup>, была сравнима со значениями у больных стИБС без патологии пародонта.

При ХГП средней и тяжелой степени на фоне стИБС определяли гиперэкспрессию эндотелиальных клеток десны, позитивных к ЭТ-1, соответственно тяжести пародонтита. Показатель экспрессии клеток десны, позитивных к ЭТ-1, коррелировал со значением индекса ПИ ( $r=0,518$ ;  $p<0,001$ ), глубиной пародонтальных карманов ( $r=0,445$ ;  $p<0,001$ ) и был взаимосвязан с уровнем ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости (соответственно  $r=0,530$  и  $0,492$ ,  $p<0,001$ ).

Среди особенностей ХГП средней и тяжелой степени на фоне стИБС мы отметили существенное снижение экспрессии клеток, позитивных к NO-синтазе (Рисунок 30), и ПЭК (Рисунок 31) по сравнению с показателем у пациентов со стИБС без патологии пародонта и средне-тяжелым ХГП без стИБС.

Экспрессия эндотелиальных маркеров как ЭТ-1, NO-синтаза и ПЭК в десне при ХГП на фоне стИБС, связана с нарушением функции эндотелия. Морфометрические характеристики клеток десны, позитивных к эндотелину-1, NO-синтазе и CD-34<sup>+</sup>, связаны с показателем ЭЗВД ( $r=-0,529$   $p<0,001$ , Спирмен;  $r=0,510$ ,  $p<0,001$ , Спирмен;  $r=0,489$ ,  $p<0,001$ , Спирмен, соответственно, Рисунок 32-33).

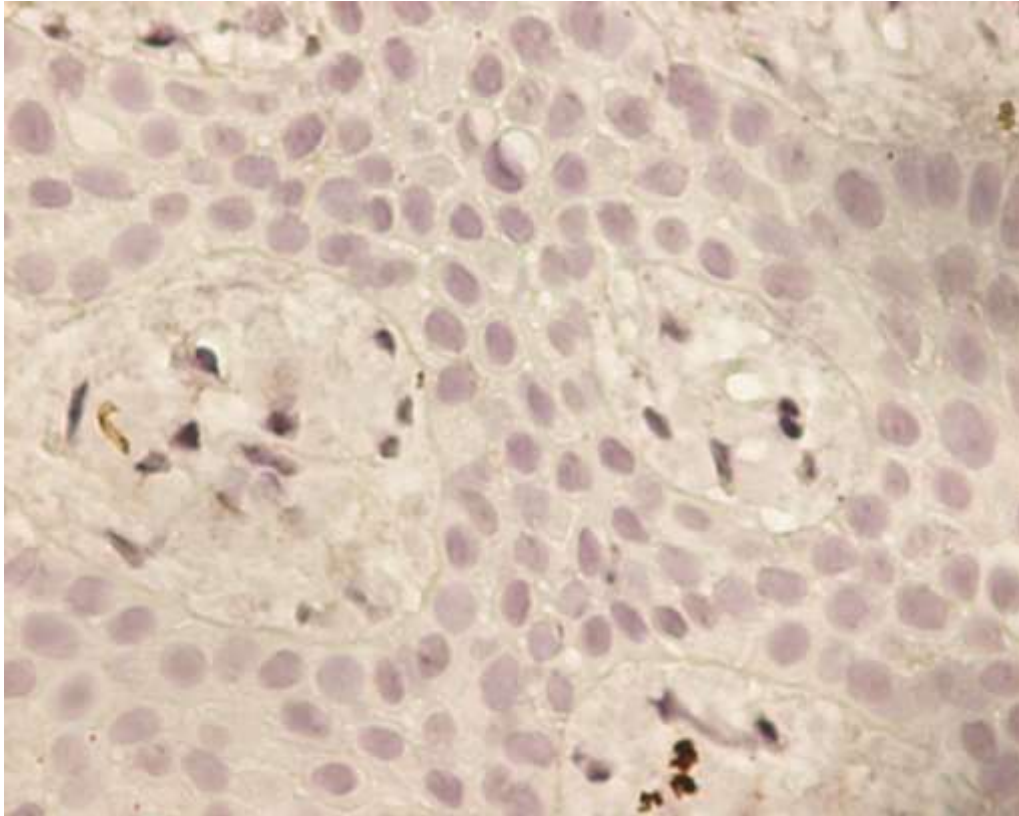


Рисунок 30 - Пациентка П., 63 года. Биоптат десны.  
Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.  
ИБС. Стенокардия напряжения II ФК.  
Снижение экспрессии клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе в сосудах.  
Иммуногистохимический метод. х600

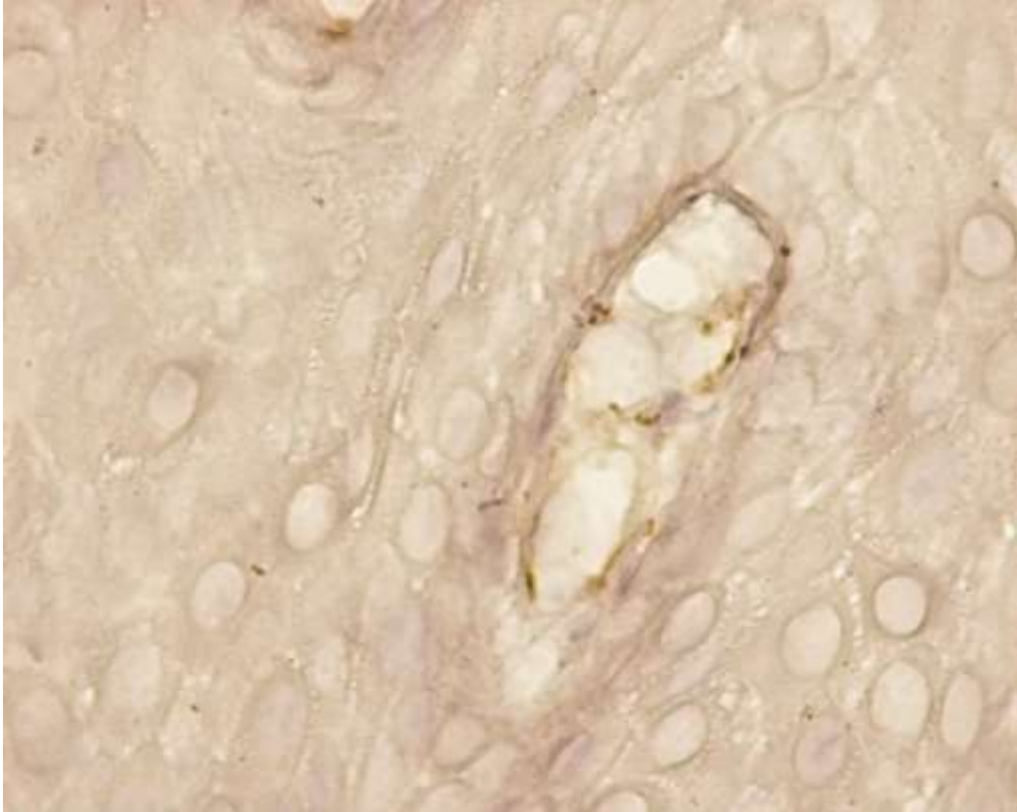


Рисунок 31 - Пациент К., 57 лет. Биоптат десны.  
Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.  
ИБС. Стенокардия напряжения II ФК.  
Снижение экспрессии CD34<sup>+</sup> в сосудах пародонта.  
Иммуногистохимический метод. х600

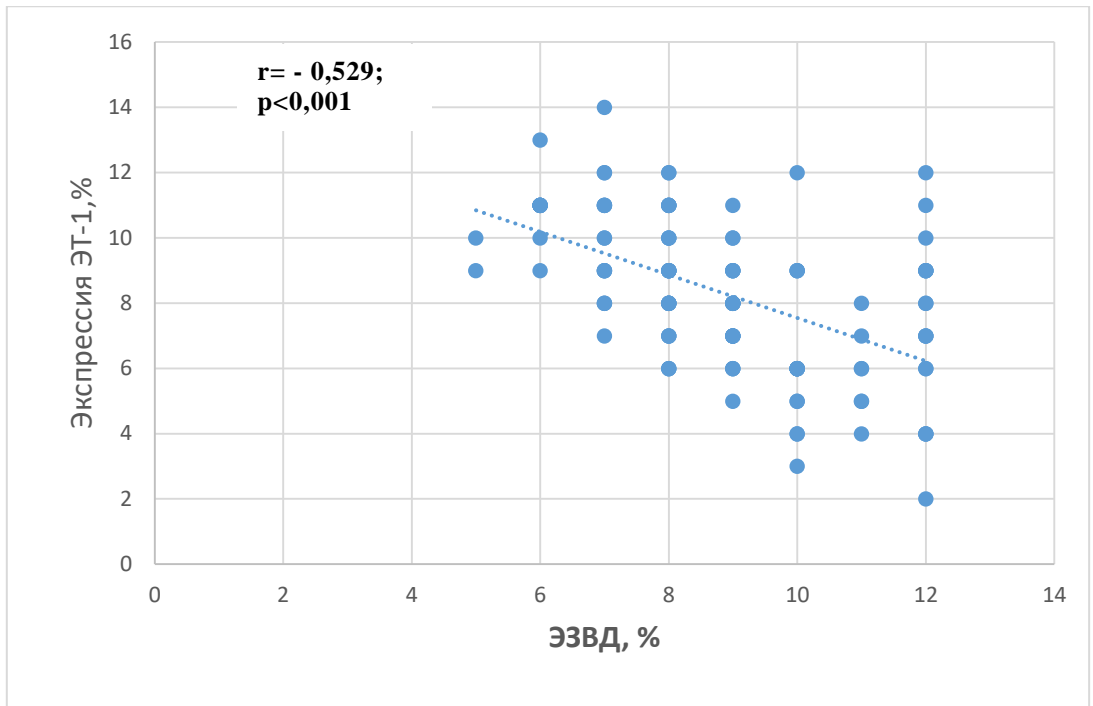


Рисунок 32 - График корреляции Спирмена между морфометрическими показателями экспрессии эндотелин-1-позитивных клеток в десне и значениями ЭЗВД у пациентов с ХГП и стИБС

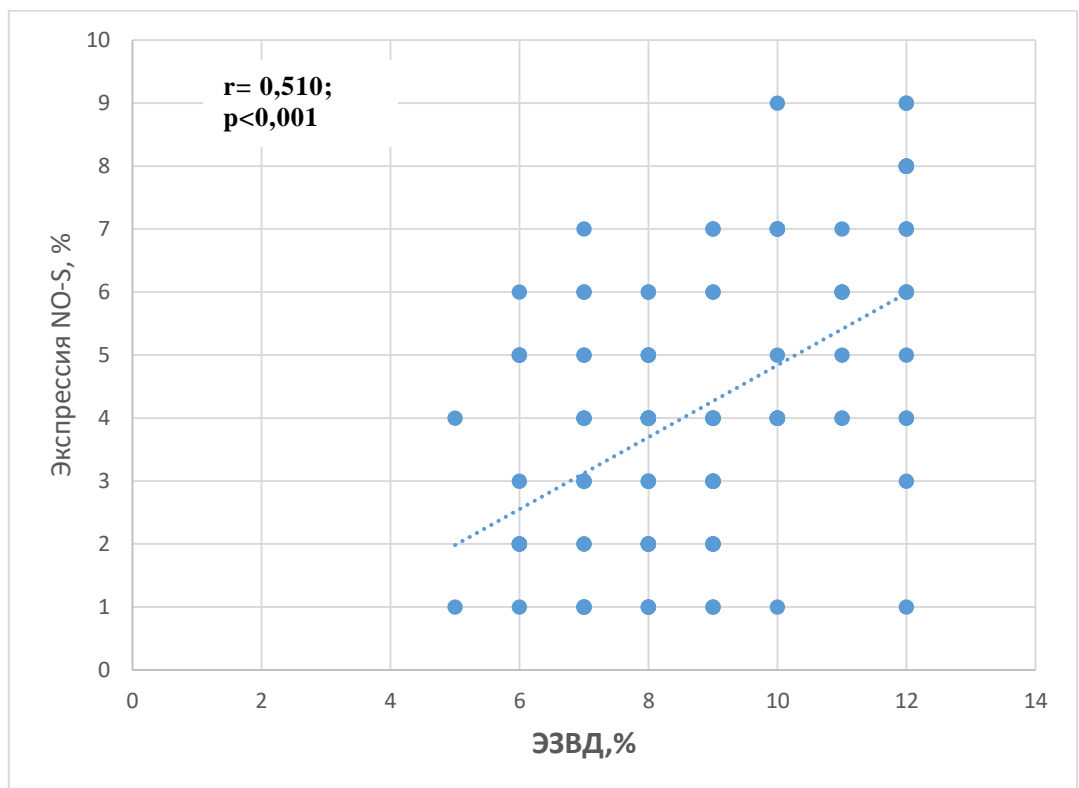


Рисунок 33 - График корреляции Спирмена между морфометрическими показателями экспрессии NO-синтаза-позитивных клеток в десне и значениями ЭЗВД у пациентов с ХГП и стИБС

Таким образом, хронический пародонтит у пациентов со стабильной стенокардией развивается в условиях плохой гигиены ротовой полости и высокой колонизации пародонтопатогенными микроорганизмами.

Хронический пародонтит легкой степени у пациентов со стИБС проявляется локальными изменениями пародонта с повышением содержания цитокинов в ротовой жидкости соответственно уровню при ХГП без фоновой соматической патологии, типичными для изолированного течения стабильной стенокардии изменениями функций эндотелия, характеристики ТИМ ОСА.

Хронический пародонтит средней и тяжелой степени на фоне стИБС характеризуется существенным увеличением содержания цитокинов, преимущественно ИЛ-6 и ИЛ-18 по сравнению с изолированным течением пародонтита; ассоциирован с изменениями соматического профиля пациентов со стИБС: более тяжелой дислипидемией, активностью системного воспаления и эндотелиальной дисфункцией. Это характеризует формирование синдрома взаимоотношения при ХГП средней и тяжелой степени и стИБС.

В основе патологической взаимосвязи при ХГП и стИБС, очевидно, лежит нейроэндокринный дисбаланс с повышением количества ТК, гиперэкспрессией мелатонин-продуцирующих клеток десны, вазоконстриктора ЭТ-1, снижением экспрессии синтазы оксида азота и ПЭК, одним из триггеров которого выступает системная воспалительная реакция.

## **6.2. Результаты стоматологического ортопедического лечения пациентов с хроническим генерализированным пародонтитом и стабильной ишемической болезнью сердца**

Пациенты с ХГП и стИБС получали лечение пародонтита согласно Клиническим рекомендациям, терапию стабильной стенокардии: антиишемические средства, статины, антиагреганты, по показаниям антигипертензивные препараты.

Пациентам, имеющим дефекты зубных рядов, выполнено протезирование зубов: 30 пациентам установлены мостовидные металлические зубные протезы (МетП), 28 - мостовидные металлокерамические зубные протезы (МКП), 32 пациентам проведено протезирование частичными съемными зубными протезами с базисом из термопластических полимеров (ТП-ЧСП). Полученные результаты сравнивали с данными 30 пациентов с ХГП и ИЗР на фоне стИБС, в качестве группы контроля обследованы 25 практически здоровых лиц.

Обследование с клинико-микробиологической и морфофункциональной оценкой состояния пародонта, функций эндотелия и сердечно-сосудистого ремоделирования проведено через 3 месяца от начала лечения пародонтита и через 12 месяцев после установки зубного протеза.

В процессе наблюдения пациенты, которым установлены МКП или ТП-ЧСП пациенты жалоб не предъявляли, при осмотре видимые патологические проявления во рту отсутствовали. У пациентов с МетП признаков орального гальванизма не отмечено, изменений слизистой оболочки ротовой полости выявлено не было.

Таблица 52 - Частота ремиссии пародонтита у пациентов со стИБС через год использования зубных протезов

Группы пациентов	Частота ремиссии; n (%)
Пациенты с ХГП и стИБС, имеющие ИЗР n=30	27 (90,0)
Пациенты с ХГП и стИБС, использующие МетЗП, n=30	19 (63,3)*
	$\chi^2=5,963$ $p=0,015$
Пациенты с ХГП и стИБС, использующие МКП, n=28	24 (85,7)
	$\chi^2=0,251$ $p=0,617$
Пациенты с ХГП и стИБС, использующие ТП-ЧСП, n=32	28 (87,5)
	$\chi^2=0,097$ $p=0,756$

Примечание: \* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы ( $p<0,05$ ).

В Таблице 52 представлены сведения о достижении ремиссии пародонтита в течение года после проведенной терапии и ортопедического лечения.

Клинико-инструментальное обследование пародонта через год после лечения и протезирования позволило установить ремиссию пародонтита у 90% пациентов с ИЗР, у 85,7% пациентов, которым были установлены МКП, у 87,5% пациентов, использующих ТП-ЧСП и значимо реже – у 63,3% пациентов, которым было выполнено протезирование МетП ( $\chi^2 = 5,963$ ,  $p=0,015$ ).

Индекс гигиены (ОНИ-S) составил в группе пациентов с ИЗР  $1,38 \pm 0,43$ , среди пациентов с МКП -  $1,46 \pm 0,55$ , пациентов с ТП-ЧСП -  $1,34 \pm 0,47$ . У многих пациентов с МетП вновь были отмечены неудовлетворительные показатели гигиены, так индекс ОНИ-S составил  $2,23 \pm 0,54$ .

Согласно результатам ПЦР-анализа материала из зубной бляшки пародонтопатогены после лечения выявляли существенно реже, чем до лечения (Таблица 53). У 90% пациентов с ИЗР, 78,6% - с МКП, и у 84,4% - с ТП-ЧСП ДНК пародонтопатогенов в изученных образцах не выявлено. У пациентов с МетП пародонтопатогенные микроорганизмы определяли значимо чаще (60%), чем у пациентов с ИЗР (10%) ( $\chi^2 = 7,200$ ,  $p= 0,007$ ).

В группе пациентов, использующих МетП существенно чаще, чем у пациентов с ИЗР определяли пародонтопатогенные виды бактерий 1-го порядка, как *P.gingivalis* (40% и 10%,  $\chi^2 = 7,200$ ,  $p= 0,007$ ) и *T. forsythia* (40% и 10%,  $\chi^2 = 7,200$ ,  $p= 0,007$ ).

Можно заключить, что клинико-инструментальная и микробиологическая характеристика пародонта через год с начала использования МКП и ТП-ЧСП пациентами с ХГП и стИБС соответствует таковой у пациентов с ИЗР. У 36,7% пациентов с ХГП на фоне стИБС использование мостовидных металлических зубных протезов ассоциировано с обострением заболевания пародонта. Обострение развивается на фоне неудовлетворительной гигиены ротовой полости и колонизации пародонтопатогенами, как правило, 1-го порядка.

Динамика уровня липидов крови пациентов с ХГП и стИБС, использующих различные зубные протезы, и с ИЗР представлена в Таблице 54, Рисунках 34-35.

Таблица 53 - Частота выявления пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов с пародонтитом на фоне стИБС через год использования зубных протезов

Микроорганизмы	До лечения - пациенты с ХГП и стИБС, n=120 (%)	После лечения- пациенты с ХГП и стИБС, имеющие ИЗР, n=30 (%)	После лечения: пациенты с ХГП и стИБС, использующие		
			МетП, n=30 (%)	МКП, n=28 (%)	ТП-ЧСП, n=32 (%)
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	55 (45,8)	0	0	0	0
<i>P.gingivalis</i>	87 (72,5)	3 (10,0)*	12 (40,0)*#	4 (14,3) *	5 (15,6) *
<i>T. forsythia</i>	103 (85,8)	3 (10,0)*	12 (40,0)*#	4 (14,3) *	4 (12,5) *
<i>P.intermedia</i>	82 (68,3)	0	5 (16,7) *	3 (10,7) *	0
<i>T.denticola</i>	87 (72,5)	0	0	0	0
Не выявлено	5 (9,1)	27 (90,0)*	18 (60,0)*#	22 (78,6)*	27 (84,4)*

Примечание: \* - различия по сравнению со значениями у пациентов ХГП и стИБС до лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ );  
# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 54 - Изменения параметров липидного обмена и вч-С-реактивного белка у пациентов с ХГП на фоне стИБС в динамике лечения

Показатель	До лечения - пациенты с ХГП и стИБС, n=120	После лечения- пациенты с ХГП и стИБС, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и стИБС, использующие		
			МетП, n=30	МКП, n=28	ТП-ЧСП, n=32
ОХС; ммоль/л	5,98±0,71	<u>4,35±0,54*</u> 4,25 ±0,37*	<u>4,55±0,52*</u> 5,48±0,55* #	<u>4,38±0,35*</u> 4,66±0,42*	<u>4,49±0,60*</u> 4,28±0,25*
ХС-ЛПНП; ммоль/л	4,14 ±0,91	<u>2,05±0,32*</u> 2,24±0,39*	<u>2,30±0,39*</u> 2,87±0,56 #	<u>1,95±0,22*</u> 2,15±0,23*	<u>1,87±0,33*</u> 2,21±0,31*
ХС ЛПВП; ммоль/л	1,17±0,21	<u>2,16±0,23*</u> 1,88±0,28*	<u>1,97±0,18*</u> 1,40±0,24#	<u>2,13±0,20*</u> 1,75 ±0,35*	<u>2,00±0,21*</u> 1,68±0,29*
Триглицериды; ммоль/л	1,60±0,35	<u>1,36±0,24</u> 1,41±0,27	<u>1,37±0,22</u> 1,55±0,28	<u>1,43±0,24</u> 1,45±0,17	<u>1,36±0,25</u> 1,46±0,19
вч-СРБ; мг/л	7,58±4,52	<u>2,43±1,22*</u> 3,28±1,30*	<u>2,57±1,12*</u> 5,40±2,84#	<u>2,39±1,20*</u> 3,11±1,42*	<u>2,25±1,01*</u> 3,22±1,36*

Примечание: данные представлены в виде M±SD; в числителе представлены показатели у больных ХГП и стИБС через 3 месяца от начала лечения, в знаменателе – через 12 месяцев после использования зубных протезов;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов ХГП и стИБС до лечения статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ИЗР и стИБС статистически значимы (p<0,05);

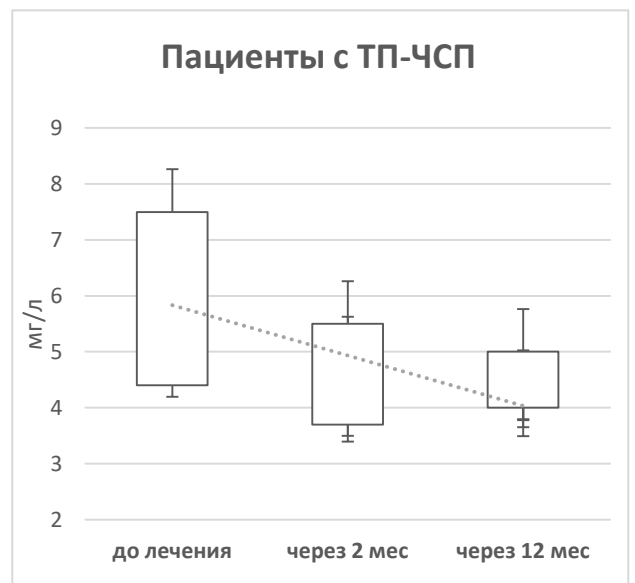
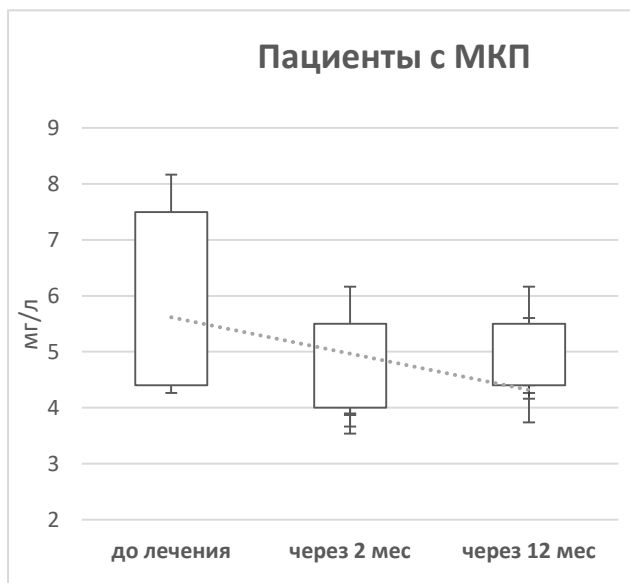
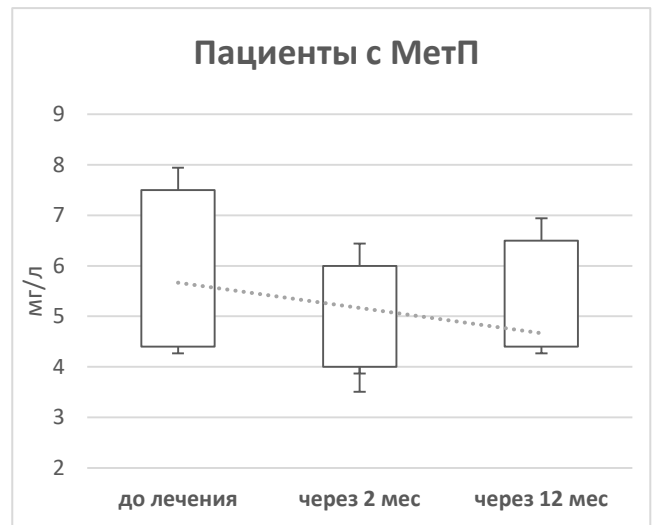
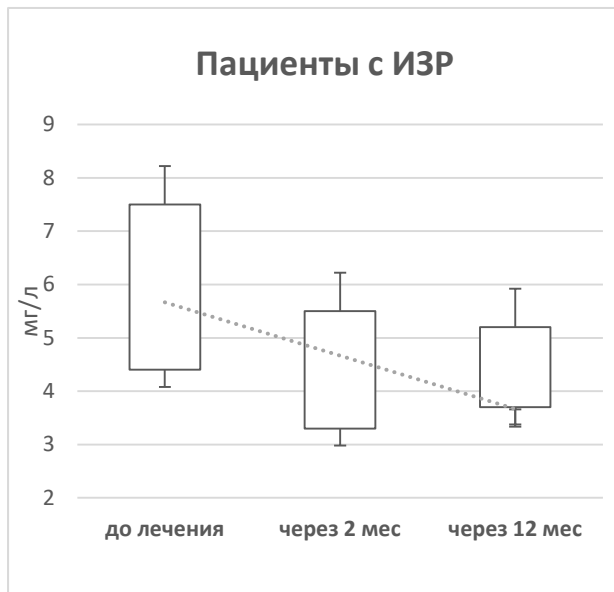


Рисунок 34 - Динамика уровня общего холестерина в крови пациентов с ХГП и стИБС, использующих различные зубные протезы, и с интактным зубным рядом

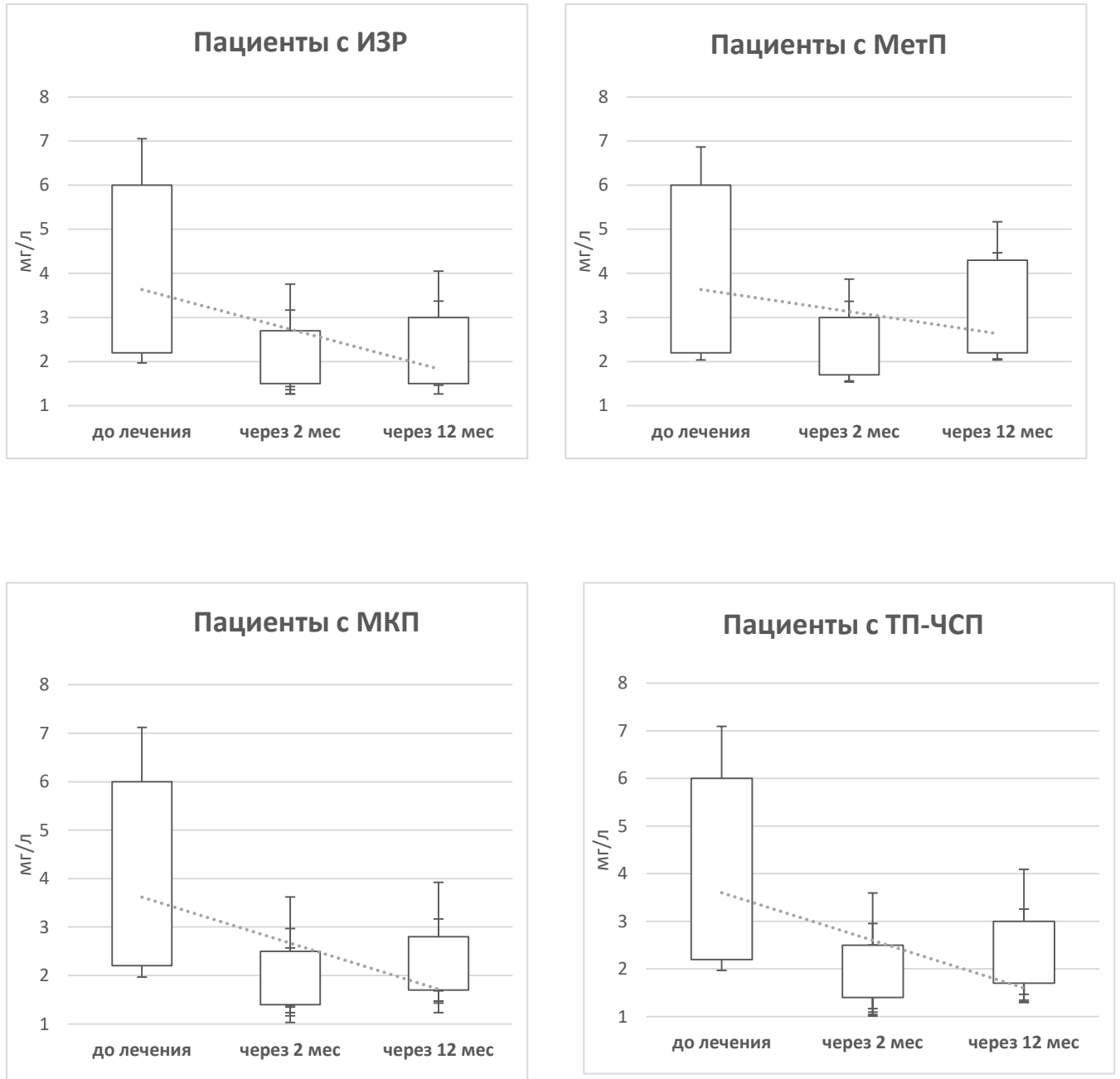


Рисунок 35 - Динамика уровня ЛПП в крови пациентов с ХГП и стИБС, использующих различные зубные протезы, и с интактным зубным рядом

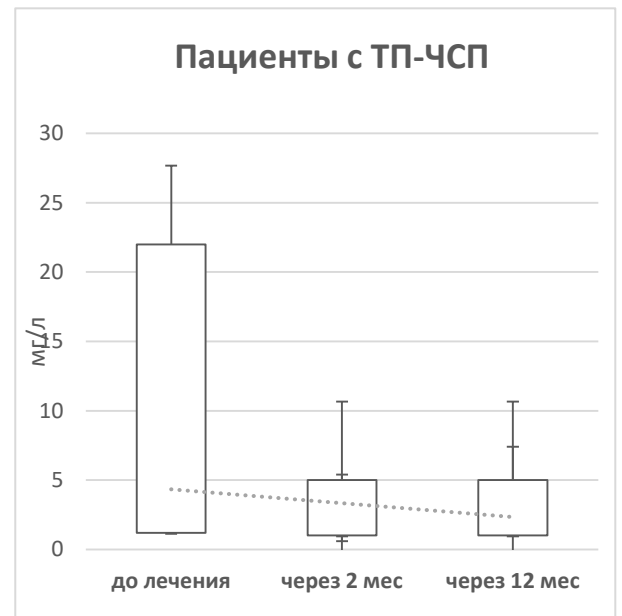
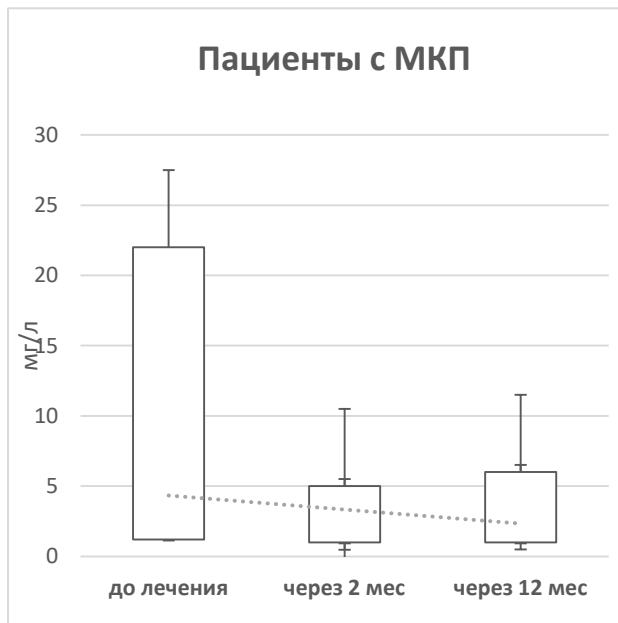
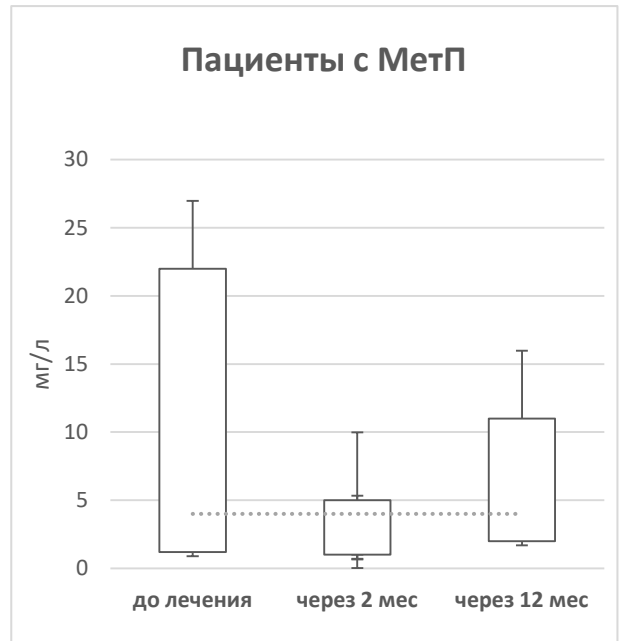
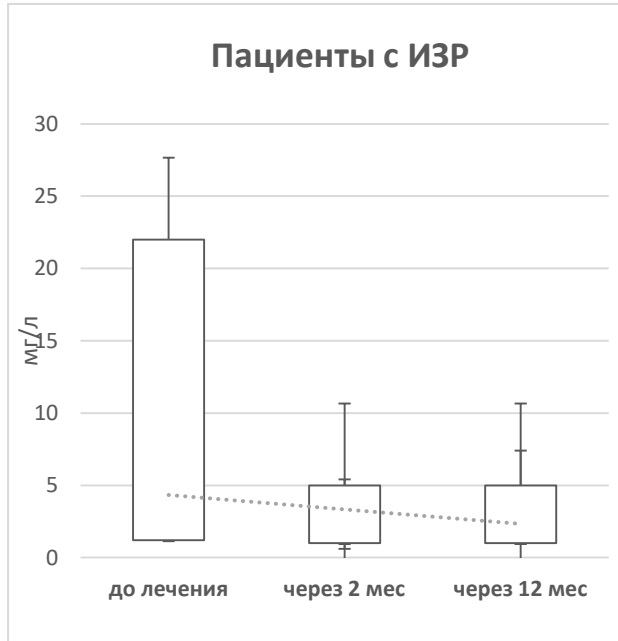


Рисунок 36 - Динамика уровня вч-СРБ в крови пациентов с ХГП и стИБС, использующих различные зубные протезы, и с интактным зубным рядом

Всем пациентам был рекомендован прием статинов (аторвастатин или розувастатин), к завершению исследования приверженность к терапии в группах пациентов со стИБС и ХГП была сравнима и составляла 68,7-71,4%. За период наблюдения у всех пациентов со стИБС острых сосудистых событий зарегистрировано не было.

У всех пациентов с ХГП в сочетании со стИБС через 3 месяца от начала лечения пародонтита и приема гиполипидемических препаратов было достигнуто снижение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и повышение содержания ХС ЛПВП в крови. При сравнимой приверженности к терапии статинами в анализируемых группах пациентов с ХГП и ИБС, при использовании МКП и ТП-ЧСП, также, как при ИЗР, показатели липидного спектра крови оставались в пределах целевых значений. Тогда как у пациентов с МетП имело место повышение концентрации ОХС, ХС ЛПНП и тенденция к снижению ХС ЛПВП по сравнению с результатами, достигнутыми у пациентов с ИЗР.

В группах пациентов с ХГП и стИБС с ИЗР, а также после ортопедического лечения с установкой МКП или ТП-ЧСП, на фоне ремиссии пародонтита существенно снизился уровень системного воспаления (по концентрации вч-СРБ) (Рисунок 36). В группе пациентов с МетП обострение пародонтита развивалось чаще, сопровождалось повышением концентрации вч-СРБ.

Ремиссия пародонтита у пациентов с ИЗР сопровождалась снижением выраженности депрессивных расстройств, уровня реактивной и личностной тревожности (Таблица 55).

После лечения у депрессивные расстройства были определены у 11 (36,7%) пациентов с ИЗР, из них: у 9 (30%) пациентов определена легкая депрессия, у 2 (6,7%) – умеренная депрессия по шкале CES-D; значительно снизился суммарный уровень депрессии. На фоне лечения снижался и уровень реактивной и личностной тревожности до умеренного уровня.

Через год после лечения у пациентов с МКП и ТП-ЧСП отмечено достоверное снижение уровня депрессии, реактивной и личностной тревожности по сравнению с показателями до лечения. Среди пациентов с МКП у 9 (32,1%)

определена депрессия: у 7 (25%) пациентов определена легкая, у 1 (3,6%) – умеренная депрессия по шкале CES-D; среди пациентов с ТП-ЧСП - у 11 (34,4%) пациентов определена легкая депрессия.

У пациентов с МетП после лечения понизился уровень реактивной тревожности, динамики уровня депрессии и личностной тревожности не отмечено.

Таблица 55 - Характеристика эмоционального состояния пациентов с хроническим пародонтитом в сочетании со стИБС через год использования зубных протезов

	Уровень депрессии (CES-D), баллы	Реактивная тревожность; баллы	Личностная тревожность, баллы
До лечения- пациенты с ХГП и стИБС, n=120	20,29±5,67	48,82±14,50	46,50±11,84
Группа пациентов с ХГП и стИБС, после лечения:			
с ИЗР, n=30	16,77±5,22* p<0,001	35,13±14,08* p<0,001	38,13±12,43* p=0,004
с МетП, n=30	19,77±5,01 p=0,526	40,43±9,31* p=0,003	42,70±9,75 p=0,096
с МКП, n=28	17,04±5,28* p=0,003	32,43±11,85* p<0,001	35,43±8,80* p<0,001
с ТП-ЧСП, n=32	16,38±5,06* p=0,001	33,31±11,48 p<0,001	38,19±10,92* p=0,001

Примечание: данные представлены в виде M±SD; \* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и стИБС до лечения статистически значимы (p<0,05).

Через 12 месяцев наблюдения ТИМ ОСА во всех группах увеличивалась, наиболее значительно у пациентов, использующих МетП (Рисунок 37).

Исходные значения ТИМ ОСА у пациентов с ХГП и стИБС составили 0,90±0,20 мм, к окончанию наблюдения в группе пациентов с ИЗР – 0,93±0,18 мм, с МКП – 0,92±0,21 мм, с ТП-ЧСП – 0,93±0,22 мм, а у пациентов с МетП – 0,96±0,15 мм (p=0,044 по сравнению с исходным значением).

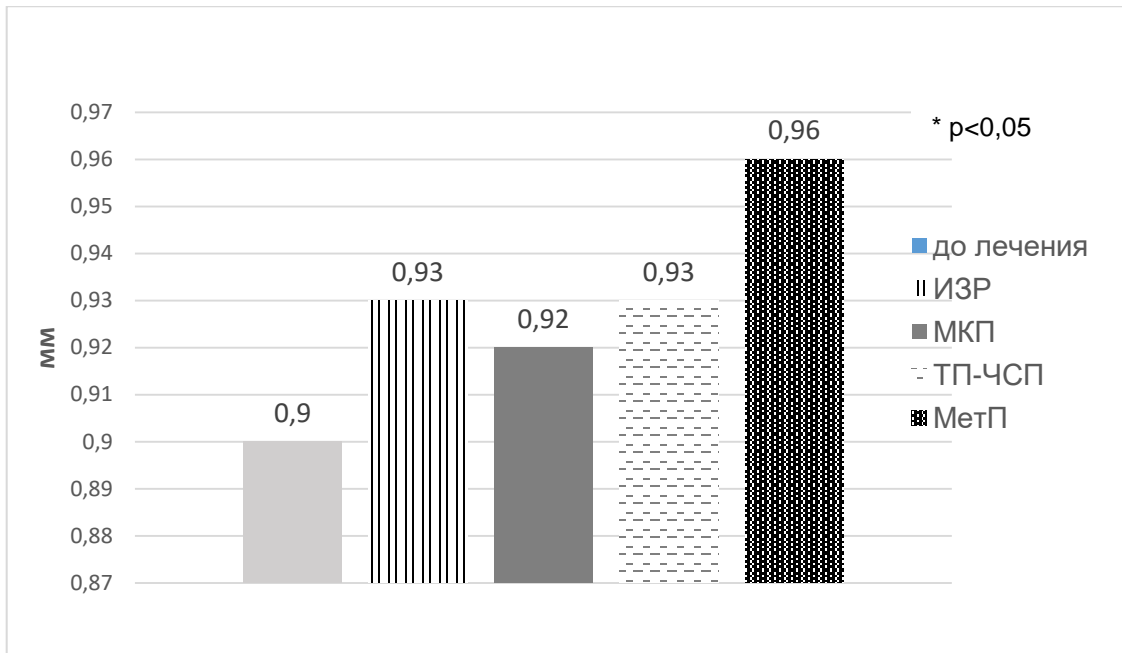


Рисунок 37 - Значения ТИМ ОСА у пациентов с ХГП и стИБС через год после установки зубных протезов и у пациентов с ИЗР

Результаты оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с ХГП и стИБС через три месяца лечения представлены в Таблице 56. Через три месяца от начала лечения пародонтита, терапии статинами и антигипертензивными препаратами с вазопротективными свойствами функциональные свойства эндотелия заметно улучшались. Анализ ЭТ-1 через 3 месяца позволил отметить тенденцию к снижению его уровня в крови при ИЗР и различных вариантах зубного протезирования на 24-26% по сравнению с исходным, что было значимо ниже значений в группе пациентов с ХГП и стИБС до лечения и соответствовало показателю у пациентов со стИБС без патологии пародонта.

В Таблице 57 представлены результаты оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с ХГП и стИБС через год после лечения пародонтита, установки зубных протезов и продолжающейся терапии соматического заболевания. У пациентов, использующих МКП и ТП-ЧСП, как и у пациентов с ИЗР, сохранялись позитивные изменения функций сосудистой стенки. Концентрация в крови ЭТ-1 продолжала снижаться и была достоверно ниже, чем у

пациентов со стИБС до лечения. При использовании пациентами МетП вновь регистрировали ухудшение функциональных свойств эндотелия. Так, концентрация концентрации ЭТ-1, молекул адгезии, Е- и Р-селектина была повышена, а величина ЭЗВД плечевой артерии – существенно снижена по сравнению с показателями у пациентов с ИЗР.

Следовательно, рациональное зубное протезирование является фактором успешного комплексного лечения пациентов с ХГП и стИБС. Ремиссия пародонтита сопровождается более результативным действием статинов и других препаратов с вазопротекторными свойствами.

Эффективное пародонтологическое лечение приводило к снижению содержания изучаемых цитокинов в ротовой жидкости. Концентрация ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-18 в ротовой жидкости пациентов с ИЗР и использующих МКП и ТП-ЧСП, соответствовала значениям у практически здоровых лиц. У пациентов с МетП содержание ИЛ-10 и ИЛ-12 достигало контрольных показателей, а концентрация ИЛ-6 и ИЛ-18, хоть и имела тенденцию к снижению, но превышала значения у пациентов с ИЗР (Таблица 58).

Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости пациентов с ХГП через 1-2 недели после протезирования штамповано-паяными мостовидными зубными протезами повышалась, опережая клинические проявления обострения заболевания пародонта, а уровень этих маркеров может рассматриваться как критерий ранней диагностики негативного действия зубного протеза на ткани ротовой полости.

Через год после протезирования концентрация изучаемых цитокинов в ротовой жидкости пациентов всех сравниваемых групп была несколько повышена, значимо отличаясь от контрольных значений. В большей степени эти изменений имели место у пациентов с металлическими протезами. Очевидно, эти изменения связаны с обострением пародонтита у части пациентов через год после лечения.

В Таблицах 60-61 приведены результаты иммуногистохимического исследования и морфометрического анализа ТК десны и клеток пародонта, позитивных к мелатонину, эндотелину-1, NO-синтазе и CD34+, у пациентов с пародонтитом и стИБС в динамике лечения.

Таблица 56 - Изменение параметров эндотелиальной функции у пациентов с ХГП на фоне стИБС через три месяца лечения

Показатель	Пациенты со стИБС, n=30	До лечения - пациенты с ХГП и стИБС, n=120	После лечения - пациенты с ХГП и стИБС, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и стИБС, использующие		
				МетП, n=30	МКП, n=28	ТП-ЧСП, n=32
ЭТ-1; нг/мл	4,67±2,20	5,44±1,92	4,13±1,48 *	4,23±1,51 *	4,00±1,63 *	4,16±1,39 *
sICAM-1; нг/мл	417,03±96,63	473,17±99,50	355,50±98,33 *#	354,16±70,32 *#	364,11±82,25*#	339,22±87,42 *#
sVCAM-1; нг/мл	954,57±126,04	990,43±176,05	884,33±110,60*#	877,67±113,07*#	865,36±88,76 *#	857,19±92,26*#
sE-селектин;нг/мл	42,83±14,23	52,17±20,46	34,50±9,22 *#	33,50±6,18 *#	33,21±8,95 *#	32,34±8,33 *
sP-селектин;нг/мл	193,66±39,03	204,41±48,27	166,83±27,08 *#	155,33±22,40 *#	159,46±26,61 *#	152,50±28,96 *#
ЭЗВД; %	9,60±2,06	8,76±1,88	11,30±1,93 *#	10,83±1,84*#	11,54±1,91 *#	11,00±2,08 *#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и стИБС до лечения статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов со стИБС статистически значимы (p<0,05).

Таблица 57 - Изменение параметров эндотелиальной функции у пациентов с ХГП на фоне стИБС через год использования зубных протезов

Показатель	Пациенты со стИБС, n=30	До лечения - пациенты с ХГП и стИБС, n=120	После лечения-пациенты с ХГП и стИБС, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и стИБС, использующие		
				МетП, n=30	МКП, n=28	ТП-ЧСП, n=32
ЭТ-1; нг/мл	4,67±2,20	5,44±1,92	3,27±1,36 *#	4,33±1,27* &	3,42±1,45 *#	3,37±1,52 *#
sICAM-1; нг/мл	417,03±96,63	473,17±99,50	297,33±64,27 *#	409,67±137,93 &	322,14±68,93 *#	324,69±87,21 *#
sVCAM-1; нг/мл	954,57±126,04	990,43±176,05	855,33 ±98,22 *#	925,67±109,67 &	839,64±88,25 *#	863,75±123,36*#
sE-селектин;нг/мл	42,83±14,23	52,17±20,46	30,10±7,94 *#	45,17±10,30 &	33,82±9,09 *#	32,82±8,88 *#
sP-селектин;нг/мл	193,66±39,03	204,41±48,27	155,83±20,64 *#	189,50±45,64 &	167,32±36,40*#	171,41±34,46*#
ЭЗВД; %	9,60±2,06	8,76±1,88	11,53±1,59 *#	9,60±1,57 &	11,39±2,10 *#	11,22±1,62 *#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и стИБС до лечения статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов со стИБС статистически значимы (p<0,05);

& - различия по сравнению со значениями у пациентов с ИЗР и стИБС статистически значимы (p<0,05).

Таблица 58 - Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с ХГП на фоне стИБС через три месяца лечения

Показатель	Практически здоровые лица, n =25	До лечения - пациенты с ХГП и стИБС, n=120	После лечения- пациенты с ХГП и стИБС, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и стИБС, использующие		
				МетП, n=30	МКП, n=28	ТП-ЧСП, n=32
ИЛ-6; пг/мл	3,70±2,12	57,29±29,23	6,00±4,80#	27,40±13,35*#&	6,43±5,42#	5,78±5,55#
ИЛ-10; пг/мл	4,80±3,45	44,99±22,15	7,00±6,38#	8,67±7,87#	7,85±7,25#	9,22±8,04#
ИЛ-12; пг/мл	7,64±4,42	38,41±21,45	10,13±6,47#	11,50±9,30#	12,14±8,10#	10,63±9,31#
ИЛ-18; пг/мл	9,56±5,32	60,93±31,39	14,00±10,94#	29,33±14,66*#&	13,39±8,93#	12,16±9,73#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и стИБС до лечения статистически значимы (p<0,05);

& - различия в сравнении со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы (p<0,05).

Таблица 59 - Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с ХГП на фоне стИБС через год использования зубных протезов

Показатель	Практически здоровые лица, n =25	До лечения - пациенты с ХГП и стИБС, n=120	После лечения- пациенты с ХГП и стИБС, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и стИБС, использующие		
				МетП, n=30	МКП, n=28	ТП-ЧСП, n=32
ИЛ-6; пг/мл	3,70±2,12	57,29±29,23	12,83±7,73*#	43,67±21,77* &	16,60±12,47*#	15,00±9,92*#
ИЛ-10; пг/мл	4,80±3,45	44,99±22,15	14,50±10,12*#	29,50±13,35*&	14,82±8,97*#	11,87±8,77*#
ИЛ-12; пг/мл	7,64±4,42	38,41±21,45	15,83±9,80#	24,83±13,86*&	18,75±14,18*#	12,50±7,83*#
ИЛ-18; пг/мл	9,56±5,32	60,93±31,39	17,33±10,56*#	38,67±16,13*&	19,82±7,00*#	16,06±6,95*#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и стИБС до лечения статистически значимы (p<0,05);

& - различия в сравнении со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы (p<0,05).

Таблица 60 - Изменение количественной плотности тучных клеток десны и площади экспрессии клеток пародонта, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с ХГП на фоне стИБС через три месяца лечения

Показатель	Практически здоровые лица, n=25	До лечения - пациенты с ХГП и стИБС, n=120	После лечения - пациенты с ХГП и стИБС, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и стИБС, использующие		
				МетП, n=30	МКП, n=28	ТП-ЧСП, n=32
Тучные клетки десны, среднее кол-во на 1 поле зрения	2,38±0,79	7,04±2,80*	3,03 ±1,71#	3,47±2,21#	3,21±2,10#	3,19±2,31#
Площадь экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток,%	3,56±1,98	6,48±3,56*	4,37 ±2,70#	4,30±2,68#	4,25±2,30#	3,97±2,93#
Площадь экспрессии ЭТ-1- иммунопозитивных клеток,%	2,92±2,00	8,29±2,34*	5,93 ±2,15*#	6,33±2,60*#	6,14±2,30*#	6,22±2,5*#
Площадь экспрессии e-NO-синтаза-иммунопозитивных клеток,%	7,92±1,95	4,19±2,11*	5,73 ±2,74*#	4,70±2,39*&	5,64±1,97*#	5,56±2,27*#
Площадь экспрессии CD 34 <sup>+</sup> -иммунопозитивных клеток,%	8,98±2,62	4,41±1,99*	6,13 ±1,94*#	4,97±2,20*&	5,93±2,12*#	6,88±2,03*#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и стИБС до лечения статистически значимы (p<0,05);

& - различия в сравнении со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы (p<0,05).

Таблица 61 - Изменение количественной плотности тучных клеток десны и площади экспрессии клеток пародонта, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с ХГП на фоне стИБС через год использования зубных протезов

Показатель	Практически здоровые лица, n=25	До лечения - пациенты с ХГП и стИБС, n=120	После лечения-пациенты с ХГП и стИБС, имеющие ИЗР, n=30	После лечения - пациенты с ХГП и стИБС, использующие		
				МетП, n=30	МКП, n=28	ТП-ЧСП, n=32
Тучные клетки десны, среднее кол-во на 1 поле зрения	2,38±0,79	7,04±2,80*	3,30 ±2,00#	5,47±2,27*#&	3,50±2,29#	3,59±2,27#
Площадь экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток,%	3,56±1,98	6,48±3,56*	4,83 ±2,33#	6,37±2,20*#&	4,71±2,21#	4,31±1,97#
Площадь экспрессии ЭТ-1- иммунопозитивных клеток,%	2,92±2,00	8,29±2,34*	6,43 ±2,39*#	7,90±2,56*#&	6,64±2,21*#	6,38±2,46*#
Площадь экспрессии е-NO-синтаза-иммунопозитивных клеток,%	7,92±1,95	4,19±2,11*	5,60 ±2,63*#	4,27±2,13*#&	5,43±1,85*#	5,69±2,29*#
Площадь экспрессии CD 34 <sup>+</sup> -иммунопозитивных клеток,%	8,98±2,62	4,41±1,99*	6,27±2,48*#	4,33±2,80*#&	6,14±2,10*#	5,88±2,33*#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и стИБС до лечения статистически значимы (p<0,05);

& - различия в сравнении со значениями у пациентов с ИЗР статистически значимы (p<0,05).

Через три месяца от начала лечения пародонтита как у пациентов с ИЗР, так и после установки зубных протезов ремиссия пародонтита достигалась на фоне восстановления количественной плотности ТК десны и экспрессии клеток, позитивных к мелатонину во всех наблюдаемых группах. У пациентов с ИЗР и у лиц после протезирования МКП или ТП-ЧСП площадь экспрессии ЭТ-1-позитивных клеток значимо уменьшалась, а клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, увеличивалась по сравнению с исходными значениями, но не достигала значений у практически здоровых лиц.

У пациентов с МетП экспрессия эндотелин-1-позитивных клеток снижалась, также как и у пациентов с ИЗР, но имело место существенное снижение клеток десны, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, по сравнению с пациентами с ИЗР. Экспрессия этих клеток не имела значимой динамики по сравнению с показателями до лечения.

Через год в группе с ИЗР, как и у использующих МКП или зубные протезы из термопластов, у 85,7-90,0% пациентов имела место ремиссия пародонтита, которой соответствовала нормальная морфофункциональная характеристика ТК и клеток десны, позитивных к мелатонину. Экспрессия клеток десны, позитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, оставалась значительно лучше, чем результаты до лечения, но контрольных показателей не достигала.

У пациентов с ХГП и стИБС, которым были установлены металлические штамповано-паяные зубные протезы через год наблюдения у 36,7% развивалось обострение пародонтита на фоне гиперплазии ТК и клеток десны, позитивных к мелатонину и ЭТ-1, что было ассоциировано с значимым уменьшением экспрессии клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, по сравнению с показателями у пациентов с ИЗР.

Для оценки риска обострения пародонтита в течение года проведен анализ изученных клинических, иммунологических и морфологических факторов, полученных через 3 месяца от начала лечения.

Наиболее значимыми предикторами обострения пародонтита в течение года оказались:

- площадь экспрессии клеток десны, позитивных к ЭТ-1 (%) (Статистика Вальда=6,355,  $\beta=3,512$ ,  $p=0,001$ );

- содержание ИЛ-6 в ротовой жидкости (пг/мл) (Статистика Вальда=2,533,  $\beta=0,455$ ,  $p=0,02$ ).

- содержание ИЛ-18 в ротовой жидкости (пг/мл) (Статистика Вальда=1,275,  $\beta=0,180$ ,  $p=0,04$ ).

Логистическая регрессионная функция для оценки вероятности обострения пародонтита у пациентов с ИБС в течение года выглядит следующим образом:

$$Y(x) = -48,165 + 3,512x_1 + 0,455x_2 + 0,180x_3$$

где  $Y$ - целевая функция,  $x$  – определяемые факторы

если  $Y \geq 1$ , то можно предполагать у пациента в течение года обострение ХГП,

если  $Y < 1$ , то можно предполагать у пациента ремиссию ХГП.

Для предложенной модели R-квадрат Кокса и Снелла составил 0,605, R-квадрат Нэйджелкерка – 0,885. При проверке модель верно отнесла пациентов к той или иной группе в 81,7% случаев.

Можно заключить, что протезирование металлокерамическими протезами или протезами из термопластов у пациентов с ХГП и стИБС наиболее рационально и обосновано. В комплексе с лечением пародонтита и соматической патологии использование МКП или ТП-ЧСП сопровождается в течении года ремиссией пародонтита у 85,7-87,5% пациентов. Основой для пролонгации ремиссии служат удовлетворительные показатели гигиены, минимальная колонизация пародонтопатогенными микроорганизмами, восстановление баланса уровня цитокинов и нейромедиаторов в ротовой полости.

Комплексная антиишемическая и вазопротективная терапия у пациентов со стИБС при ремиссии пародонтита приводит к улучшению показателей липидного обмена, функциональных свойств эндотелия, снижению системного воспаления, и стабилизации состояния комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии.

Ремиссию пародонтита при использовании металлических штамповано-паяных зубных протезов нельзя рассматривать как полноценную, так как у пациентов сохраняются изменения на биохимическом и морфологическом уровне, а именно повышение ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости и снижение экспрессии в десне эндотелиальной синтазы оксида азота и CD34<sup>+</sup>-позитивных клеток. Наряду с неудовлетворительной гигиеной, колонизацией пародонтопатогенными микроорганизмами цитокиновый дисбаланс и нейромедиаторные изменения лежат в основе обострения пародонтита в течение года у 36,7% пациентов.

Изменения экспрессии в десне вазопротективных факторов уже на ранних этапах может характеризовать влияние металлических штамповано-паяных зубные протезы на организм в целом. Негативное влияние МетП в совокупности с повышением системного воспалительного ответа при обострении пародонтита у пациентов с ХГП и стИБС сопровождается усугублением дислипидемии, эндотелиальной дисфункции и прогрессией изменений сосудистой стенки. Это подчеркивает важность как стоматологической, так и общесоматической подготовки пациентов со стабильной стенокардией напряжения перед зубным протезированием.

## **ГЛАВА 7. ТАКТИКА ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

### **7.1. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов с хронической сердечной недостаточностью:**

#### **клиническая, иммунологическая и морфологическая характеристика**

Обследованы 100 пациентов с ХГП и хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза I-III ФК по NYHA. В исследование были включены пациенты с ХСН с сохраненной фракцией выброса  $\geq 50\%$  (СНсФВ) и с промежуточной фракцией выброса 41-49% (СНпФВ), исключались пациенты с острой декомпенсацией СН в течение 4-х недель до включения в исследование. Полученные результаты сопоставляли с данными, полученными у 120 пациентов с ХГП в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией, в качестве группы контроля обследованы 25 практически здоровых лиц.

Среди пациентов с ХСН у 22 (22%) выявлен ХГП легкой степени, у 40 (40%) - средней степени тяжести, у 38 (38%) - тяжелый пародонтит. Подавляющее большинство пациентов беспокоили кровоточивость и боль в дёснах при чистке зубов, приеме пищи, а пациентов с тяжёлым пародонтитом и самопроизвольно. Оценка состояния тканей пародонта при ХГП на фоне ХСН приведена в Таблице 62.

Согласно результатам анализа индексной оценки состояния пародонта у пациентов ХГП на фоне стИБС или на фоне ХСН ишемического генеза показатели гигиены ротовой полости, кровоточивость и выраженность воспалительной реакции по индексу РМА были сравнимы. У пациентов с ХГП на фоне ХСН по сравнению с больными ХГП на фоне стИБС были более выражены пародонтальный индекс и рецессия десны, что вполне закономерно,

учитывая большую долю пациентов с тяжелым пародонтитом (38%) по сравнению со стИБС (17,5%).

Таблица 62 - Индексная оценка тканей пародонта у пациентов с ХГП на фоне ХСН

Показатель	Группа пациентов	
	с ХГП легкой степени; в сочетании со стИБС и в сочетании с ХСН; n=33/22	с ХГП средней и тяжелой степени; в сочетании со стИБС и в сочетании с ХСН; n= 87/78
Индекс гигиены (ОHI-S)	$2,44 \pm 0,27$	$2,61 \pm 0,22$
	$2,37 \pm 0,40$	$2,55 \pm 0,34$
Степень кровоточивости десны по Муллеману-Коуэллу	$2,23 \pm 0,57$	$2,50 \pm 0,44$
	$2,30 \pm 0,45$	$2,68 \pm 0,57$
Рецессия десны; мм	$2,57 \pm 0,80$	$5,64 \pm 0,85$
	$2,84 \pm 0,93$	$6,42 \pm 0,95^*$
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА);%	$40,88 \pm 6,32$	$57,70 \pm 8,22$
	$43,34 \pm 7,57$	$62,60 \pm 11,34$
Пародонтальный индекс (ПИ)	$2,88 \pm 0,72$	$5,76 \pm 0,90$
	$3,52 \pm 1,35$	$6,73 \pm 0,99^*$
Пародонтальные карманы; мм	$2,67 \pm 0,62$	$6,22 \pm 1,13$
	$2,74 \pm 0,93$	$6,55 \pm 1,20$

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; в числителе представлены показатели у больных ХГП в сочетании со стИБС, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании с ХСН; \* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП на фоне стИБС статистически значимы ( $p < 0,05$ )

93 пациента с ХГП и ХСН имели дефекты зубных рядов, из них: 30 человек - I-II классов по Кеннеди, 33 - III класса по Кеннеди, 5 - IV класса по Кеннеди, 25 человек - сочетание III и IV классов по Кеннеди. Характеристика удаленных зубов у обследованных пациентов с ХГП представлена в Таблице 63.

Из данных, представленных в Таблице 63, следует, что количественная характеристика дефектов зубных рядов у пациентов с ХГП на фоне АГ или на фоне стИБС была схожа: чаще имело место отсутствие от 8 до 14 зубов (57,8% и 60%) или от 1 до 7 зубов (33,3 и 27,8%). Среди пациентов с ХГП на фоне ХСН также наиболее часто регистрировали отсутствие от 8 до 14 зубов, значимо чаще,

чем при ХГП на фоне АГ или стИБС у пациентов с пародонтитом на фоне ХСН были удалены 15 и более зубов (38,7%).

Таблица 63 - Численная характеристика удаленных зубов у пациентов с ХГП на фоне сердечно-сосудистых заболеваний

Количество удаленных зубов	Группа пациентов			$\chi^2$
	с ХГП, на фоне АГ; n=90 (%)	с ХГП, на фоне стИБС; n=90 (%)	с ХГП, на фоне ХСН; n=93 (%)	
➤ 1-7	30 (33,3)	25 (27,8)	12 (12,9)	$\chi^2_1=10,80, p=0,001$ $\chi^2_2=6,27, p=0,012$ $\chi^2_3=0,66, p=0,418$
➤ 8-14	52 (57,8)	54 (60,0)	45 (48,4)	$\chi^2_1=1,62, p=0,203$ $\chi^2_2=2,48, p=0,115$ $\chi^2_3=0,09, p=0,762$
➤ 15 и более	8 (8,9)	11 (12,2)	36 (38,7)	$\chi^2_1=21,27, p<0,001$ $\chi^2_2=16,81, p<0,001$ $\chi^2_3=0,53, p=0,467$

Примечание:  $\chi^2_1$  – различия у пациентов с ХГП на фоне АГ по сравнению со значениями у пациентов с ХГП на фоне ХСН,  $\chi^2_2$  – различия у пациентов с ХГП на фоне стИБС по сравнению со значениями у пациентов с ХГП на фоне ХСН,  $\chi^2_3$  – различия у пациентов с ХГП на фоне АГ по сравнению со значениями у пациентов с ХГП на фоне стИБС.

Результаты ПЦР-анализа пародонтопатогенов в материале перодонтальных карманов или зубной бляшке у пациентов с ХГП на фоне ХСН представлены в Таблице 64. Установлено, что частота регистрации пародонтопатогенов и характеристика микробных ассоциаций у пациентов с ХГП на фоне стабильной ИБС и на фоне ХСН ишемического генеза не имела значимых различий. При средне-тяжелом и тяжелом течении ХГП на фоне ХСН по сравнению с ХГП легкой степени чаще обнаруживали *A.actinomycetemcomitans* и *P.gingivalis* (Таблица 65).

Среди пациентов с ХСН у 26 (26%) кардиологом был диагностирован I ФК, у 64 (64%) - II ФК, у 10 (10%) - III ФК по NYHA. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХГП различной степени тяжести и ХСН представлена в Таблице 66.

Таблица 64 - Частота выявления пародонтопатогенных видов бактерий в пародонтальных карманах и/или зубной бляшке пациентов с ХГП на фоне ХСН

Микроорганизмы	Группа пациентов		$\chi^2$	p
	с ХГП, на фоне ИБС, n=120 (%)	с ХГП, на фоне ХСН, n=100 (%)		
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	55 (45,8)	48 (48,0)	0,103	0,748
<i>P.gingivalis</i>	87 (72,5)	75 (75,0)	0,176	0,675
<i>T. forsythia</i>	103 (85,8)	78 (78,0)	2,296	0,130
<i>P.intermedia</i>	82 (68,3)	65 (65,0)	0,273	0,601
<i>T.denticola</i>	87 (72,5)	68 (68,0)	0,531	0,466
Не выявлено	5 (9,1)	3 (3,0)	0,212	0,645
<b>Число выявленных пародонтопатогенов в ассоциациях</b>				
- один	3 (2,5)	-	-	-
- два	13 (10,8)	12 (12,0)	0,060	0,806
- три	45 (37,5)	44 (44,0)	0,957	0,328
- четыре	36 (30)	27 (27,0)	0,240	0,624
- пять	19 (15,8)	14 (14,0)	0,168	0,682

Таблица 65 - Частота выявления пародонтопатогенных видов бактерий в пародонтальных карманах и/или зубной бляшке с пациентов ХГП и ХСН в зависимости от тяжести пародонтита

Микроорганизмы	Группа пациентов		$\chi^2$	p
	с ХГП легкой степени тяжести n=22 (%)	с ХГП средней и тяжелой степени тяжести, n=78 (%)		
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	5 (22,7)	43 (55,1)*	7,218	0,007
<i>P.gingivalis</i>	10 (45,5)	65 (83,3)*	13,131	<0,001
<i>T. forsythia</i>	15 (68,2)	63 (80,8)	1,584	0,208
<i>P.intermedia</i>	14 (63,6)	51 (65,4)	0,023	0,879
<i>T.denticola</i>	16 (72,7)	52 (66,7)	0,290	0,590

Примечание: \* - различия показателей пациентов с ХГП средней и тяжелой степени тяжести и пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы (p<0,05)

Таблица 66 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХГП и ХСН в зависимости от тяжести пародонтита

Показатель	Группа пациентов с		$\chi^2$ ; p
	ХГП легкой степени и ХСН, n=22	ХГП средней и тяжелой степени и ХСН, n= 78	
Возраст; лет	68,68±3,99	68,00±3,73	p=0,360
Класс ХСН по NYHA			
• I	8 (36,4)	18 (23,1)	$\chi^2=1,57$ ;p=0,210 $\chi^2=0,02$ ;p=0,279 $\chi^2=3,49$ ;p=0,062
• II	14 (63,6)	50 (64,1)	
• III	-	10 (12,8)	
ФВ ЛЖ; %			
• $\geq 50$	19 (86,4)	48 (61,5)*	$\chi^2=4,78$ ;p=0,029
• 41-49	3 (13,6)	30 (38,5)*	
NT-proBNP, пг/мл	181,59±46,40	228,78±92,88*	p=0,047
6-минутный тест ходьбы (6-МТ); м	447,73±69,83	401,22±61,07*	p=0,013
Наличие АГ; n (%)	22 (100,0)	78 (100,0)	-
Инфаркт миокарда в анамнезе; n (%)	6 (27,3)	28 (35,9)	$\chi^2=0,23$ ;p=0,634
Фибрилляция / трепетание предсердий; n (%)	3 (13,6)	50 (64,1)*	$\chi^2=17,5$ ; p<0,001
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе; n (%)	3 (13,6)	15 (19,2)	$\chi^2=0,23$ ;p=0,634
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе; n (%)	0	5 (6,4)	-
Дислипидемия; n (%)	16 (72,7)	66 (84,6)	$\chi^2=1,64$ ;p=0,200
ИМТ>30кг/м <sup>2</sup> ; n (%)	9 (40,9)	34 (43,6)	$\chi^2=0,50$ ;p=0,823
Частота курения; n (%)	9 (40,9)	43 (55,1)	$\chi^2=1,39$ ; p=0,238
вч-СРБ, мг/л; M±SD	3,41±1,13	9,57±4,41*	p<0,001

Примечание: данные представлены в виде M±SD; \*- различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени и ХСН статистически значимы (p<0,05).

Из данных, представленных в Таблице 66, следует, что и пациенты с ХГП различной степени тяжести на фоне ХСН были сопоставимы по возрасту, наличию АГ, частоте курения, ожирения. Пациенты со средне-тяжелым и тяжелым пародонтитом по сравнению с ХГП легкой степени имели более тяжелую ХСН, о чем свидетельствовали существенно более высокий уровень

N-концевого мозгового натрийуретического пропептида и меньшее расстояние при 6-ти минутной ходьбе.

Пациенты с ХГП средней и тяжелой степеней тяжести на фоне ХСН по сравнению с ХГП легкой степени имели более высокий уровень С-реактивного белка крови.

Результаты оценки эмоционального состояния пациентов с ХГП в сочетании с ХСН в сравнении с показателями у пациентов с ХГП на фоне стИБС представлены в Таблице 67.

Таблица 67 - Характеристика психоэмоционального состояния пациентов с хроническим пародонтитом в сочетании с ХСН

Показатель	Пациенты с	
	ХГП в сочетании со стИБС, n=120	с ХГП, на фоне ХСН, n=100
Уровень депрессии (CES-D), баллы	20,29±5,67	23,04±7,16*
Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина		
Реактивная тревожность; баллы	48,82±14,50	45,75±11,89
Уровень тревоги:		
- низкая степень	20 (16,7)	17 (17,0)
- умеренная степень	47 (39,2)	40 (40,0)
- высокая степень	53 (44,1)	43 (43,0)
Личностная тревожность, баллы	46,50±11,84	50,83±13,56*
Уровень тревоги:		
- низкая степень	20 (16,7)	7 (7,0)
- умеренная степень	42 (35,0)	39 (39,0)
- высокая степень	58 (48,3)	54 (54,0)

Примечание: данные представлены в виде M±SD; \* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП на фоне стИБС статистически значимы (p<0,05);

Установлено, что для пациентов с ХГП на фоне ХСН были характерны высокий уровень депрессии и личностной тревожности, значительно превосходящие таковые у пациентов с ХГП на фоне стИБС. Признаки депрессии имели место у 58 (58%) пациентов с сочетанным течением ХГП и ХСН, из них у 36 (36%) пациентов сумма баллов при тестировании соответствовала легкой депрессии, у 22 (22%) пациентов - умеренному депрессивному расстройству.

Уровень и реактивной и личностной тревожности в группе пациентов с сочетанной патологией ХГП и ХСН был высоким, у 43% и 54% пациентов соответственно сумма превышала 45 баллов.

Пациенты с ХСН и ХГП средней и тяжелой степени по сравнению с пациентами с ХГП легкой степени демонстрировали более высокий уровень депрессии ( $p=0,014$ ) и личностной тревожности ( $p=0,020$ ), тогда как уровень реактивной тревожности был сравним ( $p=0,163$ ) (Рисунок 38).

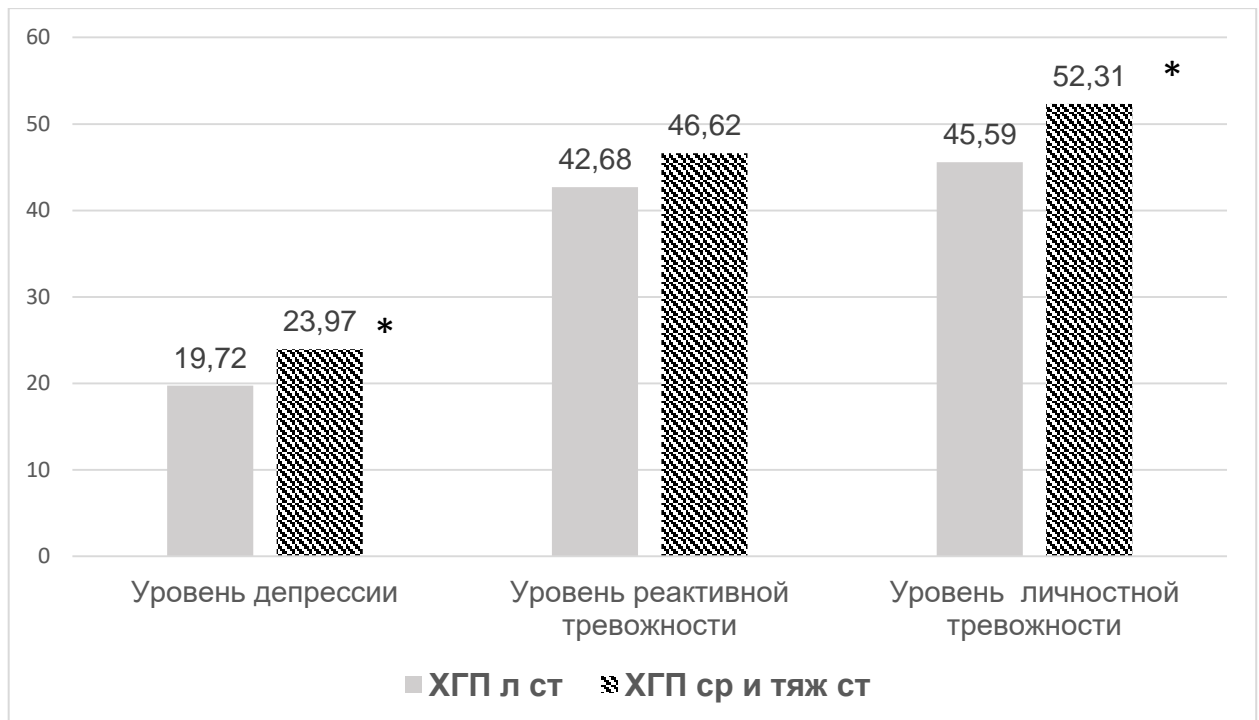


Рисунок 38 - Уровень депрессии (по шкале CES-D) и уровень тревожности у пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести в сочетании с ХСН (\* - различия в сравниваемых группах статистически значимы;  $p < 0,05$ )

Значения ультразвуковых структурных показателей сердца и оценка ТИМ ОСА пациентов с ХСН в сочетании с ХГП различной степени тяжести представлены в Таблице 68.

Таблица 68 - Показатели эхокардиографии и толщина комплекса «интима-медиа» у пациентов с ХСН в сочетании с пародонтитом

Показатель	ИБС и ХГП; n=120	Группа пациентов с ХСН и ХГП	
		ХГП легкой степени и ХСН, n=22	ХГП средней и тяжелой степени и ХСН, n= 78
ТИМ ОСА среднее; мм	0,90±0,20	0,85±0,13	0,91±0,21
ФВ ЛЖ ≥50%;	0	19 (86,4)	48 (61,5) #
ФВ ЛЖ 41-49%;	0	3 (13,6)	30 (38,5) #
КДРЛЖ; см	5,22 [5,00; 5,50]	5,26 [4,80; 5,50]	5,33 [5,02;5,50]
КСРЛЖ; см	3,38 [3,14; 3,60]	3,36 [3,20; 3,52]	3,42 [3,27; 3,60]
ИММЛЖ; г/м <sup>2</sup>	135,00 [110,00; 145,00]	137,00 [116,00; 150,00]	140,00 [115,00; 150,00]
СДЛА, мм рт. ст.	29,00 [25,00; 30,00]	33,00 [29,20; 35,00]	38,00 [31,50; 41,00] *#
Е/А; у.е.	0,90±0,19	0,85±0,09	0,72±0,12*#
ДТ; мс	195,00 [175,00; 215,00]	221,00* [200,00; 240,00]	238,00 [200,00; 260,00] *#
IVRT; мс	97,50 [88; 110]	112,00* [103,00; 125,00]	127,50 [102,50; 140,00] *#

Примечание: данные представлены в виде Me [25%;75%] и M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ИБС и ХГП статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени на фоне ХСН статистически значимы (p<0,05).

Результаты эхокардиографии показали статистически значимые различия по ряду параметров ЭхоКГ между больными с ХСН в сочетании с ХГП легкой степени или ХГП средне-тяжелой и тяжелой степени. Более низкая фракция выброса, показатели, характеризующие нарушение диастолической функции левого желудочка и легочную гипертензию были более значимы при ХСН в сочетании с ХГП средне-тяжелой и тяжелой степени. Эти различия в целом характеризуют ассоциацию выраженных форм ХСН с более тяжелым поражением пародонта.

Результаты оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с ХГП и ХСН представлены в Таблице 69.

Таблица 69 - Показатели эндотелиальной функции у пациентов с пародонтитом на фоне ХСН и на фоне ИБС

Показатель	Практически здоровые лица; n =25	Группа пациентов с	
		с ХГП легкой степени; в сочетании со сИИБС и в сочетании с ХСН; n=33/22	с ХГП средней и тяжелой степени; в сочетании со сИИБС и в сочетании с ХСН; n= 87/78
ЭТ-1; нг/мл	1,58±1,42	<u>4,52±1,56*</u> 7,54±1,60* <sup>&amp;</sup>	<u>5,79±1,94*#</u> 9,28±2,13* <sup>&amp;#</sup>
sICAM-1; нг/мл	238,52±111,92	<u>429,64±90,77*</u> 537,64±93,73* <sup>&amp;</sup>	<u>489,68±98,14*#</u> 654,83±87,82* <sup>&amp;#</sup>
sVCAM-1; нг/мл	768,76±107,52	<u>932,21±137,35*</u> 1067,86±120,80* <sup>&amp;</sup>	<u>1012,52±184,58*#</u> 1195,63±218,45* <sup>&amp;#</sup>
sE-селектин; нг/мл	20,72±7,17	<u>38,67±10,18*</u> 66,45±12,05* <sup>&amp;</sup>	<u>57,29±21,07*#</u> 85,36±21,38* <sup>&amp;#</sup>
sP-селектин; нг/мл	129,80±54,28	<u>186,06±31,67*</u> 235,45±27,51* <sup>&amp;</sup>	<u>211,37±51,69*#</u> 312,24±51,38* <sup>&amp;#</sup>
ЭЗВД;%	15,40±6,58	<u>9,48±1,97*</u> 7,59±1,74* <sup>&amp;</sup>	<u>8,63±1,81*#</u> 6,58±1,73* <sup>&amp;#</sup>

Примечание: данные представлены в виде M±SD; в числителе расположены показатели у больных ХГП в сочетании со сИИБС, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании с ХСН; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); & - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП в сочетании со сИИБС статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы (p<0,05).

У пациентов с ХГП на фоне ХСН по сравнению с пациентами с фоновой сИИБС отмечены более существенное повышение уровня в крови эндотелина-1, селектинов (Е-селектина, Р-селектина) и молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) соответственно степени тяжести пародонтита. Показатель ЭЗВД плечевой артерии при ХСН в сочетании с ХГП различной степени тяжести был

существенно снижен и значимо отличался от значений, характерных для стИБС в сочетании с ХГП.

Результаты корреляционного анализа между маркерами тяжести пародонтита, критериями тяжести ХСН с одной стороны и с концентрацией маркеров эндотелиальной дисфункции, с другой стороны, у пациентов с ХГП и ХСН представлены в Таблице 70.

Таблица 70 - Коэффициенты корреляции между маркерами воспаления пародонта, критериями тяжести ХСН и уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у пациентов с ХГП и ХСН

Показатель	Коэффициент корреляции с уровнем маркера в крови (r)			
	вч-СРБ	ICAM-1	VCAM-1	ЭТ-1
6-МТ	N	N	N	N
NT-proBNP	N	N	N	0,56*
Пародонтальный индекс (Russel)	0,58*	0,40*	0,44*	0,40*
Количество удаленных зубов	0,47*	N	N	0,58*

Примечание: – r - коэффициент корреляции Спирмена, N – статистически незначимая корреляция, \* - статистически значимая корреляция ( $p < 0,05$ ).

Нами определено, что значение пародонтального индекса у пациентов с ХГП и ХСН коррелирует с нарастанием концентрации в крови вч-СРБ, молекул межклеточной адгезии и ЭТ-1. Связи концентрации NT-proBNP в крови или дистанции при 6-МТ с маркерами воспаления (уровень вч-СРБ, молекул адгезии) установлено не было. Тогда как уровень ЭТ-1 в крови коррелировал с концентрацией NT-proBNP ( $r=0,56$ ,  $p < 0,001$ ). Очевидно, что изменения пептида, характеризующего ремоделирование миокарда, в большей степени связано с нейрогормональной активацией, регуляцией вазоконстрикции, а не степенью воспаления.

В Таблице 71 представлены результаты анализа содержания в ротовой жидкости интерлейкинов у пациентов с ХГП и ИБС.

Таблица 71 - Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с пародонтитом на фоне ХСН и на фоне стИБС

Показатель	Группа обследованных		
	с ХГП легкой степени; в сочетании со стИБС и в сочетании с ХСН; n=33/22	ХГП средней степени; в сочетании со стИБС и в сочетании с ХСН, n= 66/40	ХГП тяжелой степени; в сочетании со стИБС и в сочетании с ХСН, n= 21/38
Интерлейкин-6; пг/мл	<u>21,51±9,55</u> 28,41±7,46	<u>68,41±21,75 *</u> 86,35±24,96* <sup>&amp;</sup>	<u>78,57±20,07**</u> 101,65±22,49** <sup>&amp;</sup>
Интерлейкин-10; пг/мл	<u>22,57±9,45</u> 25,73±8,55	<u>48,63±17,77 *</u> 57,11±22,00*	<u>68,76±16,84**</u> 74,90±17,70**
Интерлейкин-12; пг/мл	<u>18,48±9,48</u> 26,64±9,41	<u>41,42±19,04 *</u> 50,38±21,81*	<u>60,24±15,20**</u> 67,67±20,10**
Интерлейкин-18; пг/мл	<u>21,73±13,67</u> 27,09±14,28	<u>70,23±18,36*</u> 85,38±18,86* <sup>&amp;</sup>	<u>82,38±27,18*</u> 105,96±21,03** <sup>&amp;</sup>

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; в числителе расположены показатели у больных ХГП в сочетании со стИБС, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании с ХСН; \* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \*\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести статистически значимы ( $p < 0,05$ ); & - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП в сочетании со стИБС статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Концентрация цитокинов в ротовой жидкости нарастала соответственно тяжести пародонтита как на фоне ИБС, так и на фоне ХСН ишемического генеза. Вместе с тем, нами выявлены отличия в содержании некоторых провоспалительных цитокинов в зависимости от характера фоновой патологии. Так, концентрация ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости пациентов с средне-тяжёлым и тяжелым пародонтитом на фоне ХСН была существенно выше, чем на фоне стИБС.

В Таблице 72 представлены результаты морфометрического анализа ТК десны и клеток десны, иммунопозитивных к мелатонину, ЭТ-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с пародонтитом и ХСН.

Таблица 72 - Тучные клетки десны и площадь экспрессии клеток пародонта, позитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с пародонтитом на фоне ХСН и на фоне стИБС

Показатель		Практически здоровые лица; n=25	Группа пациентов с		
			ХГП легкой степени; в сочетании со стИБС и в сочетании с ХСН, n=33/22	ХГП средней степени; в сочетании со стИБС и в сочетании с ХСН, n= 66/40	ХГП тяжелой степени; в сочетании со стИБС и в сочетании с ХСН, n= 21/38
Тучные клетки десны, среднее кол-во на 1 поле зрения		2,38±0,79	$\frac{4,54 \pm 1,95^*}{4,95 \pm 2,01^*}$	$\frac{7,48 \pm 2,27^* \#}{8,27 \pm 1,82^* \#}$	$\frac{9,57 \pm 2,46^* \#\#}{10,58 \pm 2,37^* \#\#}$
Мелатонин-позитивные клетки	площ.экспрессии, %	3,56±1,98	$\frac{5,66 \pm 2,50^*}{5,73 \pm 2,64^*}$	$\frac{8,18 \pm 3,24^{* \# \#}}{7,77 \pm 2,21^{* \# \#}}$	$\frac{2,43 \pm 1,78^{* \# \#}}{1,71 \pm 1,67^{* \# \#}}$
	опт.плотность экспрессии, опт.ед.	0,18±0,11	$\frac{0,24 \pm 0,11^*}{0,16 \pm 0,08}$	$\frac{0,34 \pm 0,14^*}{0,25 \pm 0,11}$	$\frac{0,11 \pm 0,08}{0,09 \pm 0,08}$
ЭТ-1-позитивные клетки	площ.экспрессии, %	2,92±2,00	$\frac{6,88 \pm 2,22^*}{8,27 \pm 2,25^* \&}$	$\frac{8,56 \pm 2,20^{* \#}}{10,00 \pm 2,15^{* \# \&}}$	$\frac{9,67 \pm 1,91^{* \# \#}}{11,81 \pm 3,67^{* \# \# \&}}$
	опт.плотность экспрессии, опт.ед.	0,23±0,16	$\frac{0,23 \pm 0,12}{0,21 \pm 0,10}$	$\frac{0,21 \pm 0,15}{0,18 \pm 0,09}$	$\frac{0,18 \pm 0,10}{0,14 \pm 0,09}$
е-NO-синтаза-позитивные клетки	площ.экспрессии, %	7,92±1,95	$\frac{5,24 \pm 2,25^*}{3,86 \pm 2,10^* \&}$	$\frac{4,06 \pm 1,98^* \#}{2,58 \pm 1,75^* \# \&}$	$\frac{2,95 \pm 1,43^* \#\#}{1,58 \pm 1,39^* \#\# \&}$
	опт.плотность экспрессии, опт.ед.	0,32±0,13	$\frac{0,25 \pm 0,15}{0,20 \pm 0,11^*}$	$\frac{0,23 \pm 0,17}{0,16 \pm 0,08^*}$	$\frac{0,15 \pm 0,17}{0,11 \pm 0,10}$
CD 34 <sup>+</sup> -позитивные клетки	площ.экспрессии, %	8,98±2,62	$\frac{5,48 \pm 1,75^*}{4,09 \pm 1,72^* \&}$	$\frac{4,32 \pm 1,93^* \#}{3,08 \pm 1,57^* \# \&}$	$\frac{3,00 \pm 1,61^{* \# \#}}{1,77 \pm 1,53^{* \# \# \&}}$
	опт.плотность экспрессии, опт.ед.	0,28±0,16	$\frac{0,26 \pm 0,15}{0,20 \pm 0,08^*}$	$\frac{0,20 \pm 0,15}{0,15 \pm 0,08^*}$	$\frac{0,15 \pm 0,10}{0,11 \pm 0,10}$

Примечание: данные представлены в виде M±SD; в числителе расположены показатели у больных ХГП в сочетании со стИБС, в знаменателе - у больных ХГП в сочетании с ХСН; \* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП легкой степени тяжести статистически значимы (p<0,05); ## - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП средней степени тяжести статистически значимы (p<0,05); & - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП на фоне стИБС статистически значимы (p<0,05).

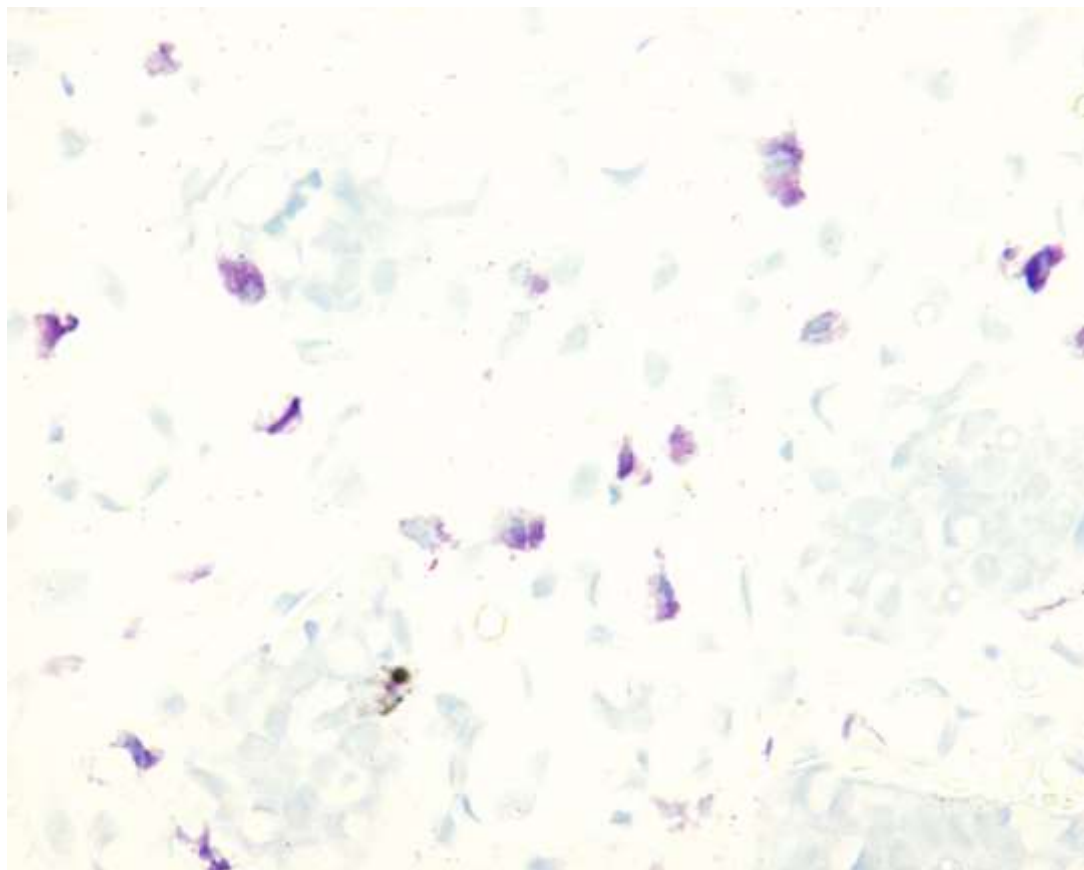


Рисунок 39 - Пациент С., 67 лет. Биоптат десны.  
Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени.  
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в 2019 году).  
ХСН IIА, 2 ФК по NYHA.  
Гиперплазия, дегрануляция тучных клеток.  
Реакция метахромазии с толуидиновым синим. x400

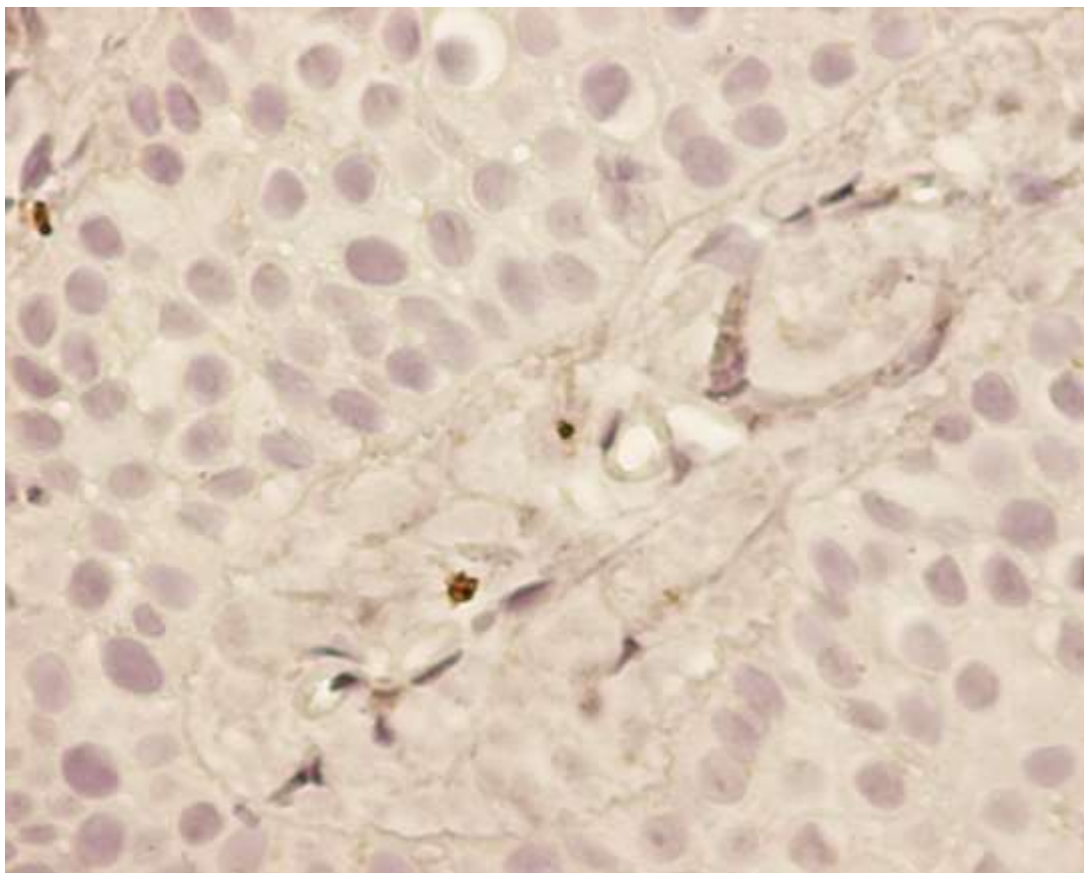


Рисунок 40 - Пациентка С., 67 лет. Биоптат десны.  
Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени.  
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в 2017 году).  
ХСН IIА, 2 ФК по NYHA.  
В сосудах десны определяются единичные клетки, иммунопозитивные  
к NO-синтазе. Иммуногистохимический метод. х600

У пациентов с ХГП на фоне ХСН регистрировали увеличение количественной плотности ТК десны соответственно тяжести заболевания пародонта (Рисунок 39). Количественная плотность ТК десны коррелировала со значениями ПИ ( $r=0,47$ ;  $p<0,001$ ). У пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести обнаруживали повышение экспрессии клеток десны, позитивных к мелатонину, а у пациентов с пародонтитом тяжелой степени - снижение экспрессии мелатонин-продуцирующих клеток. Выявленные изменения количественной характеристики ТК и мелатонин-позитивных клеток при пародонтите не имели особенностей в зависимости от характера фоновой патологии.

Для пациентов с ХГП на фоне ХСН было характерным повышение экспрессии эндотелиальных клеток десны, позитивных к ЭТ-1, и снижение экспрессии клеток, позитивных к NO-синтазе (Рисунок 40), и ПЭК соответственно тяжести пародонтита. Показатель экспрессии клеток десны, позитивных к ЭТ-1, коррелировал со значением индекса ПИ ( $r=0,47$ ;  $p<0,001$ ), и был взаимосвязан с содержанием ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости (соответственно  $r=0,52$  и  $0,45$ ,  $p<0,001$ ). Отмеченные изменения экспрессии клеток десны были связаны и с характером фоновой сердечно-сосудистой патологии, достоверно более выражены у пациентов с ХГП на фоне ХСН, чем на фоне СИБС без сердечной недостаточности.

Таким образом, среди пациентов с ХГП и ХСН ишемического генеза преобладает поражение пародонта средне-тяжелой и тяжелой степени, с обширными дефектами зубных рядов (отсутствие 8 зубов и более у 87,1% пациентов). Нами установлено, что имеется ассоциация тяжести пародонтита с выраженностью признаков сердечной недостаточности: клинических (расстояние при тесте 6-минутной ходьбы), лабораторных (уровень в крови NT-proBNP), функциональных (более низкая фракция выброса, нарушение диастолической функции левого желудочка и легочная гипертензия).

Эндотелиальная дисфункция при ХГП и ХСН усугубляется соответственно тяжести пародонтита и ХСН, а связующим механизмом между

пародонтитом и сердечной недостаточностью может рассматриваться нейрогормональная активация, связанная с повышением уровня эндотелина-1 в крови пациентов.

Изменение содержания цитокинов в ротовой жидкости преимущественно характеризует тяжесть патологии пародонта, однако ряд маркеров имеет особенности динамики в зависимости от фоновой патологии. Так, в проведенном нами исследовании концентрация ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости пациентов с средне-тяжёлым и тяжёлым пародонтитом на фоне ХСН превышала таковую на фоне стабильной стенокардии.

Нами установлены закономерности изменения вазоактивных маркеров в десне, как экспрессия клеток, позитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>-клеток, не только в зависимости от тяжести пародонтита, но и от характера фоновой патологии с ухудшением показателей при ХСН. Это позволяет заключать, что коморбидность пародонтита и заболеваний сердечно-сосудистой системы ишемического генеза – закономерность, а в основе развития и прогрессии сочетанной патологии пародонта и сердечно-сосудистой системы лежит нейрогуморальная активация, имеющая генерализованный характер, одним из триггеров которой служит системная воспалительная реакция.

## **7.2. Результаты стоматологического ортопедического лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и хронической сердечной недостаточностью**

Пациентам, имеющим дефекты зубных рядов, проведено протезирование зубов: 33 пациентам установлены мостовидные металлические зубные протезы (МетП), 30 - мостовидные металлокерамические зубные протезы (МКП), 30 пациентам проведено протезирование частичными съёмными зубными протезами с базисом из термопластических полимеров (ТП-ЧСП). Группы пациентов были репрезентативны по полу, возрасту, тяжести пародонтита и сердечной недостаточности. Первая точка обследования пациентов - через три

месяца от начала лечения пародонтита, непосредственно после установки протезов, вторая - через 12 месяцев после протезирования. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц.

После установки МетП, МКП или ТП-ЧСП пациенты не отмечали жалоб, связанных с «оральным гальванизмом».

Характеристика состояния тканей пародонта через год после протезирования представлена в Таблице 73.

Таблица 73 - Частота ремиссии пародонтита у пациентов с ХСН через год использования зубных протезов

Группы пациентов	Частота ремиссии; n (%)
Пациенты с ХГП и ИБС, использующие МетП, n=33	14 (42,4)
Пациенты с ХГП и ИБС, использующие МКП, n=30	21 (70,0)* $\chi^2=4,84, p=0,028$
Пациенты с ХГП и ИБС, использующие ТП-ЧСП, n=30	22 (73,3)* $\chi^2=6,13, p=0,013$

Примечание: \* - различия по сравнению со значениями у пациентов с МетЗП статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Через год после лечения и протезирования ремиссия пародонтита имела место у 70% пациентов, которым были установлены МКП, у 73,3% пациентов, использующих ТП-ЧСП и значимо реже – у 42,4% пациентов, которым было выполнено протезирование МетП.

Индекс гигиены (ОНИ-S) составил в группе пациентов с МКП -  $1,62\pm 0,58$ , пациентов с ТП-ЧСП -  $1,54\pm 0,67$ . У пациентов с МетП были отмечены неудовлетворительные показатели гигиены: индекс ОНИ-S составил  $2,27\pm 0,63$ .

У 70% пациентов с МКП, и у 73,3% - с ТП-ЧСП ДНК пародонтопатогенов в изученных образцах не выявлено. У пациентов с МетП пародонтопатогенные

микроорганизмы определяли значимо чаще (57,6%), чем у пациентов с МКП (30%) ( $\chi^2 = 4,84, p= 0,028$ ) и с ТП-ЧСП (26,7%) ( $\chi^2 = 6,13, p= 0,013$ ).

Таблица 74 - Частота выявления пародонтопатогенов в зубной бляшке пациентов с пародонтитом на фоне ХСН через год после протезирования зубов

Микроорганизмы	До лечения - пациенты с ХГП и ХСН, n=100 (%)	После лечения: пациенты с ХГП и ХСН, использующие		
		МетП, n=33 (%)	МКП, n=30 (%)	ТП-ЧСП, n=30 (%)
A.ac.	48 (48,0)	3 (9,1)*	0	0
P.gingivalis	75 (75,0)	19 (57,6)	9 (30,0) *#	5 (15,6) *#
T. forsythia	78 (78,0)	13 (39,4)*	5 (16,7) *#	4 (12,5) *#
P.intermedia	65 (65,0)	5 (15,2) *	5 (16,7) *	0
T.denticola	68 (68,0)	0	0	0
Не выявлено	3 (3,0)	14 (42,4)*	21 (70,0)* #	22 (73,3)* #

Примечание: \* - различия по сравнению со значениями у пациентов ХГП и ХСН до лечения статистически значимы ( $p<0,05$ ); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с МетЗП статистически значимы ( $p<0,05$ ).

В группе пациентов, использующих МетП существенно чаще, чем у пациентов с МКП и ТП-ЧСП определяли пародонтопатогенные виды бактерий 1-го порядка, как P.gingivalis (57,6% vs 30% и 15,6%;  $\chi^2 = 4,84, p= 0,028$  и  $\chi^2 = 11,15, p= 0,001$  соответственно) и T. forsythia (39,4% vs 16,7% и 12,5%,  $\chi^2 = 3,98, p= 0,046$  и  $\chi^2 = 5,42, p= 0,020$  соответственно).

Следовательно, использование мостовидных металлических зубных протезов из металлов у пациентов с ХСН ассоциировано с высокой частотой обострения пародонтита через год после протезирования.

В течение года госпитализированы по поводу декомпенсации сердечной недостаточности были 4 пациента (12,1%) из группы МетП, 3 пациента (10%) из группы МКП и 3 пациента (10%) из группы ТП-ЧСП. Среди причин декомпенсации: нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий), неэффективный контроль АД и низкая приверженность к терапии. У всех

пациентов декомпенсация СН была ассоциирована с обострением пародонтита примерно в эти же сроки.

Ремиссия пародонтита и эффективная терапия сердечно-сосудистого заболевания сопровождалась снижением выраженности депрессивных расстройств, уровня реактивной и личностной тревожности (Таблица 75).

Таблица 75 - Характеристика эмоционального состояния пациентов с ХГП в сочетании с ХСН через год после протезирования зубов

	Уровень депрессии (CES-D), баллы	Реактивная тревожность; баллы	Личностная тревожность, баллы
До лечения-пациенты с ХГП и ХСН, n=100	23,04±7,16	45,75±11,89	50,83±13,56
Группа пациентов с ХГП и ХСН, после лечения:			
с МетП, n=30	21,18±5,20 p <sub>1</sub> =0,326	39,61±10,33* p <sub>1</sub> =0,013	43,00±9,38* p <sub>1</sub> =0,003
с МКП, n=28	19,27±6,38*# p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,047	33,73±5,37*# p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,023	35,83±9,64*# p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,010
с ТП-ЧСП, n=32	18,53±5,68*# p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,041	32,27±8,98*# p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,015	33,80±11,78*# p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,001

Примечание: данные представлены в виде M±SD; \* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и ХСН до лечения статистически значимы (p<sub>1</sub>); # - различия по сравнению со значениями у пациентов с МетЗП статистически значимы (p<sub>2</sub>).

У пациентов с МетП после лечения понизился уровень реактивной и личностной тревожности, значимых отличий уровня депрессии установлено не было. Через год у пациентов с МКП и ТП-ЧСП отмечено достоверное снижение уровня депрессии, меньшая выраженность реактивной и личностной тревожности по сравнению с показателями до лечения и пациентами с МетП.

Проведена оценка функции эндотелия у пациентов с ХГП и ХСН через три месяца от начала лечения и через 12 месяцев после установки зубных протезов. Результаты оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с ХГП и ХСН после протезирования представлены в Таблицах 76-77.

Через 3 месяца успешного лечения пародонтита и сердечно-сосудистого заболевания у пациентов всех наблюдаемых групп отметили положительную динамику вазоактивных маркеров. Концентрации в крови ЭТ-1, молекул межклеточной адгезии и селектинов значимо снижались, а показатели ЭЗВД плечевой артерии – несколько улучшались по сравнению с исходными значениями у пациентов до лечения. Улучшение функционального состояния эндотелия происходило на фоне снижения концентрации вч-СРБ крови.

Через год после протезирования у пациентов, использующих МКП и ТП-ЧСП, концентрация в крови ЭТ-1, состояние вазодилатационной и адгезивной функций эндотелия оставались в пределах результатов, достигнутых через три месяца лечения.

У пациентов, использующих МетП, через год установлена отрицательная динамика показателей функциональной активности эндотелия, которые соответствовали значениям до начала лечения. В этой группе нами выявлено достоверное повышение концентрации ЭТ-1, молекул адгезии, селектинов и снижение величины ЭЗВД плечевой артерии по сравнению с пациентами, использующих МКП и ТП-ЧСП.

Через три месяца терапии отмечена положительная динамика содержания цитокинов в ротовой жидкости, хотя контрольных значений достигали только показатели ИЛ-10 и ИЛ-12, а уровень ИЛ-6 и ИЛ-18 оставался повышенным (Таблица 78-79).

Через год использования зубных протезов концентрация цитокинов в ротовой жидкости была повышена, что соответствовало обострению пародонтита. В большей степени эти изменения были характерны для пациентов с МетП, а содержание ИЛ-6 и ИЛ-18 практически в 2 раза превышало концентрацию ИЛ-10 и ИЛ-12.

Результаты морфометрического анализа ТК десны и клеток пародонта, позитивных к мелатонину, эндотелину-1, NO-синтазе и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с пародонтитом и стИБС в динамике лечения представлены в Таблицах 80-81.

Таблица 76 - Изменение параметров эндотелиальной функции у пациентов с пародонтитом на фоне ХСН через три месяца лечения

Показатель	До лечения - пациенты с ХГП и ХСН, n=100	После лечения - пациенты с ХГП и ХСН, использующие		
		МетП, n=33	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=30
ЭТ-1; нг/мл	8,90±2,14	7,73±1,61*	7,57±1,92*	7,43±2,37*
sICAM-1; нг/мл	629,05±101,21	562,39±106,19*	539,07±99,15*	547,57±104,89*
sVCAM-1; нг/мл	1167,52±207,46	959,58±222,65*	976,07±197,86*	932,47±191,90*
sE-селектин;нг/мл	81,20±21,17	64,15±20,14*	68,17±19,37*	57,43±21,20*
sP-селектин;нг/мл	295,34±56,88	214,09±55,60*	225,83±52,47*	197,50±58,64*
ЭЗВД; %	6,80±1,77	8,15±1,89 *	8,37±2,14*	8,70±1,73*
вч-СРБ; мг/л	8,22±4,69	4,82±1,80*	3,93±2,30*	4,57±2,11*

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и ХСН до лечения статистически значимы (p<0,05).

Таблица 77 - Изменение параметров эндотелиальной функции у пациентов с пародонтитом на фоне ХСН через год после протезирования зубов

Показатель	До лечения - пациенты с ХГП и ХСН, n=100	После лечения - пациенты с ХГП и ХСН, использующие		
		МетП, n=33	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=30
ЭТ-1; нг/мл	8,90±2,14	8,67±1,90	7,60±2,01*#	7,50±2,40*#
sICAM-1; нг/мл	629,05±101,21	609,85±92,41	583,73±95,83*	570,90±123,95*
sVCAM-1; нг/мл	1167,52±207,46	1105,33±210,66	989,40±215,69*#	955,60±192,71*#
sE-селектин; нг/мл	81,20±21,17	78,85±16,76	70,30±19,45*#	62,70±22,15*#
sP-селектин; нг/мл	295,34±56,88	284,08±55,53	238,00±54,88*#	215,50±71,68*#
ЭЗВД; %	6,80±1,77	6,64±1,85	8,07±2,40*#	7,77±1,89*#
вч-СРБ; мг/л	8,22±4,69	7,54±3,88	5,13±2,47*#	5,43±2,66*#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и ХСН до лечения статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов МетП статистически значимы (p<0,05).

Таблица 78 - Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с ХГП на фоне ХСН через три месяца лечения

Показатель	Практически здоровые лица, n=25	До лечения - пациенты с ХГП и ХСН, n=100	После лечения - пациенты с ХГП и ХСН, использующие		
			МетП, n=33	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=30
ИЛ-6; пг/мл	3,70±2,12	81,56±35,72	32,30±14,18*#	25,50±13,41*#	22,33±13,18*#
ИЛ-10; пг/мл	4,80±3,45	59,46±26,05	8,64±8,32#	7,83±4,58#	8,33±7,23#
ИЛ-12; пг/мл	7,64±4,42	54,15±24,80	10,61±9,00#	9,67±5,90#	12,67±9,90#
ИЛ-18; пг/мл	9,56±5,32	83,26±36,52	34,45±12,63*#	24,83±13,86*#	27,50±12,30*#

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и ХСН до лечения статистически значимы (p<0,05).

Таблица 79 - Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с ХГП на фоне ХСН через год после протезирования зубов

Показатель	Практически здоровые лица, n =25	До лечения - пациенты с ХГП и ХСН, n=100	После лечения - пациенты с ХГП и ХСН, использующие		
			МетП, n=33	МКП, n=30	ТП-ЧСП, n=30
ИЛ-6; пг/мл	3,70±2,12	81,56±35,72	62,42±22,78*#	32,67±17,94*#&	30,90±12,96*#&
ИЛ-10; пг/мл	4,80±3,45	59,46±26,05	36,45±19,88*#	25,33±14,74*#&	18,67±7,87*#&
ИЛ-12; пг/мл	7,64±4,42	54,15±24,80	31,51±19,78*#	20,17±13,29*#&	16,33±13,00*#&
ИЛ-18; пг/мл	9,56±5,32	83,26±36,52	68,72±23,58*#	37,33±16,49*#&	32,83±14,06*#&

Примечание: данные представлены в виде M±SD;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и ХСН до лечения статистически значимы (p<0,05);

& - различия в сравнении со значениями у пациентов с МетП статистически значимы (p<0,05).

Таблица 80 - Изменение количественной плотности тучных клеток десны и площади экспрессии клеток пародонта, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с ХГП на фоне ХСН через три месяца лечения

Показатель	Практически здоровые лица, n=25	До лечения - пациенты с ХГП и ХСН, n=100 (62/38)	После лечения - пациенты с ХГП и ХСН, использующие		
			МетП, n=33 (14/19)	МКП, n=30 (14/16)	ТП-ЧСП, n=30 (13/17)
Тучные клетки десны, среднее кол-во на 1 поле зрения	2,38±0,79	8,73±3,11*	3,39±2,03*#	3,20±2,20#	3,33±1,97#
Площадь экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток, %	3,56±1,98	<u>6,71±2,78*</u> 1,71±1,67*	<u>4,21±2,12#</u> 1,32±1,29*	<u>3,86±1,83#</u> 1,81±1,28*	<u>3,69±1,55#</u> 1,88±1,80*
Площадь экспрессии ЭТ-1- иммунопозитивных клеток, %	2,92±2,00	10,52±3,37*	7,82±3,54*#	7,30±3,04*#	7,57±3,06*#
Площадь экспрессии e-NO-синтаза-иммунопозитивных клеток, %	7,92±1,95	2,34±1,88*	3,54±1,77*#	4,47±2,16*#	4,30±1,95*#
Площадь экспрессии CD 34 <sup>+</sup> -иммунопозитивных клеток, %	8,98±2,62	2,64±1,84*	3,79±2,58*#	4,27±1,70*#	4,80±2,19*#

Примечание: данные представлены в виде M±SD; в числителе расположены показатели экспрессии мелатонин-позитивных клеток у больных ХГП легкой и средней степени в сочетании с ХСН, в знаменателе - у больных ХГП тяжелой степени в сочетании с ХСН;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и ХСН до лечения статистически значимы (p<0,05).

Таблица 81 - Изменение количественной плотности тучных клеток десны и площади экспрессии клеток пародонта, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, у пациентов с ХГП на фоне ХСН через год после протезирования зубов

Показатель	Практически здоровые лица, n=25	До лечения - пациенты с ХГП и ХСН, n=100 (62/38)	После лечения - пациенты с ХГП и ХСН, использующие		
			МетП, n=33 (14/19)	МКП, n=30 (14/16)	ТП-ЧСП, n=30 (13/17)
Тучные клетки десны, среднее кол-во на 1 поле зрения	2,38±0,79	8,73±3,11*	6,24±2,63*#	3,47±2,49#&	3,27±2,13#&
Площадь экспрессии мелатонин-иммунопозитивных клеток, %	3,56±1,98	<u>6,71±2,78*</u> 1,71±1,67*	<u>5,58±3,03*</u> 1,53±1,39*	<u>4,21±2,00#</u> 1,94±1,61*	<u>4,46±1,85#</u> 1,88±1,69*
Площадь экспрессии ЭТ-1- иммунопозитивных клеток, %	2,92±2,00	10,52±3,37*	9,21±3,52*	7,83±2,97*#&	7,63±2,93*#&
Площадь экспрессии e-NO-синтаза-иммунопозитивных клеток, %	7,92±1,95	2,34±1,88*	2,85±1,33*	4,70±2,28*#&	4,27±2,15*#&
Площадь экспрессии CD 34 <sup>+</sup> -иммунопозитивных клеток, %	8,98±2,62	2,64±1,84*	2,79±1,73*	4,43±2,04*#&	4,87±2,29*#&

Примечание: данные представлены в виде M±SD; в числителе расположены показатели экспрессии мелатонин-позитивных клеток у больных ХГП легкой и средней степени в сочетании с ХСН, в знаменателе - у больных ХГП тяжелой степени в сочетании с ХСН;

\* - различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05);

# - различия по сравнению со значениями у пациентов с ХГП и ХСН до лечения статистически значимы (p<0,05);

& - различия в сравнении со значениями у пациентов с МетП статистически значимы (p<0,05).

Через три месяца от начала лечения пародонтита для ремиссия пародонтита было характерным восстановление количественной плотности ТК десны, а у пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести и экспрессии клеток, позитивных к мелатонину. У пациентов всех наблюдаемых групп с пародонтитом тяжелой степени сохранялось снижение экспрессии мелатонин-позитивных клеток.

У пациентов всех сравниваемых групп площадь экспрессии эндотелин-1-позитивных клеток значимо уменьшалась, а клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, значимо увеличивалась по сравнению с исходными значениями, но не достигала значений у практически здоровых лиц.

В группе пациентов, использующих МКП и ТП-ЧСП, через год сохранялась в пределах контрольных значений морфофункциональная характеристика ТК, а среди пациентов с ХГП легкой и средней степени и клеток, позитивных к мелатонину. Также определены позитивные изменения экспрессии клеток десны, иммунореактивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, по сравнению с результатами до лечения, но контрольных показателей достигнуто не было.

Сохраняющаяся особенность тяжелого пародонтита у пациентов с ХСН не зависимо от проводимого лечения и протезирования – снижение экспрессии мелатонин-позитивных клеток десны.

У пациентов с ХГП и ХСН, которым были установлены металлические штамповано-паяные зубные протезы через год наблюдения у 57,6% развивалось обострение пародонтита, что было ассоциировано с повышением количественной плотности ТК, а у пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести и клеток десны, позитивных к мелатонину. Обострение пародонтита при использовании МетП сопровождалось повышением экспрессии ЭТ-1 и уменьшением экспрессии клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup> по сравнению с показателями у пациентов с МКП и ТП-ЧСП.

Для оценки риска обострения пародонтита в течение года проведен анализ изученных клинических, иммунологических и морфологических факторов, полученных через 3 месяца от начала лечения.

Наиболее значимыми предикторами обострения пародонтита в течение года оказались:

- площадь экспрессии клеток десны, позитивных к ЭТ-1 (%) (Статистика Вальда=8,327,  $\beta=1,710$ ,  $p=0,001$ );
- площадь экспрессии клеток десны, позитивных к CD34<sup>+</sup> (%) (Статистика Вальда=3,215,  $\beta=0,630$ ,  $p=0,023$ );
- содержание ИЛ-18 в ротовой жидкости (пг/мл) (Статистика Вальда=2,867,  $\beta=0,088$ ,  $p=0,042$ ).

Логистическая регрессионная функция для оценки вероятности обострения пародонтита у пациентов с ХСН в течение года выглядит следующим образом:

$$Y(x) = -15,459 + 1,710x_1 - 0,630x_2 + 0,088x_3$$

где Y- целевая функция, x – определяемые факторы

если  $Y \geq 1$ , то можно предполагать у пациента в течение года обострение ХГП,

если  $Y < 1$ , то можно предполагать у пациента ремиссию ХГП.

Для предложенной модели R-квадрат Кокса и Снелла составил 0,665, R-квадрат Нэйджелкерка – 0,914. При проверке модель верно отнесла пациентов к той или иной группе в 76,5% случаев.

Таким образом, оптимальным вариантом зубного протезирования пациентов с ХГП и ХСН являются несъемные металлокерамические зубные протезы и частичные съемные зубные протезы с базисом из термопластических полимеров. Использование штамповано-паяных (металлических) мостовидных зубных протезов пациентами с ХГП и ХСН ассоциировано с обострением пародонтита, нарастанием системной воспалительной реакции и нейрогуморальной активности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические исследования подтверждают связь между пародонитом и целым рядом соматических заболеваний, лидером среди которых по распространенности и медико-социальной значимости являются болезни системы кровообращения. В России, как и во всем мире, ССЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности. Снижение сердечно-сосудистой смертности является приоритетной задачей мероприятий в рамках национального проекта «Здравоохранение». Однако, коррекция традиционных факторов риска не позволяет достичь необходимого контроля ССЗ, что заставляет искать более эффективные стратегии профилактики через управление дополнительными, «триггерными» факторами риска, среди которых важное место занимают хронические воспалительные заболевания, как пародонит. Данные о влиянии гигиенических привычек, профессиональной гигиены ротовой полости и пародонтологического лечения на течение сердечно-сосудистых заболеваний разноречивы и эта проблема требует дальнейшего исследования. Контроль хронического пародонтита и рациональное зубное протезирование могут стать важным шагом в снижении риска прогрессии коморбидной патологии.

Представляет несомненный научный и практический интерес повышение эффективности стоматологических лечебно-профилактических мероприятий и ортопедического лечения дефектов зубных рядов у пациентов с генерализованным пародонитом и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе анализа клинических, иммунологических и морфофункциональных данных.

На первом этапе исследования нами выполнена одномоментная оценка распространенности и выраженности факторов сердечно-сосудистого риска и состояния ротовой полости (отсутствие зубов, состояние пародонта) 2400 лиц (возраст от 40 до 64 лет; 65,6% мужчин). Установлено, что среди обследованных 466 (19,4%) лиц имеют интактный пародонт, 850 человек (35,4%) страдают ХГП легкой степени тяжести, 810 (33,8%) - ХГП средней степени тяжести, 274 (11,4%) лиц имеют изменения пародонта, соответствующие ХГП тяжелой степени.

Следовательно, на примере Саратовской популяции хронический пародонтит выявлен у 80,6% лиц, что согласуется с общероссийскими данными [Абдулмеджидова Д.М., 2017].

Нами определено, что для пациентов с ХГП средней и тяжелой степени по сравнению с лицами с интактным пародонтом характерно наличие множественных факторов сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертония (37,6% и 52,9% vs 20,4%,  $p < 0,05$ ) гиперхолестеринемия (52,1% и 66,4% vs 35,2% ,  $p < 0,05$ ) курение (44,2% и 51,1% vs 26,0%,  $p < 0,05$ ), абдоминальное ожирение (31,0% при тяжелом ХГП vs 7,7%,  $p < 0,05$ ). Это может способствовать быстрому развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность и выраженность основных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХГП легкой степени соответствовали таковым у лиц с интактным пародонтом.

Тяжесть ХГП ассоциирована с более высоким риском сердечно-сосудистых событий. Высокий риск по шкале SCORE выявлен у 12,4% лиц с интактным пародонтом, а среди пациентов с ХГП средней и тяжелой степени - у 24,9% ( $\chi^2=28,45$ ,  $p < 0,001$ ) и 37,2% ( $\chi^2=64,09$ ,  $p < 0,001$ ) соответственно. У пациентов со средней и тяжелой степенью ХГП 10-летний фатальный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE составил соответственно 3,0 [1,3;6,1] и 4,1 [1,4; 7,3], что статистически значимо выше, чем у лиц с интактным пародонтом 1,3 [0,4; 1,9] ( $p < 0,05$ ). Не выявлено различий между группами лиц с интактным пародонтом и пациентов с легкой степенью ХГП в выраженности сердечно-сосудистого риска по SCORE (1,3 [0,40; 1,9] и 1,5 [0,4; 3,4]; соответственно).

На основании результатов регрессионного анализа нами выделены факторы сердечно-сосудистого риска, которые значимо влияют на утяжеление ХГП от легкой до со средне-тяжелой или тяжелой степени: уровень ХС-ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л (ОР 6,43; 95% ДИ 5,27–7,85;  $p < 0,001$ ), ожирение (ОР 2,98; 95% ДИ 2,23–3,97;  $p < 0,001$ ), уровень ХС-ЛПВП  $<1,0$  ммоль/л для мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л для женщин (ОР 1,71; 95% ДИ 1,36–2,16;  $p < 0,001$ ), курение (ОР 1,51; 95% ДИ 1,33–1,72;  $p < 0,001$ ), возраст старше 50 лет (ОР 1,39; 95% ДИ 1,15–1,68;  $p = 0,001$ ).

Наши результаты согласуются с современной точной зрения, что сердечно-сосудистые заболевания и ХГП имеют общие факторы риска, как дислипидемия, ожирение, курение, возраст [Sanz M. et al., 2020]. Нами уточнено, что важным звеном в утяжелении ХГП от легкой степени до средне-тяжелой и тяжелой форм являются дислипидемия и ожирение. Это определяет направления профилактической работы и стоматологов, и терапевтов (врачей общей практики) по достижению оптимальной массы тела пациента и коррекции нарушений липидного обмена одновременно для снижения сердечно-сосудистого риска и предупреждения прогрессии пародонтита.

Вместе с тем, при оценке качества прогностической модели совокупности факторов сердечно-сосудистого риска в утяжелении ХГП R-квадрат Кокса и Снелла составил 0,221, R-квадрат Нэйджелкерка – 0,297, то есть вклад совокупности названных сердечно-сосудистых факторов риска в утяжеление ХГП существенен, но составляет не более 30% среди других факторов патогенеза. Основными патологическими механизмами прогрессирования ХГП несомненно, являются микроорганизмы зубной бляшки, иммунный ответ на действие пародонтопатогенов и механическая перегрузка пародонта [Kinane D.F. et al., 2017].

На основании регрессионного анализа у пациентов с пародонтитом нами определена значимость ряда факторов в повышении 10-летнего фатального сердечно-сосудистого риска от умеренного до высокого или очень высокого: САД  $\geq 140$  мм рт.ст. (ОР 9,70; 95% ДИ 7,20–13,08;  $p < 0,001$ ), возраст старше 50 лет (ОР 7,43; 95% ДИ 4,96–1,11;  $p < 0,001$ ), уровень ХС-ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л (ОР 4,41; 95% ДИ 3,30–5,88;  $p < 0,001$ ), уровень вч-СРБ  $> 2,5$  ммоль/л (ОР 2,87; 95% ДИ 2,18–3,78;  $p < 0,001$ ), уровень общего холестерина  $> 5,0$  ммоль/л (2,61; 95% ДИ 2,06–3,31;  $p < 0,001$ ), курение (ОР 1,73; 95% ДИ 1,39–1,16;  $p < 0,001$ ), уровень ХС-ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л для мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л для женщин ОР (ОР 0,67, 95% ДИ 0,53–0,85;  $p = 0,001$ ).

Представляется важным, что повышение вч-СРБ занимает четвертое место по значимости для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХГП, опережая такие традиционные факторы риска, как курение или повышение уровня

ОХС крови. Площадь под соответствующей ROC-кривой (AUC) при анализе уровня вч-СРБ крови для высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска составила 82,2% (79,9-84,5%). Дифференциальной точкой разделения вч-СРБ в крови или точкой «cut-off» была 2,5 мг/л. При значении вч-С-реактивного белка крови равном или выше 2,5 мг/л у пациентов с ХГП повышался 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых событий до значений  $\geq 5\%$  с диагностической чувствительностью 94% и специфичностью 73%. Полученные нами данные согласуются с результатами Фрамингемского исследования, в котором уровень вч-СРБ  $> 3$  мг/л связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [Wilson P. et al., 2008].

Дополнительная оценка сердечно-сосудистого риска по шкале Rheynolds среди пациентов в возрасте старше 45 лет с ХГП, имеющих умеренный риск по шкале SCORE (965 пациентов), показала, что 86 (9%) пациентов были отнесены к категории низкого риска, 475 (49,2%) остались в категории умеренно низкого риска (от 5% до 10%), 337 (34,9%) пациента были отнесены к категории умеренно высокого риска (от 10% до 20%) и 67 (6,9%) имели высокий риск ( $\geq 20\%$ ).

Следовательно, у части пациентов с ХГП, которым по шкале SCORE определен умеренный риск фатальных сердечно-сосудистых событий, по шкале Rheynolds, которая учитывает и уровень вч-СРБ крови, сердечно-сосудистый риск выше. Это позволяет рекомендовать пациентам с ХГП с умеренным 10-летним риском фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE дополнительную оценку сердечно-сосудистого риска с расчетом по шкале Rheynolds для своевременного включения этих лиц в программы интенсивной профилактики и мониторинга.

На втором этапе проведена динамическая оценка состояния пародонта и сердечно-сосудистой системы 340 пациентов с ХГП и сопутствующими заболеваниями, из них: 120 - с АГ I-II стадии, 120 - со стабильной ИБС, стенокардией напряжения II-III ФК и 100 - с ИБС и ХСН I-III ФК по NYHA. В качестве групп сравнения проведено обследование 55 пациентов с ХГП без

фоновой соматической патологии; 60 пациентов с интактным пародонтом, среди них: 30 пациентов с АГ и 30 пациентов со стабильной ИБС.

Согласно полученным данным ХГП без фоновой соматической патологии имеет легкую или среднюю степень тяжести, характеризуется выявлением в зубной бляшке или материале из пародонтальных карманов «маркерных» пародонтопатогенов, как правило в двух- или трехкомпонентных ассоциациях, увеличением уровня вч-СРБ в крови и содержания в ротовой жидкости интерлейкинов, повышением экспрессии в десне тучных клеток и клеток, позитивных к мелатонину, соответственно тяжести поражения пародонта.

Характер психоэмоциональных расстройств у пациентов с ХГП, не имеющих соматической патологии, представлен депрессией с преобладанием легкой, реже – умеренной степени нарушений; высоким уровнем реактивной тревожности и умеренной личностной тревожностью. Уровень депрессии нарастает соответственно тяжести пародонтита и коррелирует с уровнем вч-СРБ крови ( $r=0,639$ ,  $p<0001$ ), что может указывать на взаимосвязь системного воспаления с развитием депрессии у пациентов с ХГП.

Традиционно в нашем исследовании пациенты с АГ и со стабильной стенокардией демонстрировали изменение маркеров, характеризующее рост вазоконстрикторной, адгезивной и снижение вазодилатационной функций эндотелия. Также нами установлено, что при АГ и стИБС в десне, преимущественно в сосудистой стенке, повышена экспрессия клеток, позитивных к эндотелину-1, и снижена экспрессия клеток, позитивных к CD34<sup>+</sup> и синтазе оксида азота. Очевидно, что при отсутствии клинико-инструментальных проявлений патологии пародонта изменение маркеров эндотелиальной дисфункции в сосудах десны связано именно с сосудистой патологией (АГ, стИБС), минуя пути, опосредованные пародонтальным воспалением.

Для своевременной профилактики сердечно-сосудистых событий важным является раннее выявление дисфункции сосудистого эндотелия [Амелина И.П., Соловьева Э.Ю., 2019]. В проведенном нами исследовании функциональные изменения эндотелия, как значимое повышение уровня в крови P- и E-селектина и

снижение ЭЗВД выявлялись при ХГП средней степени тяжести без соматической патологии. Иммуногистохимические исследования позволили нам установить, что при ХГП средней степени тяжести имеет место снижение экспрессии ПЭК и NO-синтазы в сосудах десны, тесно связанное с повышением уровня вч-СРБ крови ( $r = -0,588$ ;  $p < 0,001$ , Пирсон;  $r = -0,566$ ;  $p < 0,001$ , Пирсон) и снижением ЭЗВД ( $r = 0,675$ ;  $p < 0,001$ , Пирсон,  $r = 0,688$ ;  $p < 0,001$ , Пирсон). Это подчеркивает роль воспалительного пути в развитии эндотелиальной дисфункции при ХГП [Подзолков В.И. и соавт., 2018].

Морфофункциональным критерием эндотелиальной дисфункции при ХГП средней степени тяжести выступает отмеченное нами снижение площади экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и ПЭК в сосудах десны. По видимому, изменения экспрессии синтазы оксида азота и ПЭК в сосудистой стенке носят генерализованный характер, а десна может служить перспективным материалом для ранней оценки нарушений функций эндотелия.

Клиническая картина ХГП у пациентов с ССЗ соответствовала классическим представлениям о заболевании. По сравнению с ХГП без соматической патологии был отмечен ряд особенностей, как плохая гигиена ротовой полости и значительная выраженность деструктивного компонента изменений пародонта. Среди пациентов с фоновыми ССЗ частота средне-тяжелого и тяжелого пародонтита увеличивается от АГ до ХСН.

Количественная характеристика дефектов зубных рядов у пациентов с ХГП на фоне АГ или на фоне стИБС была схожа: чаще имело место отсутствие от 8 до 14 зубов (57,8% и 60%), несколько реже - от 1 до 7 зубов (33,3 и 27,8%). Среди пациентов с ХГП на фоне ХСН также, как правило, регистрировали отсутствие 8 зубов и более (87,1%), но существенно чаще, чем при ХГП на фоне АГ или стИБС у пациентов с пародонтитом на фоне ХСН были удалены 15 зубов и более (38,7%).

У 90,9-97% пациентов с ХГП на фоне ССЗ в зубной бляшке или в материале из пародонтальных карманов определены «маркерные» пародонтопатогенные микроорганизмы, которые при пародонтите на фоне АГ чаще образовывали двух- или трехкомпонентные, а на фоне стИБС или ХСН – трех- или

четырёхкомпонентные ассоциации. Частота выявления маркерных пародонтопатогенов, а именно *P.gingivalis* и *T. forsythia* выше при ХГП средней степени по сравнению с легкой на фоне АГ или стИБС, а у пациентов на фоне стИБС или ХСН средне-тяжелый и тяжелый пародонтит были ассоциированы также и с *A.actinomycetemcomitans*.

В целом пациенты с АГ или ИБС в сочетании с ХГП по сравнению с больными АГ или ИБС и здоровым пародонтом были сравнимы по возрасту, полу, уровню АД, демонстрировали одинаковую частоту курения, ожирения. Однако, для пациентов с сочетанной патологией, в сравнении с изолированным течением АГ или стИБС, были характерны более выраженные нарушения липидного обмена (повышение ОХС, ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП) и активность системного воспаления по уровню вч-СРБ ( $p < 0,05$ ).

Пациенты со средне-тяжелым или тяжелым по сравнению с легким ХГП на фоне АГ или со стИБС чаще курили и характеризовались более значимым изменением уровня липидов крови (повышение ЛПНП, снижение ЛПВП). Очевидно, что отказ от курения и своевременная коррекция дислипидемии могут способствовать и снижению риска сердечно-сосудистых событий, и профилактике тяжелых форм пародонтита.

Психоэмоциональные нарушения у пациентов с сочетанным течением ХГП и ССЗ характеризовались депрессивными расстройствами с преобладанием легкой степени нарушений, высоким уровнем реактивной и личностной тревожности. Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные убедительно подтверждают связь тревожности и депрессии с заболеваниями как пародонта, так и сердечно-сосудистой системы [Смулевич А.Б., 2010; Harshfield E.L. et al., 2020]. Следует отметить, что о причинно-следственной связи и триггерном факторе изучаемой коморбидности судить достаточно сложно, тем не менее негативное взаимовлияние психоэмоциональных расстройств как с пародонтитом, так и с соматической патологией не вызывает сомнений.

Вклад пародонтита в развитие депрессии в силу клинических проявлений и исходов, как потеря зубов, очевиден. По нашим данным, уровень депрессии,

оцениваемый по шкале CES-D, ассоциирован с тяжестью пародонтита и наиболее высок у пациентов с сочетанием ХГП и ХСН. Выраженность депрессии как у пациентов с изолированным течением пародонтита, так и на фоне АГ или стИБС связана с концентрацией вч-СРБ.

Для коморбидной патологии пародонта и сердечно-сосудистой системы характерен более значительный уровень тревожности. В нашем исследовании уровень тревожности пациентов с сочетанной патологией превосходил таковой у пациентов с изолированным течением ХГП или ССЗ.

Полученные в нашем исследовании данные о высоком уровне депрессии и тревожности у пациентов с пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями представляются важными, так как изменения в психоэмоциональной сфере могут иметь определенное значение в прогрессии, эффективности лечения коморбидной патологии, влиять на полноценность и длительность ремиссии [Harshfield E.L. et al., 2020].

Двойная нагрузка на сосудистую стенку при АГ, дислипидемии и воспалительном ответе, ассоциированном с пародонтитом, способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Нами показано, что течение АГ или стИБС в сочетании с пародонтитом характеризуется гиперпродукцией ЭТ-1, селектинов и молекул межклеточной адгезии, которая развивается на фоне ингибирования ЭЗВД, степень указанных изменений усугубляется соответственно тяжести пародонтита.

Так, состояние вазорегулирующей функции эндотелия у пациентов с ХГП легкой степени в сочетании с АГ или со стИБС по частоте, характеру и выраженности нарушений соответствует таковым у пациентов с АГ или с ИБС без патологии пародонта.

Значительно более существенные нарушения функций эндотелия регистрировали при ХГП средней и тяжелой степени в сочетании с АГ или со стИБС. Так, в группе сочетанной патологии регистрировали повышение в крови концентрации вазоконстриктора эндотелина-1, Е- и Р-селектина, молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) по сравнению с показателями при АГ или при ИБС без

патологии пародонта и у пациентов с ХГП легкой степени в сочетании с АГ или со стИБС. У пациентов с ХГП средней и тяжелой степени тяжести в сочетании с АГ или со стИБС установлено существенное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации по сравнению с изолированным течением АГ, ИБС или с ХГП легкой степени в сочетании с АГ или со стИБС.

В проведенном нами исследовании у пациентов с ХГП в сочетании с АГ или со стИБС выявлены взаимосвязи между нарастанием концентрации в крови молекул межклеточной адгезии, селектинов, ЭТ-1 с критериями тяжести пародонтита (ПИ), выявлением в пародонтальных карманах пародонтопатогенов первого порядка, как *P.gingivalis* и *T. forsythia*, и уровнем вч-СРБ в крови.

Можно полагать, что пародонтальная инфекция имеет широкий спектр воспалительных влияний как на местном, так и на системном уровне с изменением функции эндотелия. Активность пародонтита и колонизация пародонта *P.gingivalis* и *T.forsythia* сопряжены с нарушением вазодилатирующей, вазоконстрикторной функций и увеличением адгезивности эндотелия у больных АГ и стИБС. Результаты наших исследований согласуются с экспериментальными данными G.A. Roth и соавт. (2007), о том, что под действием липополисахаридов *P.gingivalis* в эндотелии аорты усиливается продукция молекул адгезии, E-селектина, и ряда цитокинов. Полученные данные доказывают связь пародонтального воспаления при средне-тяжелом и тяжелом течении пародонтита с развитием эндотелиальной дисфункции как ключевого механизма патогенеза хронических ССЗ.

Наиболее существенное повышение уровня в крови ЭТ-1, селектинов и молекул адгезии отмечено у пациентов с ХГП на фоне ХСН. Для этих пациентов было характерным нарастание уровня в крови ЭТ-1 с одной стороны соответственно тяжести пародонтита, с другой - концентрации NT-proBNP. Изменение вазоконстрикторного агента ЭТ-1 при сочетанном течении ХГП и ХСН демонстрирует связь между системной воспалительной реакцией и нейрогормональной активацией.

Проведенные исследования позволили установить, что при сравнимом влиянии таких факторов риска, как возраст, мужской пол, курение, ожирение и

контроль АД, течение АГ и стИБС в сочетании с пародонтитом по сравнению с АГ и стИБС без патологии пародонта характеризуется более выраженными нарушениями липидного обмена, изменениями параметров, характеризующих нарушение диастолической функции ЛЖ, ремоделированием сосудистой стенки по изменению толщины комплекса «интима-медиа» ОСА и выявлению атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Также нами при ХСН установлена ассоциация тяжести пародонтита с выраженностью признаков сердечной недостаточности: клинических (расстояние при тесте 6-минутной ходьбы), лабораторных (уровень в крови NT-proBNP), функциональных (более низкая фракция выброса, нарушение диастолической функции левого желудочка и легочная гипертензия).

В современной литературе имеются указания на связь системного воспаления низкой активности с ремоделированием сердца, сосудистой стенки и дисфункцией ЛЖ при сердечно-сосудистых заболеваниях. Показано, что пациенты с гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ характеризуются более высоким уровнем СРБ, Е-селектина, провоспалительных цитокинов, чем лица с нормальной геометрией сердца [Masiha S., Sundström J., 2013].

Артериальная гипертензия вследствие повышения периферического сопротивления приводит к гипертрофии миокарда ЛЖ и утолщению сосудистой стенки. Ремоделирование органов-мишеней при ССЗ может происходить более активно при системном воспалении и тесно связанными с ним дислипидемией и атеросклерозом. Воспаление может исходить, например, от пародонтальной инфекции, которая способна модулировать течение атеросклероза посредством ее системных эффектов [Aarabi G. et al., 2018]. С другой стороны, дислипидемия приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза ветвей сонных артерий, питающих ротовую полость, и патологическим изменениям пародонта [Грудянов А.И., 2011].

На основании полученных нами данных можно говорить о двусторонней связи воспалительно-деструктивного поражения пародонта с дислипидемией,

эндотелиальной дисфункцией, ремоделированием сосудистой стенки, миокарда и с проявлениями хронической сердечной недостаточности.

У пациентов с ХГП на фоне ССЗ нами установлено повышение концентрации в ротовой жидкости интерлейкинов с плейотропными свойствами, участвующих как в воспалительно-деструктивном процессе при пародонтите так и в прогрессии атеросклероза [Nibali L. et al., 2012; Kaptoge S. et al., 2014]. Изменение содержания цитокинов в ротовой жидкости преимущественно характеризует тяжесть пародонтита, однако ряд маркеров имеет особенности динамики в зависимости от фоновой патологии.

Концентрация всех изучаемых цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени вне зависимости от фоновой патологии превосходила значения у пациентов с ХГП легкой степени. Наиболее существенным по мере утяжеления сердечно-сосудистой патологии от факторов риска, как АГ, до ХСН ишемического генеза было повышение в ротовой жидкости содержания провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-18 у пациентов с ХГП средней и тяжелой степени. Известно, что эндотелий сосудов активно синтезирует ряд цитокинов и факторов роста [Ярилин А.А., 2010]. Повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости пациентов со средне-тяжелым и тяжелым ХГП на фоне ССЗ по сравнению с показателями при изолированном течении ХГП может указывать на вовлечение в процесс пародонтального воспаления эндотелия.

При гистохимическом исследовании нами обнаружено, что у пациентов с ХГП в сочетании с ССЗ число ТК десны нарастает соответственно тяжести пародонтита, коррелирует со значениями индекса РМА, а при ХСН и со значениями ПИ. Согласно текущим представлениям, гиперплазия и гиперфункция ТК ассоциирована с повышенной проницаемостью сосудов, ангиогенным ответом, регуляцией воспаления, резорбцией костной ткани и разрушением внеклеточного матрикса [McAlpine S.M. et al., 2011]. Принимая во внимание результаты наших и предыдущих, представленных в литературе, исследований, можно утверждать, что ТК играют ведущую роль в инициации, развитии и прогрессировании воспалительных поражений пародонта вне зависимости от фоновой патологии

[Huang S. et al., 2013]. Очевидно, контроль количественной плотности ТК может иметь значение для лучшей оценки тяжести пародонтита и эффективности его лечения.

Экспрессия клеток десны, позитивных к мелатонину, достоверно повышена при пародонтите легкой и средней степени и тяжести и существенно снижена по сравнению с контрольными значениями при ХГП тяжелой степени. Вероятно при пародонтите повышение экспрессии клеток, секретирующих мелатонин, обладающий антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим свойствами [Reiter R.J. et al., 2010], имеет протективное действие. Уменьшение экспрессии мелатонин-позитивных клеток можно расценивать как истощение защитных механизмов при тяжелом ХГП.

Экспрессия вазоактивных медиаторов в десне изменена уже у пациентов с АГ и ИБС, не имеющих патологии пародонта: повышена экспрессия клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1 и снижена экспрессия клеток, иммунопозитивных к CD34<sup>+</sup> и эндотелиальной синтазе оксида азота.

У пациентов с ХГП легкой степени на фоне АГ или стИБС экспрессия клеток десны, позитивных к NO-синтазе, ЭТ-1 и ПЭК (CD34<sup>+</sup>) соответствует таковой у больных АГ или стИБС без патологии пародонта. ХГП средне-тяжелой и тяжелой степени в сочетании с АГ или со стИБС характеризуется повышением экспрессии клеток десны, иммунопозитивных к ЭТ-1, и снижением экспрессии клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе и ПЭК по сравнению с показателями у пациентов с АГ или со стИБС без патологии пародонта и средне-тяжелым ХГП без ССЗ.

Очевидно, что именно ЭТ-1 можно рассматривать как один из ключевых медиаторов формирования синдрома взаимоотношения при пародонтите и ССЗ. С одной стороны, экспрессия клеток десны, иммунопозитивных к ЭТ-1, характерна для пародонтита на фоне ССЗ, возрастает соответственно тяжести пародонтита, коррелирует с нарастанием индекса ПИ, глубиной пародонтальных карманов и повышением в ротовой жидкости провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 и ИЛ-18. С другой стороны, экспрессия клеток десны, позитивных к ЭТ-1 имеет обратную зависимость с показателями ЭЗВД.

Следовательно, сочетанное течение ХГП легкой степени с АГ или со стИБС по цитокиновому профилю ротовой жидкости и количественной характеристике тучных клеток, экспрессии в десне клеток, позитивных к мелатонину, соответствует пациентам с ХГП без фонового ССЗ, а по функциональному состоянию сосудистой стенки и экспрессии вазоактивных маркеров, как ЭТ-1, синтаза оксида азота и CD34<sup>+</sup> в десне - пациентам с АГ или со стИБС без патологии пародонта, что свидетельствует об отсутствии эффекта патологической суммации поражения двух систем.

При совместном течении для ХГП средней или тяжелой степени с АГ, стИБС или ХСН ишемического генеза характерен синдром взаимоотношения с повышением содержания в ротовой жидкости интерлейкинов-6, -18, экспрессии в десне ЭТ-1 клеток и снижение экспрессии клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, по сравнению с пародонтитом без фонового ССЗ, более существенные изменения функций сосудистой стенки по сравнению с АГ или стИБС без пародонтита. Не вызывает сомнения тот факт, что для достижения успеха необходимо одновременное комплексное стоматологическое лечение пациента, в том числе и восстановление целостности зубных рядов, в сочетании с коррекцией сердечной-сосудистой патологии.

Из числа обследованных 340-ти пациентов с ХГП в дальнейшее исследование были включены 333 пациента, из них 273 – имели дефекты зубных рядов, 60 – интактный зубной ряд. Все обследованные пациенты с получали стандартное лечение пародонтита и сердечно-сосудистой патологии в соответствии с текущими Клиническими рекомендациями. В рамках открытого нерандомизированного одноцентрового сравнительного в параллельных группах исследования нами была проведена комплексная оценка состояния тканей пародонта и сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХГП и ССЗ, которым установлены зубные протезы различных материалов и конструкций.

После достижения ремиссии пародонтита пациентам, имеющим дефекты зубных рядов, было проведено ортопедическое лечение: 95 пациентам проведено протезирование штамповано-паяными (металлическими) мостовидными зубными

протезами, 88 – мостовидными металлокерамическими зубными протезами, 90 пациентов установлены частичные съемные зубные протезы с базисом из термопластических полимеров. Обследование, включающее клинко-микробиологическую и морфофункциональную оценку состояния пародонта, сосудистой стенки, проведено через 3 месяца от начала лечения пародонтита и через 12 месяцев использования зубного протеза.

В нашей работе проверялась гипотеза о том, что зубные протезы из различных материалов при использовании могут выполнять не только лечебную и эстетическую функцию, но и, как любое инородное тело, оказывать негативные эффекты на пародонт и организм. В целом, этим рискам в большей степени подвержены пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Такой подход позволил разработать алгоритм обследования пациента с ХГП и ССЗ перед стоматологическим ортопедическим лечением и выбрать оптимальный вид зубных протезов.

За год наблюдения острых сердечно-сосудистых событий у пациентов не было. В течение года из группы больных ХГП на фоне ХСН госпитализированы по поводу декомпенсации сердечной недостаточности 4 пациента, среди причин декомпенсации: нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий), неэффективный контроль АД и низкая приверженность к терапии.

Пародонтологическое лечение позволяет достичь ремиссии заболевания пародонта и ее сохранения через год среди пациентов с ИЗР у 93,3% и 90% пациентов с АГ со стИБС соответственно.

Через год после протезирования зубов МКП ремиссия пародонтита имеет место у 90%, 85,7% и у 70% пациентов с АГ, стИБС и ХСН соответственно; среди использующих ТП-ЧСП – у 92,9%, 87,5% и 73,3% пациентов с АГ, стИБС и ХСН соответственно.

Среди пациентов с ИЗР, а также использующих МКП или ТП-ЧСП, в течение года сохраняются удовлетворительные показатели гигиены ротовой полости. Не более, чем у 16,7% пациентов с ХГП и АГ, 21,4% пациентов с ХГП и стИБС и у

30% пациентов с ХГП и ХСН через год после лечения обнаруживали пародонтопатогенные микроорганизмы, как правило в виде моноинфекций.

Использование мостовидных штамповано-паяных зубных протезов у пациентов с ССЗ ассоциировано с более высокой частотой обострения пародонтита через год после протезирования. Среди лиц, использующих МетП, ремиссия пародонтита в течение года достигается у 68,8%, 63,3% и 42,4% пациентов с АГ, стИБС и ХСН соответственно, что существенно реже, чем у пациентов с ИЗР (для фоновой АГ или ИБС) или лиц, использующих МКП или ТП-ЧСП (для фоновой ХСН).

Триггером обострения у пациентов с МетП могут выступать неудовлетворительная гигиена ротовой полости и влияние пародонтопатогенных видов бактерий. Так, среди использующих МетП пародонтопатогенные микроорганизмы выявляются у 37,5% пациентов с АГ, у 40% - со стИБС и у 57,6% - с ХСН, что значимо чаще, чем у лиц с ССЗ и ИЗР.

Комплексная терапия пародонтита и дислипидемии у пациентов всех групп приводит через 3 месяца к снижению уровня системного воспаления (по концентрации вч-СРБ) и к улучшению липидного спектра крови.

Через год использования зубных протезов достигнутое улучшение липидного спектра сохраняется у пациентов с МКП и ТП-ЧСП, также, как и у пациентов с ИЗР. В группе пациентов с ХГП, использующих МетП, вновь отмечено повышение активности воспаления и нарастание атерогенности крови по сравнению с пациентами, использующими МКП и ТП-ЧСП.

Ремиссия пародонтита, восстановление дефектов зубных рядов и стабильное течение ССЗ способствуют улучшению в психоэмоциональной сфере. Достижение ремиссии пародонтита у пациентов с ССЗ и ИЗР, а также использующих МКП и ТП-ЧСП сопровождается снижением выраженности депрессивных расстройств, уровня реактивной и личностной тревожности в течение года. У пациентов с МетП через год после лечения понижается уровень реактивной тревожности, значимых отличий уровня депрессии и личностной тревожности установлено не было.

О ремоделировании органов-мишеней судили по динамике ТИМ ОСА в течение года после установки зубных протезов. Через 12 месяцев наблюдения ТИМ ОСА во всех группах пациентов с ХГП на фоне АГ или стИБС имела тенденцию к увеличению, однако достоверные различия с исходными значениями имели место только у пациентов с МетП.

Через три месяца от начала лечения пародонтита и фонового ССЗ у всех пациентов отмечено улучшение функциональных свойств эндотелия. Концентрации в крови молекул межклеточной адгезии и селектинов значимо снижались не только по сравнению с исходными значениями у пациентов до лечения, но с показателями группы сравнения пациентов с АГ и стИБС без патологии пародонта. Уровень ЭТ-1 после лечения пациентов с ХГП и ССЗ был ниже исходных значений, снижался более существенно у пациентов с фоновой АГ.

Через три месяца комплексного лечения у всех пациентов с ХГП и фоновой ХСН в крови также имела место положительная динамика вазоактивных маркеров. Концентрации в крови ЭТ-1, молекул межклеточной адгезии и селектинов значимо снижались, а показатели ЭЗВД плечевой артерии – несколько улучшались по сравнению с исходными значениями у пациентов до лечения.

Рациональное зубное протезирование является фактором успешного комплексного лечения пациентов с ХГП на фоне АГ или стИБС. При купировании воспалительно-деструктивных процессов в пародонте создаются оптимальные условия для эффективного действия статинов и других препаратов с вазопротекторными свойствами. Так, к окончанию года наблюдения у пациентов с ХГП на фоне ССЗ, использующих МКП и ТП-ЧСП, как и у пациентов с ИЗР, состояние вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия оставалось в пределах результатов, достигнутых через три месяца лечения. Пациенты, использующие МКП и ТП-ЧСП, и с ИЗР имели существенно более высокие значения ЭЗВД плечевой артерии по сравнению с результатами до лечения.

Использование пациентами с ХГП и ССЗ МетП было ассоциировано с негативными изменениями функциональной активности эндотелия. К окончанию года наблюдения у пациентов этой группы выявлено достоверное повышение

концентрации ЭТ-1, молекул адгезии, Е- и Р-селектина и снижение величины ЭЗВД плечевой артерии по сравнению с пациентами с ИЗР (при фоновой АГ или стИБС), а при фоновой ХСН - по сравнению с пациентами, использующих МКП и ТП-ЧСП.

Через три месяца комплексного пародонтологического лечения и протезирования дефектов зубных рядов у пациентов с ХГП на фоне ССЗ наблюдали положительную динамику содержания изучаемых цитокинов в ротовой жидкости. Содержание ИЛ в ротовой жидкости в динамике лечения зависит от фоновой патологии и от материала недавно установленных зубных протезов. Так, концентрация ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-18 в ротовой жидкости пациентов с фоновой АГ и стИБС, имеющих ИЗР или использующих МКП и ТП-ЧСП, соответствовала значениям у практически здоровых лиц. У пациентов с фоновыми ССЗ и недавно установленными МетП содержание ИЛ-10 и ИЛ-12 соответствовало контрольным значениям у практически здоровых лиц, а концентрация ИЛ-6 и ИЛ-18, хоть и имела тенденцию к снижению, но превышала контрольные значения. Очевидно, концентрация ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости опережает клинические проявления обострения заболевания пародонта, а уровень этих маркеров может рассматриваться как ранний критерий негативного действия зубного протеза на ткани ротовой полости.

У пациентов с ХСН вне зависимости от материала зубных протезов отмечена нормализация уровня ИЛ-10 и ИЛ-12, тогда как содержание ИЛ-6 и ИЛ-18 оставалось несколько повышенным.

У пациентов, использующих МКП и ТП-ЧСП, и лиц с ИЗР на фоне АГ или стИБС уровень изучаемых цитокинов в течении года оставался стабильным и соответствовал значениям у практически здоровых лиц. Через год после протезирования зубов у всех пациентов с ХГП и ХСН концентрация изучаемых цитокинов в ротовой жидкости была несколько повышена. Обострение пародонтита на фоне использования МетП сопровождалось повышением концентрации в ротовой жидкости ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-10 и ИЛ-18. Следовательно, определение цитокинов в ротовой жидкости позволяет оценить направленность течения воспалительного процесса в десны после зубного протезирования.

Морфометрический анализ позволил установить, что ремиссия пародонтита у пациентов с ССЗ вне зависимости от наличия и материала зубных протезов происходит на фоне восстановления количественной плотности ТК десны и экспрессии клеток, позитивных к мелатонину, соответственно показателям у практически здоровых лиц. Исключение составляют пациенты с ХГП тяжелой степени на фоне ХСН, у которых сохраняется снижение экспрессии мелатонин-позитивных клеток.

У пациентов ХГП на фоне ССЗ, имеющих ИЗР, и после протезирования МКП или ТП-ЧСП позитивная динамика вазоактивных маркеров в десне имела место через три месяца и сохранялась в течение года наблюдения. Так, для ремиссии пародонтита было характерно уменьшение площади экспрессии клеток, позитивных к ЭТ-1, и увеличение - клеток, позитивных к NO-синтазе и CD34<sup>+</sup>.

В группе пациентов с МетП на фоне ССЗ через три месяца от начала пародонтальной терапии и лечения соматической патологии наметилась некоторая положительная динамика: экспрессия ЭТ-1-позитивных клеток снижалась, также как и у пациентов с ИЗР; экспрессия в десне клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, оставалась существенно ниже контрольных значений. Возможно, снижение экспрессии клеток десны, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, является проявлением начальной реакции пародонта на установку МетП у пациентов с ССЗ.

У пациентов с ХГП, которым были установлены металлические штампованные зубные протезы через год наблюдения у 36,7% развивалось обострение пародонтита на фоне гиперплазии ТК и клеток десны, позитивных к мелатонину и ЭТ-1, что было ассоциировано с значимым уменьшением экспрессии клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, по сравнению с показателями у пациентов с ИЗР.

С помощью метода множественной логистической регрессии выполнен анализ клинических, иммунологических и морфологических факторов в оценке риска обострения пародонтита в течение года. Результаты анализировались на момент достижения клинико-рентгенологической ремиссии пародонтита через три

месяца от начала лечения. Наиболее значимыми предикторами обострения пародонтита у пациентов с АГ в течение года оказались: - площадь экспрессии клеток десны, позитивных к ЭТ-1 (%); площадь экспрессии клеток десны, позитивных к CD34+ (%); содержание ИЛ-6 в ротовой жидкости (пг/мл). Для предложенной модели R-квадрат Нэйджелкерка составил 89,3%.

Предикторами обострения ХГП у пациентов со стабильной ИБС в течение года оказались: площадь экспрессии клеток десны, позитивных к ЭТ-1 (%); концентрация ИЛ-6 в ротовой жидкости (пг/мл); концентрация ИЛ-18 в ротовой жидкости (пг/мл). Для предложенной модели R-квадрат Нэйджелкерка составил 81,4%.

Предикторами обострения ХГП у пациентов с ХСН в течение года оказались: площадь экспрессии клеток десны, позитивных к ЭТ-1 (%); площадь экспрессии клеток десны, позитивных к CD34+ (%); содержание ИЛ-18 в ротовой жидкости (пг/мл). Для предложенной модели R-квадрат Нэйджелкерка составил 76,5%.

На основании полученных данных разработан алгоритм обследования и наблюдения в течение года за пациентом с ХГП с дефектами зубных рядов и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, направленный на повышение эффективности лечения коморбидной патологии (Рисунок 41). Алгоритм может быть рекомендован всем пациентам с ХГП старше 40 лет, нуждающимся в протезировании дефектов зубных рядов.

Кроме шагов, предложенных в алгоритме наблюдения на Рисунке 41, для повышения эффективности лечения ХГП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями можно использовать исследование цитокинов в ротовой жидкости, иммуногистохимический анализ десны с оценкой количественной плотности ТК и экспрессии клеток, позитивных к мелатонину, которые ассоциируются с тяжестью воспалительно-деструктивного поражения пародонта. Однако их применение сделает мониторинг дорогостоящим и менее применимым в практике.

Пациент с хроническим генерализованным пародонтитом и дефектами зубных рядов в сочетании с АГ, стабильной ИБС, ХСН



**До начала комплексного стоматологического и терапевтического лечения:**

1. Клинико-рентгенологическая оценка тяжести пародонтита.
2. При ХГП средней и тяжелой степени тяжести - консультация терапевта или кардиолога и оценка состояния ССС: контроль АД, липидный спектр, уровень вч-СРБ крови, определение ТИМ сонных артерий, ЭКГ, ЭХО-КГ, а при ХСН: NT-proBNP, 6-МТ.
3. Отказ от курения.
4. Нормализация и последующий контроль массы тела.



**Через 3 месяца - оценка эффективности лечения ХГП и достижения ремиссии:**

1. Клинико-рентгенологическая оценка состояния пародонта.
- Дополнительная возможность – прогноз обострения пародонтита в течение года**
1. Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-18 в ротовой жидкости.
  2. Иммуногистохимический анализ десны: экспрессия клеток, позитивных к



**Дополнительные меры по долгосрочному наблюдению:**

1. При протезировании дефектов зубных рядов штамповано-паяными (металлическими) мостовидными зубными протезами в течение года контрольные осмотры стоматологом должны выполняться не реже чем 1 раз в 3 месяца, контроль липидного спектра крови и вч-СРБ не реже чем 1 раз в 6 месяцев.
2. При протезировании дефектов зубных рядов металлокерамическими мостовидными зубными протезами или частичными съемными протезами с базисом из термопластических полимеров у пациентов с ХГП в сочетании с АГ или стабильной ИБС рекомендовать в течение года мониторинг ремиссии пародонтита не реже чем 1 раз в 6 месяцев, контроль липидного спектра крови вч-СРБ не реже чем 1 раз в год.
3. При протезировании дефектов зубных рядов пациентов с ХГП в сочетании с ХСН рекомендовать в течение года мониторинг ремиссии пародонтита не реже чем 1 раз в 3 месяца.
4. ЭКГ, ЭХО-КГ и определение ТИМ ОСА 1 раз год.
5. При обострении пародонтита – консультация терапевта или кардиолога для оценки сердечно-сосудистого риска и состояния органов-мишеней.

Рисунок 41 - Алгоритм наблюдения за пациентом с ХГП и дефектами зубных рядов в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, направленный на повышение эффективности лечения коморбидной патологии

Согласно алгоритму наблюдения за пациентами с ХГП средней и тяжелой степени в динамике лечения кроме клинико-рентгенологической оценки состояния пародонта, рекомендована консультация терапевта или кардиолога как до начала лечения, так и при обострении пародонтита, оценка в динамике вч-СРБ, липидного спектра, ТИМ сонных артерий, ЭХО-КГ.

Рекомендован предпочтительный подход к протезированию дефектов зубных рядов и периодичность клинико-лабораторного и инструментального мониторинга состояния пародонта и сердечно-сосудистой системы в зависимости от используемого материала для зубных протезов.

Зачастую сложно повлиять на выбор материала зубных протезов пациентом, который зависит от его материальных возможностей. В задачи стоматолога может входить информирование пациента с ССЗ о преимуществах и возможных рисках, а также определение периодичности наблюдения после протезирования в зависимости от материала зубных протезов для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий. Очевидно, что пациенты с ХГП и сердечно-сосудистыми заболеваниями, использующие штамповано-паяные (металлические) мостовидные зубные протезы на протяжении первого года нуждаются в более частом мониторинге ремиссии пародонтита, липидного спектра крови и вч-СРБ, чем пациенты, использующие металлокерамические мостовидные зубные протезы или частичные съемные протезы из термопластов.

Таким образом, выполненное диссертационное исследование позволило комплексно оценить клинические, иммунологические и морфологические особенности хронического генерализованного пародонтита у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, выбрать оптимальный подход к протезированию дефектов зубных рядов, разработать алгоритм ведения пациентов с ХГП и дефектами зубных рядов в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, направленный на повышение эффективности лечения сочетанной патологии.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с хроническим пародонтитом средней и тяжелой степени по сравнению с лицами с интактным пародонтом характеризуются высокой встречаемостью основных факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия (37,6, 52,9 и 20,4% соответственно), дислипидемия (52,1, 66,4 и 35,2% соответственно), курение (44,2, 51,1 и 26,0%, соответственно), абдоминальное ожирение (31,0% при тяжелом пародонтите и 7,7% при интактном пародонте). Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с пародонтитом легкой степени соответствует таковой у лиц с интактным пародонтом.

2. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сравнении с пародонтитом без соматической патологии характеризуется выраженностью деструктивного компонента изменений пародонта (показателей пародонтального индекса, рецессии десны). Частота встречаемости среднетяжелого и тяжелого пародонтита увеличивается от артериальной гипертензии (43,3 и 6,7%) до стабильной ишемической болезни сердца (55% и 17,5%) и хронической сердечной недостаточности (40 и 38%).

3. Хронический генерализованный пародонтит легкой степени в сочетании с артериальной гипертензией или со стабильной ишемической болезнью сердца по содержанию в ротовой жидкости интерлейкина-6, -10, -12, -18, количественной характеристике тучных клеток, экспрессии в десне мелатонинпозитивных клеток соответствует пародонтиту без фоновой соматической патологии, а по функциональному состоянию сосудистой стенки и экспрессии в десне вазоактивных маркеров, таких как эндотелин-1, синтаза оксида азота и CD34<sup>+</sup> – артериальной гипертензии или стабильной ишемической болезни сердца без патологии пародонта.

4. Для хронического генерализованного пародонтита средней или тяжелой степени в сочетании с артериальной гипертензией или стабильной ишемической болезнью сердца по сравнению с пародонтитом без соматической патологии

характерны повышение содержания в ротовой жидкости интерлейкина-6, -18, экспрессии в десне эндотелин-1-позитивных клеток и снижение экспрессии клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, а по сравнению с артериальной гипертензией или стабильной ишемической болезнью сердца без пародонтита – негативные изменения функциональной активности сосудистой стенки, что свидетельствует о формировании взаимного отягощения.

5. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной и сохраненной фракцией выброса, сочетанной с хроническим пародонтитом средней или тяжелой степени, в сравнении с коморбидностью хронической сердечной недостаточности с пародонтитом легкой степени регистрируются более низкая толерантность к физическим нагрузкам, более выраженные нарушения диастолической и систолической функций левого желудочка. Хронический пародонтит на фоне хронической сердечной недостаточности сопровождается повышением содержания в ротовой жидкости интерлейкина -6 и -18, увеличением в десне экспрессии клеток, позитивных к эндотелину-1, и уменьшением экспрессии клеток, позитивных к синтазе оксида азота и CD34<sup>+</sup>, по сравнению с пациентами с пародонтитом на фоне стабильной ишемической болезни сердца.

6. Дисфункция эндотелия в виде повышения уровня P- и E-селектинов, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM), эндотелина-1 в крови более выражена у больных хроническим пародонтитом средней и тяжелой степени в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем при сочетанной патологии с хроническим пародонтитом легкой степени или при изолированном течении артериальной гипертензии и стабильной ишемической болезни сердца. Нарушение функциональной активности эндотелия связано как с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензией, курением, дислипидемией), так и с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, пародонтальным индексом и наличием в пародонтальных карманах или зубном налете *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia*.

7. При сравнимом влиянии традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, как возраст, мужской пол, курение, ожирение и повышенное артериальное

давление, у пациентов с пародонтитом на фоне артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца без заболевания пародонта более выражены дислипидемия, структурные изменения сонных артерий, что проявляется увеличением толщины комплекса «интима-медиа» ( $0,85 \pm 0,18$  и  $0,76 \pm 0,11$  мм соответственно при артериальной гипертензии и  $0,90 \pm 0,20$  и  $0,84 \pm 0,27$  мм соответственно при ишемической болезни сердца), увеличение частоты встречаемости атеросклеротических бляшек в сонных артериях ( $\chi^2 = 3,55$ ,  $p = 0,04$ ) при пародонтите и артериальной гипертензии по сравнению с изолированным течением артериальной гипертензии, изменение геометрии левого желудочка с более выраженными нарушениями релаксации .

8. Ремиссия пародонтита у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями достигается на фоне комплексной терапии, сопровождается снижением уровня высокочувствительного С-реактивного белка, улучшением липидного спектра крови, функциональных свойств эндотелия, восстановлением в десне количественной плотности тучных клеток и экспрессии мелатонин-позитивных клеток, за исключением пациентов с пародонтитом тяжелой степени на фоне хронической сердечной недостаточности, у которых сохраняется снижение экспрессии мелатонина.

9. При достижении клинической ремиссии пародонтита содержание цитокинов в ротовой жидкости и экспрессия вазоактивных маркеров в десне зависят от фоновой патологии и материала недавно установленных зубных протезов. Содержание цитокинов в ротовой жидкости пациентов с пародонтитом и артериальной гипертензией или стабильной ишемической болезнью сердца, имеющих интактный зубной ряд, использующих металлокерамические мостовидные зубные протезы или частичные съемные зубные протезы с базисом из термопластических полимеров, нормализуется, отмечается положительная динамика экспрессии эндотелина-1, синтазы оксида азота и CD34<sup>+</sup>. У пациентов с пародонтитом и артериальной гипертензией или стабильной ишемической болезнью сердца и недавно установленными штамповано-паяными мостовидными

зубными протезами остается повышенной концентрация интерлейкина-6 и -18 в ротовой жидкости и низкая экспрессия синтазы оксида азота и CD34<sup>+</sup> по сравнению с лицами с интактным зубным рядом. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью вне зависимости от материала для зубного протезирования сохраняется повышение содержания интерлейкина-6 и -18 в ротовой жидкости, высокая экспрессия в десне эндотелина-1 и низкая – синтазы оксида азота и CD34<sup>+</sup> по сравнению с практически здоровыми лицами.

10. При протезировании дефектов зубных рядов металлокерамическими мостовидными зубными протезами у пациентов с пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями ремиссия пародонтита сохраняется в течение года в 90, 85,7 и 70% случаев при сопутствующей артериальной гипертензии, стабильной ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности соответственно; при протезировании частичными съемными зубными протезами с базисом из термопластических полимеров – у 92,9, 87,5 и 73,3% пациентов с артериальной гипертензией, стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью соответственно. Ремиссия пародонтита поддерживается на фоне удовлетворительных показателей гигиены ротовой полости, низкой экспансии пародонтопатогенных микроорганизмов, сопровождается сохранением достигнутых улучшений липидного спектра крови и функциональной активности эндотелия, содержания цитокинов в ротовой жидкости, снижением выраженности депрессивных расстройств, уровня реактивной и личностной тревожности, характеристик в десне количества тучных клеток, экспрессии мелатонина, эндотелина-1, синтазы оксида азота и CD34<sup>+</sup>.

11. При протезировании дефектов зубных рядов у пациентов с пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями мостовидными штамповано-паяными зубными протезами ремиссия пародонтита в течение года достигается у 68,8, 63,3 и 42,4% пациентов с артериальной гипертензией, стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью соответственно. Триггером обострения могут выступать неудовлетворительная гигиена ротовой полости и пародонтопатогенные бактерии (у 37,5, 40 и 57,6% пациентов с

артериальной гипертензией, стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью соответственно). Обострение пародонтита у пациентов, использующих мостовидные штамповано-паяные зубные протезы, характеризуется нарастанием атерогенности крови, негативными изменениями функциональной активности эндотелия, увеличением толщины комплекса «интима–медиа» общей сонной артерии, ростом концентрации цитокинов в ротовой жидкости, гиперплазией тучных клеток, сопровождается повышением экспрессии эндотелина-1 и уменьшением экспрессии синтазы оксида азота и CD34<sup>+</sup>.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наблюдении пациентов с хроническим генерализованным пародонтом необходимо проводить оценку сердечно-сосудистого риска с последующей консультацией терапевта или кардиолога для определения лечебно-профилактических мероприятий. Расчетный индекс 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий SCORE выше у пациентов с пародонтитом средней (3,0 [1,3; 6,1]) и тяжелой степени тяжести (4,1 [1,4; 7,3]) по сравнению с лицами с интактным пародонтом (1,3 [0,40; 1,9]) и больными пародонтитом легкой степени (1,5 [0,4; 3,4]).

2. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом исследование уровня высокочувствительного С-реактивного белка в крови необходимо включать в оценку сердечно-сосудистого риска. Пациентам с пародонтитом 45 лет и старше, у которых определен умеренный риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE, целесообразно дополнять оценку риска расчетом по шкале Rheynolds. Значение высокочувствительного С-реактивного белка крови равное или выше 2,5 мг/л может использоваться в качестве маркера высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 94% и специфичностью 73%.

3. Исследование содержания в ротовой жидкости интерлейкина-6, -10, -12, -18 и иммуногистохимический анализ десны с оценкой количественной плотности тучных клеток и экспрессии клеток, позитивных к мелатонину, могут быть выполнены перед протезированием дефектов зубных рядов для оценки эффективности лечения пародонтита у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

4. При протезировании включенных протяженных дефектов зубных рядов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями предпочтение необходимо отдавать частичным съемным протезам с базисом из термопластических полимеров.

5. После протезирования дефектов зубных рядов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями металлокерамическим мостовидным зубным протезам рекомендуется проводить мониторинг состояния пародонта не реже чем один раз в шесть месяцев; контроль липидного спектра крови, высокочувствительного С-реактивного белка не реже одного раза в год; электрокардиография, эхо-кардиография и определение толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий один раз год.

6. При протезировании дефектов зубных рядов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями не следует использовать штамповано-паяные (металлические) мостовидные зубные протезы. Если таковые установлены, то контрольные осмотры пациента стоматологом должны выполняться не реже чем один раз в три месяца, контроль липидного спектра крови и высокочувствительного С-реактивного белка не реже чем один раз в шесть месяцев.

7. Для оценки риска обострения пародонтита в течение года после лечения и протезирования дефектов зубных рядов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями можно использовать предложенную регрессионную модель, учитывающую содержание в ротовой жидкости интерлейкина-6, -18, экспрессию в десне клеток, позитивных к эндотелину-1 и CD34<sup>+</sup>.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
вч-СРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЗР	– интактный зубной ряд
ИЛ	- интерлейкин
ИММЛЖ	– индексированная масса миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
КДР ЛЖ	– конечно-диастолический размер левого желудочка
КСР ЛЖ	– конечно-систолический размер левого желудочка
МетП	– металлические зубные протезы
МКП	– металлокерамические зубные протезы
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОПТ	– ортопантомография
ОХС	– общий холестерин
ПИ	– пародонтальный индекс
ПЭК	– предшественники эндотелиальных клеток
САД	– систолическое артериальное давление
СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТЗС ЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТИМ ОСА	– толщина комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии
ТК	– тучные клетки
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ТП-ЧСП	– частичные съемные зубные протезы с базисом из термопластических полимеров

ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ХГП	– хронический генерализованный пародонтит
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭЗВД	– эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭТ-1	– эндотелин-1
ЭХОКГ	– ЭХО-кардиография
Aac	– <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
ICAM-1	– молекулы межклеточной адгезии 1-го типа
PMA	– папиллярно-маргинальный индекс
NO	– оксид азота
NOS	– синтаза оксида азота
Pg	– <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Pi	– <i>Prevotella intermedia</i>
Tf	– <i>Tannerella forsythia</i>
Td	– <i>Treponema denticola</i>
VCAM-1	– молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдулмеджидова, Д.М. Факторы риска развития заболеваний пародонта у взрослого населения / Д.М. Абдулмеджидова // Российский стоматологический журнал. - 2017.- №2. - С.72-75.
2. Абрамович, А.Д. Протезирование больных с частичной потерей зубов мостовидными протезами / А.Д. Абрамович // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2017. - № 3. - С. 7-10.
3. Айвазян, С.А. Прикладная статистика. Основы эконометрики (в 2-х т.) / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян. - Москва: Юнити-Дана (проект TESIS), 2001.- Т.1,2.- 1088 с.
4. Амелина, И.П. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / И.П. Амелина, Э.Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т.119. - №4. - С. 106-114.
5. Андрющенко, А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общей медицинской практики / А.В. Андрющенко, М.Д. Дробижев, А.В. Добровольский // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. -2003. -№5. -С. 11-18.
6. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. по материалам исследования ЭССЕ / Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. -Т.13, №4. - С. 4-14.
7. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Ю.И. Рагино, Е.В. Стрюкова, И.С. Мурашов [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. - Т.24, №5. - С. 26-29.

8. Блашкова, С.Л. Распространённость и структура заболеваний пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца на этапе подготовки к аортокоронарному шунтированию / С.Л. Блашкова, А.С. Галявич, Е.М. Василевская // Казанский медицинский журнал. - 2015. - Т.96, №2. - С.170-174.
9. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. - 2017. - №1. - С.5-13.
10. Бойцов, С.А. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения / С.А. Бойцов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. - N8. - С.98-103.
11. Булкина, Н.В. Прогностическое значение показателей нейроэндокринной системы в развитии патологии пародонта на фоне язвенной болезни // Н.В. Булкина, А.П. Ведяева // Морфология. – 2018. – Т.153. – №3. – С.210-210а.
12. Величко, Л.С. Профилактика и лечение пациентов с непереносимостью металлических протезов гальванической природы / Л.С. Величко, Н.В. Ящиковский // Современная стоматология. 2011. - N1. - С. 69-74.
13. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и состоянием сосудистой стенки / А.И. Грудянов, О.Н. Ткачева, Т.В. Авраимова [и др.] // Стоматология. - 2015. - Т.94, №6-2. - С. 79.
14. Взаимосвязь хронической патологии зубочелюстной системы с ишемической болезнью сердца и ее осложнениями / Ю.Ю. Иващенко, Ю.Г. Шварц, Е.В. Пархонюк [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. – Т.9, №3. - С.408-412.
15. Вирабян, В.А. Сроки адаптации к несъёмным ортопедическим конструкциям, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.А.

Вирабян, А.Н. Мишалкина, Г.М. Ефремян // Международный студенческий научный вестник. - 2017. - № 5. - С.21.

16. Влияние методов ортопедической реабилитации на качество жизни пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Е.В. Турусова, Н.В. Булкина, И.В. Фирсова [и др.] // Клиническая стоматология. - 2018.- №2. -С.81-83.

17. Влияние несъемных конструкций протезов на состояние пульпы и пародонта опорных зубов (обзор литературы) / М.В. Гоман, Ю.Н. Майборода, И.А. Заборовец [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 6 (161). - С. 151-156.

18. Володин, А.И. Оценка качества протезирования несъемными зубными протезами жителей Краснодарского края / А.И. Володин, Н.В. Лапина, А.К. Иорданишвили // Институт стоматологии. - 2018.- №2.-С.79-81.

19. Вопросы взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии / А.И. Грудянов, О.Н. Ткачева, Т.В. Авраимова [и др.] // Стоматология. - 2015. - Т.94, №3. - С. 50-55.

20. Воспалительные заболевания пародонта при *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии (клинико-морфологическое и иммуногистохимическое обследование) / А.В. Лепилин, Н.В. Булкина, Л.Ю. Островская [и др.] // Российский стоматологический журнал.- 2008.- №2.- С.31-34.

21. Воспалительные реакции пульпы и пародонта при применении несъемных конструкций с большим объемом одонтопрепарирования / А.В. Гуськов, Д.А. Зиманков, Д.Б. Анвархонова [и др.]// Клиническая стоматология. 2018.- № 4 (88). - С. 56-59.

22. Гаража, С.Н. Экспериментальное обоснование применения золотосодержащего покрытия для повышения биологической инертности стоматологических конструкционных сплавов / С.Н. Гаража // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №1. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/107-8454>.

23. Гожая, Л. Д. Функциональные нарушения слюны при токсико-химическом стоматите, обусловленном металлическими протезами / Л. Д. Гожая, Т. И. Арунов, Т. Ю. Талалай // Стоматология для всех. 2010. -№3. - С. 30.-32.

24. Гринин, В.М. Организация стоматологической помощи больным с различной соматической патологией / В.М. Гринин, Л.С. Ковалева // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 2018.- N2. - С.115-118.

25. Грудянов, А.И. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и рисков развития ишемической болезни сердца и атеросклероза / А.И. Грудянов // Клиническая стоматология. - 2011. - №4 (60). - С. 34-35.

26. Грудянов, А.И. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.И. Грудянов, О.Н. Ткачева, Т.В. Аврамова // Стоматология. - 2016. - Т.95, № 6-2. - С. 29-30.

27. Грудянов, А.И. Взаимосвязь пародонтита и заболеваний сердечно-сосудистой системы / А.И. Грудянов, О.Н. Ткачева, Т.В. Аврамова // Стоматология. - 2017. - Т.96, №1. - С. 4-7.

28. Данилина, Т.Ф. Литье в ортопедической стоматологии / Т.Ф. Данилина, В.Н. Наумова, А.В. Жидовинов. - Волгоград. : Издательство ВолгГМУ, 2011. - 132с.

29. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. - №1(38). – С.7-42.

30. Дубова, Л.В. Сравнительная оценка влияния сплавов металлов, используемых для изготовления каркасов несъемных металлокерамических зубных протезов, на ткани полости рта в отдаленные сроки / Л.В. Дубова, М.А. Дзаурова, Т.Б. Киткина // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое Образование. – 2015. - №54. – С.14-17.

31. Дыгов, Э.А. Роль микробной флоры в патогенезе заболеваний пародонта при протезировании дефектов зубных рядов несъемными ортопедическими конструкциями / Э.А. Дыгов // Научный альманах. – 2016. - N 2-3(16). - С.71-75.
32. Елисеева, А.Ф. Клиническая оценка состояния пародонта на фоне ишемической болезни сердца и без нее / А.Ф. Елисеева, А.В. Цимбалистов, Г.Б. Шторина // Институт стоматологии. - 2011. - №3. - С.70-71.
33. Елисеева, А.Ф. Роль смешанной инфекции в развитии хронического генерализованного пародонтита и ишемической болезни сердца / А.Ф. Елисеева, А.В. Цимбалистов, Г.Б. Шторина // Институт стоматологии. -2012. - №2.-С.78-79.
34. Еремин, А.В. Клинико-лабораторные маркеры течения хронического пародонтита у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.В. Еремин // Dental Forum. 2021. - №4(83). –С.25.
35. Еремин, А.В. Особенности протезирования дефектов зубных рядов у пациентов с хроническим пародонтитом и ишемической болезнью сердца / А.В. Еремин, А.В. Лепилин, Т.Е. Липатова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2019.- Т. 15, № 2. - С.251-256.
36. Еремин, А.В. Проблемы зубного протезирования пациентов с хроническим пародонтитом и артериальной гипертензией / А.В. Еремин, А.В. Лепилин, Т.Е. Липатова. // Вестник медицинского стоматологического института. – 2021. - №2(57). – С.32-37.
37. Еремин, А.В. Хронический генерализованный пародонтит и ишемическая болезнь сердца: морфофункциональные взаимосвязи / А.В. Еремин, А.В. Лепилин, Т.Е. Липатова и др. // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т.24, №4. – С.219-224.
38. Еремин, О.В. Подходы к протезированию дефектов зубных у пациентов с хроническими диффузными болезнями печени / О.В. Еремин, А.В.

Лепилин, А.В. Еремин // Российский стоматологический журнал. – 2012. - №4. - С.23-27.

39. Жулев, Е.Н. Влияние искусственных коронок на состояние краевого пародонта / Е.Н. Жулев, А.Б. Серов // Стоматология. – 2010. – №2. – С. 62-64.

40. Жулев, Е.Н. Ранняя диагностика развития краевых протезных пародонтитов при применении несъемных протезов / Е.Н. Жулев, А.Б. Серов // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. - 2008. – Т.ХV, №2. - С. 85-86.

41. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материал / А.В. Поликарпов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев [и др.] – М., 2018.

42. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее / А.В. Наумов, С.Д. Арутюнов, Н.В. Плескановская [и др.] // Пародонтология. - 2009. - № 1(50). – С. 3–6.

43. Заболевания слизистой оболочки рта и губ: Учебное пособие / Л.А. Цветкова, С.Д. Арутюнов, Л.В. Петрова [и др.] – М. : МЕДпрессинформ, 2006. – 208 с.

44. Зеленский, М.В. Стоматологическое здоровье студентов и основные направления его улучшения / М.В. Зеленский, С.Н. Киселев, А.Н. Ганус // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. - №4. - С.91-96.

45. Зорина, О.А. Микробиоценоз пародонтального кармана и воспалительные заболевания пародонта / О.А. Зорина, А.И. Грудянов, Д.В. Ребриков // Уральский медицинский журнал. - 2011. - №3 (81). - С.9-13.

46. Зубной металлический протез как рецидивирующий фактор пародонтита / Л.Д. Гожая, Г. Мамедова, Т.Ю. Талалай, [и др.] // Пародонтология. - 2013. - Т.18, № 2 (67). - С. 34-38.

47. Иорданишвили, А.К. Характеристика утраты зубов у людей различных возрастных групп / А.К. Иорданишвили, В.В. Самсонов // Экология и развитие общества. – 2012. – № 3 (5). – С. 73–74.

48. Иорданишвили, А.К. Комплексное лечение пародонтита: реакция пациента на проводимую терапию / А.К. Иорданишвили, В.А. Гук, А.А. Головки // Пародонтология. - 2020. - Т.25, №2. - С.97-100.

49. Использование термопластических материалов и биополимеров в ортопедической стоматологии / И.Р. Волчкова, Д.А. Лазарев, М.В. Михайлова [и др.] // Учебно-методическое пособие / Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; Институт стоматологии имени Е.В. Боровского; Кафедра ортопедической стоматологии. Москва, 2021.

50. Исследование микроэлементного состава мягких тканей ротовой полости у пациентов с патологическими состояниями обусловленными использованием металлосодержащих зубных протезов / В.В. Парий, Д.К. Гуца, В. Рудник [и др.] // Молодой ученый. - 2014. - №5. - С. 156-160.

51. Исследование состояния маргинальной десны в области опорных зубов пациентов, длительно пользующихся несъемными металлокерамическими конструкциями на основе сплавов благородных и неблагородных металлов / И.Ю. Лебедеко, Т.Б. Киткина, Л.В. Дубова [и др.] // Российский стоматологический журнал. - 2011. - №6. - С. 13-16

52. Казарина, Л.Н. Индивидуальный подбор материала дентальных протезов при ортопедической реабилитации пациентов / Л.Н. Казарина, Е.В. Серхель, А.С. Казарин // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27562>

53. Казарина, Л.Н. Содержание ионов хрома и никеля в ротовой жидкости у пациентов с несъемными металлическими конструкциями / Л.Н. Казарина, Е.В. Серхель, А.Е. Широков // Dental Forum. - 2017. -№ 1. - С. 43-45.

54. Каливрадзиян, Э.С. Оценка возможности использования термопластических полимеров в качестве материала базисов зубных протезов / Э.С. Каливрадзиян, Д.В. Сорока, А.В. Подопригора // Стоматология. – 2019. - №5. – С.92-98.

55. Каливраджиян, Э.С. Протезирование с применением замковых креплений / Э.С. Каливраджиян // Современная ортопедическая стоматология. – 2005. - №4. – С.2–3.

56. Калякин, А.В. Состояние пародонта в зависимости от конструкционного материала несъемного протеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.14 / Калякин Александр Викторович. – Воронеж, 2010. – 27с.

57. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал.- 2018. – Т.(6). – С.7-122.

58. Кириллова, Л.А. Диагностика, профилактика и лечение гальваноза у пациентов с несъемными металлическими зубными протезами: автореф. дис. ... канд.мед наук 14.00.21 / Кириллова Лилия Александровна.- Смоленск, 2004. – 16с.

59. Клиническая оценка комплекса мер по коррекции индивидуальной гигиены полости рта во время ортопедического лечения / А.Н. Пархоменко, Ю.В. Агеева, В.И. Шемонаев [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2021. - №3. - С.43-48.

60. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев, [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т.18 (1). - С.3–40.

61. Ключников, О.В. Проблемы ортопедического лечения комбинированными протезами / О.В. Ключников, Ю.М. Подкорытов, Д.С. Бессчастный. - Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения : мат-лы Международной научной конференции. - Киров: Международный центр научно-исследовательских проектов, 2013.

62. Коваленко, Г.К. Адгезия молочнокислых бактерий к эпителию различных полостей организма человека / Г.К. Коваленко, В.С. Подгорский, С.А. Касумова // Микробиология. - 2004. - Т.66, № 4. - С.62-67.

63. Коннов, В.В. Клинико-функциональная оценка применения частичных съемных пластиночных протезов на основе полиоксиметилена с удерживающими кламмерами и базисом из акриловой пластмассы / В.В. Коннов, М.Р. Арутюнян // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–1.

64. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №4. – 132. – С. 7-13.

65. Копейкин, В.Н. Ортопедическая стоматология: учебник / В.Н. Копейкин, М.З. Миргазизов. - М.: Медицина, 2001. - 624 с.

66. Копецкий, И.С. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний / И.С. Копецкий, Л.В. Побожьева, Ю.В. Шевелюк // Лечебное дело. - 2019. - №2. - С.7-12.

67. Короткая, А.Р. Особенности ортопедического протезирования металлокерамическими конструкциями / А.Р. Короткая // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2017. - №3. - С. 35-38.

68. Кошелев, К.А. Состояние тканей протезного ложа и отдаленные результаты зубного протезирования у лиц с заболеваниями гепатобилиарной системы / К.А. Кошелев, Н.Н. Белоусов, Е.А. Пушкарева, И.П. Баранов // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т.16, №3. – С.147-153.

69. Кравец, Т.П. Непереносимость пластмассовых зубных протезов / Т.П. Кравец, М.Ю. Кравец // Стоматолог. – 2008. - №2. – С. 40–45.

70. Кречина, Е.К. Оценка состояния гемомикроциркуляции в тканях пародонта по данным лазерной и ультразвуковой доплерографии / Е.К. Кречина, В.В. Маслова, С.А. Фролова // Стоматология. – 2007. - №7. – С.45-48.

71. Крыжановский, Г.Н. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий / Г.Н. Крыжановский, С.В.Магаева / Патогенез. - 2010. - Т.8, №1. - С.4 -9

72. Лебедеико И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н. Ортопедическая стоматология: национальное руководство / Под ред. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2019. – 824с.

73. Легошин, С.Н. Применение съемных протезов с базисом из полиуретана у пациентов с непереносимостью акриловых базисных материалов / С.Н. Легошин // Dental Forum. - 2012. - № 4. - С. 57-60. 89.

74. Лепилин, А.В. Сочетанные заболевания полости рта и органов пищеварения: Клинические, морфологические и иммуноморфологические аспекты / А.В. Лепилин М.А. Осадчук, Н.В. Булкина. - Саратов: Изд-во СГМУ, 2005. – 165с.

75. Макушева, Н.В. Клиническое и диагностическое значение оценки стоматологического статуса у пациентов с атеросклеротическими поражениями сонных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.14 / Макушева Наталья Вячеславовна. - Уфа, 2011. - 23с.

76. Маренкова, М.Л. Значение показателей цитокинов ротовой жидкости в развитии воспалительных процессов в тканях полости рта при явлениях непереносимости зубных протезов / М.Л. Маренкова, С.Е. Жолудев, М.В. Григорьева // Институт стоматологии. - 2007. - Т.3, №36. - С. 56-57.

77. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - Т.64, №1. - С.34-41.

78. Микробиологическая оценка ортопедического статуса пациентов, пользующихся несъемными зубными протезами / Ш.Ф. Джураева, М.В.

Воробьев, М.М. Махмудов // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - №6. - С.269.

79. Минаев, С.С. Индивидуальный подбор стоматологических материалов как элемент клинического протокола ведения больных при лечении несъемными ортопедическими конструкциями: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.21 / Минаев Сергей Сергеевич. – Москва, 2008. – 26с.

80. Мойсейчик, П.Н. Аллергии в ортопедической стоматологии. Сообщение 2: диагностика, лечение и профилактика / П.Н. Мойсейчик, Г.П. Богдан // Современная стоматология. – 2002. - №3. – С. 35-37.

81. Напреева-Лаунерт, А.В. Влияние материалов зубных протезов на органы, ткани и среды организма: автореф.дисс.... канд.мед.наук 14.00.21 / Напреева-Лаунерт А.В. – Омск, 1996. – 21с.

82. Нарушение технологии литья в зуботехнической лаборатории – причина непереносимости протезных материалов в полости рта / А.В. Жидовинов, В.Н. Наумова, Т.В. Колесова [и др.] // XI международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке». «Научные и прикладные аспекты здоровья и здорового образа жизни». – М., 2010. – С. 589.

83. Невская, В.В. Сравнительная оценка влияния различных конструкций съемных протезов на протезное ложе при частичном отсутствии зубов: автореф. дис.... канд. мед. наук 14.01.14 / Невская Василина Вячеславовна. – М., 2011. - 23с.

84. Ортопедическая стоматология / С.Д. Арутюнов, Е.А Брагин., С.И. Бурлуцкая [и др.]. - Учебник / Под редакцией Э.С. Каливрадзияна, И.Ю. Лебеденко, Е.А. Брагина, И.П. Рыжовой. Москва, 2020. (3-е издание, переработанное и дополненное).

85. Особенности диагностики и лечения пациентов с гальванозом, протекающим на фоне хронического гастрита / Л.Д. Гожая, Я.М. Ножницкая, Т.Г. Исакова [и др.] // Институт стоматологии. – 2008. - №1. – С. 89-91.

86. Особенности микробного спектра ротовой жидкости лиц, использующих стоматологические ортопедические конструкции / Ю.С. Шишкова, М.С. Бабилова, И.Ю. Орнер [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. - 2017. - Т.18, №1 (89). - С.32-36.

87. Оценка взаимосвязи пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний / А.И. Грудянов, О.Н. Ткачева, Т.В. Аврамова [и др.] // Фарматека. - 2015. - №13 (306). - С. 29-31.

88. Оценка влияния профилактических мероприятий, направленных на предотвращение ятрогенного протетического пародонтита / В.И. Шемонаев, А.Н. Пархоменко, Ю.В. Агеева, Д.В. Михальченко // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. - 2021. - №77. - С. 22-27.

89. Оценка результатов ортопедического лечения больных с применением нового базисного материала (клиническое исследование) / В.П. Глуштенко, М.И. Садыков, А.М. Нестеров [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2014. - (1): С.19–21.

90. Оценка факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с хроническим пародонтитом / А.В. Еремин, А.В. Лепилин, Т.Е. Липатова и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2020. - Т.16, № 1.- С. 45-49.

91. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной. - Москва, 2014. - 752 с.

92. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев. – СПб.: СПбГМУ, 2003. – 184с.

93. Пименова, М.П. Особенности течения хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта у больных острым инфарктом миокарда / М.П. Пименова, С.Д. Арутюнов // Российский стоматологический журнал. – 2014. – №3. –С.42-46.

94. Подзолков, В.И. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В.И.

Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А.Дружинина // Российский кардиологический журнал. - 2018. - Т.23,№4. - С. 7-13.

95. Полетаев, А.Б. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза / А.Б. Полетаев, С.Г. Морозов, И.Е. Ковалев. - М.: Медицина, 2002.

96. Правдивцев, В.А. Патологические процессы, инициированные металлокерамическими зубными протезами / В.А. Правдивцев, В.Р. Шашмурина, С.К. Кириллов, [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2013. - №3.- С.30-34.

97. Проблемы сохранения зубов и комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита / И.С. Копецкий, Л.В. Побожьева, А.И. Копецкая, Ю.В. Шевелюк // Российский медицинский журнал. - 2021. - Т.27, №1. - С. 71-78.

98. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 / Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 7 (111). - С.7-79.

99. Руда, М.М. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца / М.М. Руда. – Автореф.дис. ... канд.мед.наук : 14.00.06, 03.00.04. – М., 2009 – 24с.

100. Самолук, М.О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.О. Самолук, Н.Ю. Григорьева // Кардиология. - 2019. - Т.59.- №3S. - С. 4-9.

101. Сафаров, А.М. Показатели иммунологической реактивности тканей полости рта при съемном протезировании / А.М. Сафаров // Институт стоматологии. – 2010. - №2. – С. 52-53.

102. Семенюк, В.М. Состояние органов, тканей и сред полости рта у лиц, пользующихся длительно несъемными зубными протезами / В.М. Семенюк, В.В. Жеребцов, О.Е. Жеребцова // Институт стоматологии. – 2008. - №2. – С. 48-50.

103. Системные воспалительные маркеры как факторы прогрессирующего течения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний / А.И. Грудянов, О.Н. Ткачева, Т.В. Аврамова [и др.] // Пародонтология. - 2015. - Т.20, № 3 (76). - С.37-41.

104. Смирнова, Л.Е. Нуждаемость населения в стоматологической помощи и ретроспективный взгляд на её качество (обзор литературы) / Л.Е. Смирнова // Российский стоматологический журнал. - 2018.- N1. - С.68-72.

105. Смулевич, А.Б. Депрессии в общей медицине / А.Б. Смулевич. -М.: МИА, 2010. - 256с.

106. Сорокин, Д.А. Влияние металлических сплавов для зубного протезирования на образование иммуноглобулинов и освобождение гистамина базофилами крови (экспериментально-лабораторное исследование) : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.21 / Сорокин Дмитрий Александрович. - М., 2006. – 23 с.

107. Состояние эндотелия брахиоцефальной артерии у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта, имеющих различные кардиоваскулярные риски / А.И. Грудянов, О.Н. Ткачева, А.Т. Хатагов [и др.] // Стоматология. - 2016. - Т.95, № 3. - С. 23-25.

108. Сравнительный анализ отдаленной эффективности ортопедического лечения больных с дефектами зубных рядов современными зубочелюстными конструкциями / В.И. Кононенко, Ш.Г. Кипиани, С.Ю. Максюков [и др.] // Успехи современной науки. - 2017. - Т.5, № 1. - С.108-111.

109. Сроки пользования зубными несъемными протезами и их влияние на клинические проявления в полости рта / Л.Д. Гожая, А.Р. Мирзоян, Т.Ю. Талалай [и др.] // DENTAL FORUM. – 2011. - N5(41). – С.27

110. Стаценко, М.Е. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Российский кардиологический журнал. - 2018.- Т.23,№ 4. - С.32-36.

111. Стоматологическое материаловедение / С.И. Абакаров, М.В. Бабешко, Е.А. Брагин [и др.]. -Москва, 2019.

112. Темирболатова, А.У. Современные цельнолитые мостовидные протезы: требования, основные аспекты / А.У. Темирболатова // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2017. - №4. - С.114-118.

113. Тлустенко, В.П. Способ изготовления бюгельного протеза с замковым креплением / В.П. Тлустенко, С.С. Комлев, Е.С. Куликова // Клиническая стоматология. – 2016. – №1 (77). – С. 56–58.

114. Трезубов, В.В. Качественная характеристика съемных пластиночных зубных протезов с термопластическими базисами / В.В. Трезубов, Г.А. Косенко // Институт стоматологии. – 2011. - №1. – С.58–59.

115. Трезубов, В.Н. Явление образования протетического пародонтита у человека (клиническая форма пародонтитов) / В.Н. Трезубов, О.Н. Сапронова, Л.Я. Кусевичкий // Институт стоматологии. – 2008. - №4. – С. 48-49.

116. Трухан, Д.И. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний / Д.И. Трухан, Л.Ю. Трухан // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2016. – Т.4, №11. – С. 16-24.

117. Ушаков, Р.В. Механизмы тканевой деструкции при пародонтите / Р.В. Ушаков, Т.П. Герасимова // Стоматология. - 2017. -N4. - С.63-66.

118. Функциональная диагностика в стоматологии: теория и практика / Н.К. Логинова, Е.К. Кречина, С.Н. Ермольев [и др.]. Под ред. Н.К. Логиновой. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 120с.

119. Характеристика клинико-рентгенологических особенностей, минеральной плотности и уровня маркеров ремоделирования костной ткани у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед дентальной имплантацией / Л.П. Герасимова, Ф.Х. Камиллов, Т.С. Чемикосова, [и др.] // Пародонтология. - 2016. - Т.21, №1(78). - С.45-47.

120. Характеристика состояния тканей пародонта и гигиены полости рта у лиц старшего возраста при коморбидной патологии и пути ее улучшения / А.К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатова, С.В. Солдатов, [и др.] // Пародонтология. - 2018. - Т.23, №4(89). - С.4-8.

121. Царев, В.Н. Пародонтопатогенные бактерии - основной фактор возникновения и развития пародонтита / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, Е.В. Ипполитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2017. - N 5. - С.101-112.

122. Цимбалистов, А.В. Диагностика непереносимости конструкционных стоматологических материалов в клинике ортопедической стоматологии / А.В. Цимбалистов, А.А. Лобановская, Е.С. Михайлова // Дентал Юг. – 2012. - №2. – С. 30-32.

123. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор) / М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Т.В. Вавилова [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2018. - Т.24, № 1. - С.57-64.

124. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. - Т.16(1). - С.6–31.

125. Шальнова, С.А. Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в России. Реалии и перспективы. Значение для практики / С.А. Шальнова, О.М. Драпкина, А.В.Концевая // Вестник Росздравнадзора. - 2018. - N1. - С.21-24.

126. Шляхто, Е.В. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / Шляхто Е. В. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 816 с.

127. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / А.М. Алиева, Н.Н. Чиркова, Т.В. Пинчук [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №11 (115). - С.83-87.

128. Эффективность рационального протезирования в комплексном лечении пародонтита / С.И. Абакаров, В.В. Свиринов, Д.С. Абакарова, Д.В.орокин, А.О. Гасангусейнов // Институт стоматологии. - 2010. - № 3 (48). - С. 50-53.

129. Юрина, Н.А. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани / Н.А. Юрина, А.И. Радостина. - М.: Изд-во УДН, 1990. - 324с.

130. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. - 752с.

131. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology, American Heart Association task force on practice guidelines. / N.J. Stone, J. Robinson, A.H. Lichtenstein [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol.63. – P.2889-2934.

132. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – Vol.37. – P.2999–3058.

133. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology:

ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / B.Williams, G.Mancia,.W.Spiering // J Hypertens. – 2018. – Vol.36(12). – P.2284-2309.

134. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F.Mach, C.Baigent, A.L. Catapano [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol.41(1). –P.111-188.

135. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk / A.D. Sniderman, K. Williams, J.H. Contois [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes.– 2011. – Vol.4. –P.337–345.

136. A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review / P. Ganesh, R. Karthikeyan, A. Muthukumaraswamy [et al.] // Oral Health Prev Dent. – 2017. – Vol.15(1). – P.7-12.

137. A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases / Y. Yang, Y. Sun, W. Yi [et al.] // J Pineal Res. – 2014. – Vol.57(4). – P.357–366.

138. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease / D.C. Peruzzo, B.B. Benatti, G.M. Ambrosano et al. // J Periodontol. – 2007. – Vol.78. –P.1491–1504.

139. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement / G.S. Stergiou, B. Alpert, S. Mieke [et al.] // J Hypertens. – 2018. – Vol.36. –P.472–478.

140. Aarabi, G. Roles of Oral Infections in the Pathomechanism of Atherosclerosis / G. Aarabi,G. Heydecke, U. Seedorf // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol.19(7). - E1978.

141. Acute myocardial infarct size is related to periodontitis extent and severity / R. Marfil-Álvarez, F. Mesa, A. Arrebola-Moreno [et al.] // *J Dent Res.* – 2014. – Vol.93(10). – P.993-998.
142. Altered Nitric Oxide System in Cardiovascular and Renal Diseases / J. Lee, E.H. Bae, S.K. Ma, S.W. Kim // *Chonnam Med J.* – 2016. – Vol.52 (2). – P. 81-90.
143. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis / H. Nakahara, J. Song, M. Sugimoto [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P.1521–1529.
144. Armitage, G.C. Periodontal infections and cardiovascular disease – How strong is the association? / G.C. Armitage // *Oral Dis.*- 2000. - Vol6. – P.335–350.
145. Arterial stiffness and pulse wave reflection are increased in patients suffering from severe periodontitis / Y. Jockel-Schneider, I. Harks, I. Haubitz [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9(8):e103449.
146. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction / B. Willershausen, A. Kasaj, I. Willershausen [et al.] // *J Endod.*- 2009. – 35. – P.626–630.
147. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases / E.L. Harshfield, L. Pennells, J.E. Schwartz [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol.324(23). – P.2396-2405.
148. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms / X.F. Leong, C.Y. Ng, B. Badiah, S. Das // *Scientific World Journal.* – 2014. – Vol.768. –P.237.
149. Association between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults / J.D. Beck, P. Eke, D. Lin [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol.183. – P.342–348.

150. Association between Myocardial Infarction and Periodontitis: A Meta-Analysis of Case-Control Studies / Q. Shi, B. Zhang, N. Huo [et al.] // *Front Physiol.* - 2016. – Vol.7. – P.519.
151. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M. Orlandi, J. Suvan, A. Petrie [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol.236 (1). –P.39–46.
152. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study / H.D. Kim, S.J. Sim, J.Y Moon // *J Periodontol.* - 2010. – Vol.81(5). – P.658–665.
153. Association between periodontitis and peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis / S. Yang 1, L.S. Zhao, C. Cai [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2018. – Vol.18(1). – P.141.
154. Association of cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate levels in serum with periodontal status in older Japanese adults / A. Ishisaka, T. Ansai, I. Soh [et al.] // *J Clin Periodontol* 2008. – Vol.35. – P.853–861.
155. Associations Among Oral Hygiene Behavior and Hypertension Prevalence and Control: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey / H.M. Choi, K. Han, Y.G. Park [et al.] // *J Periodontol.* – 2015. – Vol.5. – P.1–19.
156. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness / H.Yamagami, K. Kitagawa, T. Hoshi [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol.25. – P.1458–1462.
157. Autoreactivity of serum immunoglobulin to periodontal tissue components: A pilot study / T. Koutouzis, D. Haber, L. Shaddox [et al.] // *J. Periodontol.* -2009. – Vol.80. –P.625–633.
158. Axell, T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology / T. Axell // *Acta Odontol. Scand.* - 2001. - Vol.59 (5). - P. 315-319.

159. Bacteraemia due to dental flossing / K. Crasta, C.G. Daly, D. Mitchell, [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2009. – Vol. 36 (4). – P.323–332.
160. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction / P.B. Lockhart, M.T. Brennan, H.C. Sasser, [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol.117. – P.3118– 3125.
161. Barton, M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: Endothelin receptor antagonists as novel therapeutics / M. Barton // *Curr Hypertens Rep.* – 2000. – Vol.2. – P.84-91.
162. Bazzoni,G., Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis / G. Bazzoni, E. Dejana // *Physiol Rev.* – 2004. –Vol.84(3). – P.869-901.
163. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia / S.G. Oz, O. Fentoglu, A. Kilicarslan [et al.] // *South. Med. J.*– 2007. – Vol.100. – P.686–692.
164. Blom, L. IL-1 family members IL-18 and IL-33 upregulate the inflammatory potential of differentiated human Th1 and Th2 cultures / L. Blom, L.K. Poulsen // *J Immunol.* – 2012. - 189(9). – P. 4331-4337.
165. Blood pressure and left ventricular mass in subjects with type 2 diabetes and gingivitis or chronic periodontitis / E. Franek, M. Napora, A. Blach [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2010. –Vol.37(10). – P.875–880.
166. Brief report: Citrullination within the atherosclerotic plaque: A potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis / J. Sokolove, M.J. Brennan, O. Sharpe [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol.65. – P.1719–1724.
167. C(-260)→T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction / J.A. Hubacek, J. Pit'ha, Z. Škodová, [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol.99(25). – P.3218–3220.

168. Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D.G. Harrison // *Circ. Res.* - 2000. – Vol.87(10). - P.840-844.
169. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis / M.S.Gomes, T.C. Blattner, M. Sant’Ana Filho [et al.] // *J. Endod.*- 2013. – Vol.39. – P.1205–1217.
170. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin / S. Tengattini, R.J. Reiter, D.X. Tan [et al.] // *J Pineal Res.* – 2008. – Vol.44. – P.16–25.
171. Carramolino-Cuéllar, E. Relationship between the oral cavity and cardiovascular diseases and metabolic syndrome / E. Carramolino-Cuéllar, I. Tomás, Y. Jiménez-Soriano // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2014. – Vol.19(3). – P.289–294.
172. Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease / J. Montero, N. López-Valverde, M.J. Ferrera [et al.] // *J Clin Exp Dent.* – 2017. – Vol.9(9). – P.e1081-e1087.
173. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study / Q.Liu, H. He, J. Yang // *J Psychiatr Res.* – 2020. – Vol.126. – P.134-140.
174. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes / N. Werner, S. Kosiol, T. Schiegl et al. // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol.353. – P.999-1007.
175. Circulating endothelial progenitor cells in periodontitis / D. Jönsson, T. Spinell, A. Vrettos [et al.] // *J Periodontol.* – 2014. – Vol.85(12). –P.1739-1747.
176. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk / J.M. Hill, G. Zalos, J.P. Halcox [et al.] // *N Engl J Med.* -2003. – Vol.348. – P.593-600.
177. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with acute myocardial infarction / J.M. Stein, B. Kuch, G.Conrads [et al.] // *J Periodontol.*- 2009. –Vol.80. – P.1581–1589.

178. Comparison of Serum Levels of Endothelin-1 in Chronic Periodontitis Patients Before and After Treatment / W. Khalid, S.S. Varghese, M. Sankari, [et al.] // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – Vol.11(4). - ZC78-ZC81.
179. Contact allergy to dimethacrylate / R. Vaswani, S.J. Kim, A. Sanchez [et al.] // *Cutis.* – 2012. – Vol.89. – P. 10-12.
180. Correlation between Saliva and Plasma Levels of Endothelin Isoforms ET-1, ET-2, and ET-3 / R. Gurusankar, P. Kumarathanan, A. Saravanamuthu [et al.] // *Int J Pept.* - 2015. – P.828759.
181. Correlation of Toll-like receptor 4, interleukin-18, transaminases, and uric acid in patients with chronic periodontitis and healthy adults / S. Banu, N.R. Jabir, R. Mohan [et al.] // *J Periodontol.* – 2015. – Vol.86. – P.431–439.
182. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men / P.M. Ridker, N.P. Paynter, N. Rifai [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol.118. – P.2243–2251.
183. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study / P.W.F. Wilson [et al.] // *Circulation: cardiovascular quality and outcomes.* – 2008. – Vol.1. – P. 92–97.
184. Cytotoxic effects of the nickel release from the stainless steel brackets: An in vitro study / A.R. Pillai, A. Gangadharan, J. Gangadharan [et al.] // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2013. – Vol.5. – P. 1-4.
185. De Nardin, E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease / E. De Nardin // *Ann Periodont.* – 2001. – Vol.6. – P.30–40.
186. De Oliveira, C. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey / C. De Oliveira, R. Watt, M.Hamer // *BMJ.* – 2010. – Vol.340. – P.c2451.
187. de Rossi, A. Interferon-gamma, interleukin-10, Intercellular adhesion molecule-1, and chemokine receptor 5, but not interleukin-4, attenuate the development

of periapical lesions / A. de Rossi, L.B. Rocha, M.A. Rossi // *Journal of Endodontics*. – 2008. – Vol.34(1). – P.31–38.

188. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol.115. – P.1285-1295.

189. Delaleu, N. Interleukin-1 beta and interleukin18: Regulation and activity in local inflammation / N. Delaleu, M. Bickel // *Periodontol 2000*. – 2004. – Vol.35. – P.42-52.

190. Deo, V. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response / V. Deo, M.L. Bhongade // *Dent Today*. – 2010. – Vol.29(9). – P.60-2, 64-6;

191. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction / E. Figuero, M. Sánchez-Beltrán, S. Cuesta-Frechoso [et al.] // *J Periodontol*. – 2011. – Vol.82(10). – P.1469-1477.

192. Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement From the American Heart Association / P.B. Lockhart, A.F. Bolger, P.N. Papapanou [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol.125. – P.2520–2544.

193. Dominguez-Rodriguez, A. The potential usefulness of serum melatonin level to predict heart failure in patients with hypertensive cardiomyopathy / A. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, R.J. Reiter // *Int J Cardiol*. – 2014. – Vol.174. – P.415–417.

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

195. Effect of melatonin on cardiac injury after primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial / P. Ghaeli, S. Vejdani, A. Ariamanesh[et al.] // *Iran J Pharm Res*. -2015. – Vol.14. – P.851–855.

196. Effect of periodontal treatment on lipoproteins levels in plasma in patients with periodontitis / A. Pejicic, L. Kesic, Z. Brkic [et al.] // *South. Med. J*. – 2011. – Vol.104. – P.547–552.

197. Effectiveness of scaling and root planing versus modified Widman flap on nitric oxide synthase and arginase activity in patients with chronic periodontitis / C. Güllü, N. Ozmeric, B. Tokman [et al.] // *J Periodontal Res.* - 2005. – Vol.40(2). – P.168–175.
198. Elevated expression of IL-17 and IL-12 genes in chronic inflammatory periodontal disease / T. Honda, Y. Aoki, N. Takahashi [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2008. - Vol. 395. –P.137–141.
199. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients / B.G. Loos, J. Craandijk, F.J. Hoek [et al.] // *J Periodontol.* – 2000 . Vol.71. – P.1528–1534.
200. Emerging Risk Factors Collaboration.C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe [et al.] // *Lancet.*- 2010. – Vol.375. – P.132- 140.
201. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force / M. Helfand, D.I. Buckley, M. Freeman [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol.151. – P.496–507.
202. Endothelial cell biology: role in the inflammatory response / M. Pate, V. Damarla, D.S. Chi [et al.] // *Adv Clin Chem.* – 2010. – Vol.52. – P.109–130.
203. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104.- P.263–268.
204. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation / X. Shu, T.C. Keller, D. Begandt [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2015. – Vol.72 (23). – P.4561-4575.
205. Endothelial progenitor cells correlate with endothelial function in patients with coronary artery disease / N. Werner, S. Wassmann, P. Ahlers et al. // *Basic Res Cardiol.* – 2007. – Vol.102. –P.565-571.

206. Erythro-myeloid progenitors contribute endothelial cells to blood vessels / A. Plein, A. Fantin, L. Denti [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol.562(7726). – P.223-228.
207. Espino, J. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders / J. Espino, J.A. Pariente, A.B. Rodriguez // *World J Diabetes*. -2011. – Vol.2. – P.82–91.
208. Estimation of nitric oxide as an inflammatory marker in periodontitis / K. B. Menaka, A. Ramesh, B. Thomas, N.S. Kumari // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2009. – Vol.13. – P.75–78.
209. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *Eur Heart J*. – 2012. - Vol.33. - ehs092
210. Evaluation of melatonin levels in saliva in gingivitis and periodontitis cases: A pilot study / K. Lodhi, C.S. Saimbi, M.A. Khan, C. Nath, R. Shukla // *Contemp. Clin. Dent*. – 2016. – Vol.7. – P.519–523.
211. Evaluation of the Periodontal Status of Abutment Teeth in Removable Partial Dentures / A.R. Correia, F.D. da Silva Lobo, M.C. Miranda [et al.] // *Int J Periodontics Restorative Dent*. – 2018. – Vol.38(5). – P.755–760.
212. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections / P.P. Hujoel, M. Drangsholt, C. Spiekerman [et al.] // *J Am Dent Assoc*. – 2001. – Vol.132. – P.883–889.
213. Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue / M. Hirose, K. Ishihara, A. Saito [et al.] // *J Periodontol*. – 2001. – Vol.72(5). – P.590-597.

214. Expression of endothelins and their receptors in cells from human periodontal tissues / D. Fujioka, S. Nakamura, H. Yoshino [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2003. – Vol.38. – P.269-275.

215. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis / N. Gerdes, G.K. Sukhova, P. Libby [et al.] // *J Exp Med.* – 2002. – Vol.195(2). – P.245-257.

216. Extended exposure of lipopolysaccharide fraction from *Porphyromonas gingivalis* facilitates mononuclear cell adhesion to vascular endothelium via Toll-like receptor-2 dependent mechanism / N. Nakamura, M. Yoshida, M. Umeda [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol.196. – P.59–67.

217. Febbraio, M. Is There a Causal Link Between Periodontitis and Cardiovascular Disease? A Concise Review of Recent Findings / M. Febbraio, Ch. Bryant Roy, L. Levin // *International Dental Journal.* – 2022. – Vol.72(1). – p.37-51.

218. Fentoglu, O. The bi-directional relationship between periodontal disease and hyperlipidemia / O. Fentoglu, F.Y. Bozkurt // *Eur. J. Dent.* – 2008. – Vol.2. – P.142.

219. Fioranelli, M. (ed). *Integrative Cardiology—A New Therapeutic Vision*/ M. Fioranelli. - Springer International Publisher; 2017.

220. Fisher, M.A. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease / M.A. Fisher, W.S. Borgnakke, G.W. Taylor // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2010. – Vol.19. – P.519–526.

221. Frieri, M. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature / M. Frieri, H. Stampfl // *Autoimmun. Rev.* - 2016. – Vol.15. – P.16–21.

222. Galano, A. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physiochemical examination / A. Galano, D.X. Tan, R.J.Reiter // *J Pineal Res.* – 2011. – Vol.51. – P.1–16.

223. Gemmell, E. Mast cells in human periodontal disease / E. Gemmell, C.L. Carter, G.J. Seymour // *J Dent Res.* – 2004. – Vol.83(5). – P.384–387.

224. Gemmell, E. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity / E. Gemmell, K. Yamazaki, G.J. Seymour // *Periodontol 2000*. – 2007. – Vol.43. – P.14–40.
225. Gender differences in the relation between number of teeth and systolic blood pressure / H. Volzke, C. Schwahn, M. Dorr [et al.] // *J Hypertens*. – 2006. – 24(7). – Vol.1257–1263.
226. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study / R.B. D'Agostino, R.S. Vasan, M.J. Pencina [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol.117. – P.743–753.
227. Godo, S. Endothelial Functions / S. Godo, H. Shimokawa // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2017. – Vol.37(9). – e108-e114.
228. Gracie, J.A. Interleukin-18 / J.A. Gracie, S.E. Robertson, I.B. McInnes // *J Leukoc Biol*. – 2003. – Vol.73(2) . – P.213-224.
229. Gruber, R. Cell biology of osteoimmunology / R. Gruber // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 2010. – Vol.160(17-18). – P.438–445.
230. Guo, F. Mechanical tension increases CCN2/CTGF expression and proliferation in gingival fibroblasts via a TGF $\beta$ -dependent mechanism / F. Guo, D.E. Carter, A. Leask // *PLoS One*. – 2011. – Vol.6. – P.E19756.
231. Gurav, A.N. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction / A.N. Gurav // *Eur J Clin Invest*. – 2014. – Vol. 44(10). – P.1000-1009.
232. Hajishengallis, H. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad, and the unknowns in periodontal host response forty years later / H. Hajishengallis, J.M. Korostoff // *Periodontol. 2000*. – 2017. – Vol. 75. – P.116–151.
233. Hannah, V.E. Denture Stomatitis: Causes, Cures and Prevention / V.E. Hannah, L. O'Donnell, D. Robertson, G. Ramage // *Prim Dent J*. – 2017. – Vol.6(4). – P.46-51.
234. Hansson, G.K. Inflammation and plaque vulnerability / G.K. Hansson, P. Libby, I. Tabas // *J Intern Med*. – 2015. – Vol.278. – P.483–493

235. Hansson, G.K. The immune system in atherosclerosis / G.K. Hansson, A. Hermansson // *Nat. Immunol.* - 2011. – Vol.12. – P.204–212.
236. Hashizume, M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF- $\alpha$  and IL-17 / M. Hashizume, N. Hayakawa, M. Mihara // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. Vol.47. – P.1635–1640.
237. Hasturk, H. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact / H. Hasturk, A. Kantarci // *Periodontol 2000*. – 2015. – Vol.69. – P.255–273.
238. Hedrich, C.M. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease / C.M. Hedrich, J.H. Bream // *Immunol. Res.* – 2010. – Vol.47. – P.185–206.
239. Hegde, R. Effects of periodontal disease on systemic health / R. Hegde, K.H. Awan // *Dis Mon.* -2019. –Vol.65 (5). – P.185-192.
240. Heitz-Mayfield, L.J. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis / L.J. Heitz-Mayfield // *J Clin Periodontol.* – 2005. – Vol.32(Suppl 6). – P.196–209.
241. Hirschi, K.K. Assessing identity, phenotype, and fate of endothelial progenitor cells / K.K. Hirschi, D.A. Ingram, M.C. Yoder // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P.1548-1595.
242. Högman, M. Extended NO analysis in health and disease / M. Högman // *J Breath Res.* – 2012. – Vol.6 (4). – P.047103.
243. Holmlund, A. Number of teeth as a predictor of cardiovascular mortality in a cohort of 7,674 subjects followed for 12 years / A. Holmlund, G. Holm, L. Lind // *J Periodontol.* – 2010. – Vol.81. – P.870–876.
244. Holmlund, A. Oral health and cardiovascular disease risk in a cohort of periodontitis patients. / A. Holmlund, E. Lampa, L. Lind // *Atherosclerosis*. -2017. – Vol.262. –P.101-106.

245. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* / E.V. Kozarov, B.R. Dorn, C.E. Shelburne [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* -2005. – Vol.25. –P.17–18.
246. Humphrey, L.L. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis / L.L. Humphrey, R. Fu, D.I. Buckley // *J Gen Intern Med.* – 2008. - N12. - 2079–2086.
247. Hyman, J. The importance of assessing confounding and effect modification in research involving periodontal disease and systemic diseases / J. Hyman // *J Clin Periodontol.* – 2006. – Vol.33. - P.102–103.
248. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques / V.I. Haraszthy, J.J. Zambon, M. Trevisan [et al.] // *J Periodontol.* - 2000. – Vol.71 (10). – P.1554-1560.
249. Ieven, M.M. Involvement of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence / M.M. Ieven, V.Y. Hoymans // *J Clin Microbiol.* - 2005. – Vol.43. – P.19– 24.
250. IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclast formation in vitro / Nj. Horwood, J. Elliott, Tj. Martin [et al.] // *J Immunol.* – 2001. – Vol.166. – P.4915–4921.
251. IL-12 and IL-18 levels in serum and gingival tissue in aggressive and chronic periodontitis / P. Sanchez-Hernandez, A.Zamora-Perez, M. Fuenteslerma [et al.] // *Oral Dis.* - 2011. – Vol.17. –P. 522–529.
252. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. / M. Mihara, M. Hashizume, H. Yoshida [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2012. – Vol.122(4). –P.143-159.
253. Immune responses to heat shock protein in *Porphyromonas gingivalis*-infected periodontitis and atherosclerosis patients / S.W. Chung, H.S. Kang, H.R. Park [et al.] // *Journal of Periodontal Research.*- 2003. – Vol.38(4). – P.388–393.

254. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action / M.S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2017. – Vol.44. – P.456-462.

255. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation / L. Forner, T. Larsen, M. Kilian [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2006. – Vol.33. – P.401-407.

256. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002 / W. Koenig, N. Khuseyinova, J. Baumert [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – Vol.26. – P.2745–2751.

257. Increased interleukin-18 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients / C.M. Figueredo, B. Rescala, R.P. Teles [et al.] // *Oral Microbiol Immunol.* – 2008. – Vol.23. – P.173–176.

258. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in subjects with moderate to severe chronic periodontitis / X. Li, H.F. Tse, K.H. Yiu [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2009. – Vol.36. – P.933-939.

259. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study / W. Nesse, P.U. Dijkstra, F. Abbas [et al.] // *Journal of Periodontology.* – 2010. – Vol.81(11). – P.1622–1628.

260. Increased serum PCSK9, a potential biomarker to screen for periodontitis, and decreased total bilirubin associated with probing depth in a Japanese community survey / K. Tabeta, M. Hosojima, M. Nakajima [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2018. – Vol.53(3). – P.446-456.

261. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis / D.F. Lappin, M. Kjeldsen, L. Sander [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2000. – Vol.35(6). – P.369-373.

262. Infection with a periodontal pathogen increases mononuclear cell adhesion to human aortic endothelial cells / G.A. Roth, B. Moser, F. Roth-Walter [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol.190(2). – P.271-281.

263. Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells / G.A. Roth, B. Moser, S.J. Huang [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2006. – Vol.4. – P.2256– 2261.

264. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / S.Kaptoge, S.R. Seshasai, P. Gao [et al.] // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol.35(9). – P.578-589.

265. Ingram, D.A. Unresolved questions, changing definitions, and paradigms for defining endothelial progenitor cells / D.A. Ingram, N.M. Caplice, M.C. Yoder // *Blood*. - 2005. –Vol.106. –P.1525-1531.

266. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / I.L. Chapple, P. Bouchard, M.G. Cagetti, et al. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2017. 44(Suppl 18). - S39–S51.

267. Interleukin 23 levels are increased in carotid atherosclerosis: possible role for the interleukin 23/interleukin 17 axis / A. Abbas, I. Gregersen, S. Holm [et al.] // *Stroke*. – 2015. - Vol.46. – P. 793–799.

268. Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice / G. Caligiuri, M. Rudling, V. Ollivier [et al.] // *Mol. Med*. – 2003. – Vol. 9. – 10-17.

269. Interleukin-11, interleukin-1beta, interleukin-12 and the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases / O. Yucel, E. Berker, S. Gariboglu, H.Otlu // *J Clin Periodontol*. – 2008. – Vol.35 (5). – P.365–370.

270. Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease / Is. Tsai, Cc. Tsai, Yp. Ho [et al.] // *Cytokine*. – 2005. –Vol.31. – P. 34–40.

271. Interleukin-18 as a predictor of future events in patients with acute coronary syndromes / M. Hartford, O. Wiklund, L.M. Hulten [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2010. – Vol.30(10). – P.2039-2046.
272. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses / K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui, H. Okamura // *Annu Rev Immunol.* – 2001. – Vol.19. –P.423–474.
273. Interleukin-6 in oral diseases: a review / L. Nibali, S. Fedele, F. D’Aiuto [et al.] // *Oral Dis.* – 2012. – Vol.18(3). –P.236–243.
274. Is poor oral health a risk marker for incident cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality? Findings from 172 630 participants from the prospective 45 and Up Study / G. Joshy, M. Arora, R.J. Korda [et al.] // *BMJ Open.* - 2016. – Vol.6(8):e012386.
275. Johnson, R.B. Interleukin-18 concentrations and the pathogenesis of periodontal disease / R.B. Johnson, F.G. Serio // *J Periodontol.* - 2005. – Vol.76. – P.785–790.
276. Kebschull, M. «Gum bug, leave my heart alone!» - epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis / M. Kebschull, R.T. Demmer, P.N. Papapanou // *J Dent Res.* – 2010. – Vol.89 (9). – P.879–902.
277. Kendall, H.K. Nitric oxide and tissue destruction / H.K. Kendall, R.I. Marshall, P.M Bartold // *Oral Diseases.* – 2001. – Vol.7 (1). – P.2–10.
278. Kessler, RC. The effects of stressful life events on depression / R.C. Kessler // *Annu Rev Psychol.* – 1997. – Vol.48. –P.191–214.
279. Khimji, A.K. Endothelin--biology and disease / A.K. Khimji, D.C. Rokey // *Cell Signal.* – 2010. – Vol.22 (11). – P.1615-25.
280. Kinane, D.F. Periodontal diseases / D.F. Kinane, P.G. Stathopoulou, P.N. Papapanou // *Nat Rev Dis Primers.* – 2017. – Vol.3. –P.17038.

281. Kurgan, S. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis / S. Kurgan, A. Kantarci // *Periodontol* 2000. - 2018. – Vol.76 (1). – P.51-67.
282. Li, X. Novel endothelial biomarkers: implications for periodontal disease and CVD / X. Li, H.F. Tse, L.J. Jin // *J Dent Res.* – 2011. – Sep. – Vol.90(9). – P.1062-1069.
283. Li, X. The role of the inflammasome in cardiovascular diseases / X. Li, N. Deroide, Z. Mallat // *J Mol Med (Berl).* – 2014. – Vol.92(4). – P.307-319.
284. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol.32(9). – P.2045-2051.
285. Ma, X. Regulation of interleukin-12 production in antigen-presenting cells / X. Ma, G. Trinchieri // *Adv Immunol.* – 2001. – Vol.79. – P.55– 92.
286. Masiha, S. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women / S. Masiha, J. Sundström // *J Hum Hypertens.*- 2013.- Vol.27(1).-P.13-17.
287. Mast cell degranulation in human periodontitis / S. Huang, F. Lu, Y. Chen [et al.] // *J Periodontol.* – 2013. – Vol.84(2). – P.248–255.
288. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis / S.A. Hienz, S. Paliwal, S. Ivanovski // *J Immunol Res.* – 2015. – Vol.2015. - P.615486.
289. Melatonin and its atheroprotective effects: a review / G. Favero, L.F. Rodella, R.J. Reiter [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2014. – Vol.382. – P.926–937.
290. Melatonin attenuates hypertension-related proarrhythmic myocardial maladaptation of connexin-43 and propensity of the heart to lethal arrhythmias / T. Benova, C. Viczenczova, J. Radosinska [et al.] // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2013. – Vol.91. – P.633–639.
291. Melatonin expression in periodontal disease / G. Gómez-Moreno, A. Cutando-Soriano, C. Arana [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2007. – Vol.42(6). – P.536-540.

292. Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications / R.J. Reiter, S.A. Rosales-Corral, X.Y. Liu [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2015. – Vol.50(1). – P.9-17.
293. Melatonin promotes osteoblastic differentiation through the BMP/ERK/Wnt signaling pathways / K.H. Park, J.W. Kang, E.M. Lee [et al.] // *J Pineal Res.* – 2011. – Vol.51. – P.87–94.
294. Melatonin: a multitasking molecule / R.J. Reiter, J.R. Calvo, M. Karbounik [et al.] // *Prog Brain Res.* – 2010. – Vol.181. –P.127–151.
295. Melatonin: potential functions in the oral cavity / A. Cutando, G. Gómez-Moreno, C. Arana [et al.] // *J Periodontol.* -2007. – Vol.78. – P.1094–1102.
296. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke / S.J. Janket, A.E. Baird, S.K. Chuang [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* - 2003. – Vol.95. –P.559-569.
297. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries / P. Timonen, M. Niskanen, L. Suominen-Taipale [et al.] // *J Dent Res.* – 2010. – Vol.89(10). – P.1068–1073.
298. Missing teeth predict incident cardiovascular events, diabetes, and death / J.M. Liljestrang, A.S. Havulinna, S. Paju [et al.] // *J Dent Res.* – 2015. – Vol.94. – P.1055–1062.
299. Miyauchi, T. Endothelin and the heart in health and diseases / T. Miyauchi, S. Sakai // *Peptides.* – 2019. – Vol.111. – P.77-88.
300. Morrison, H.I. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases / H.I. Morrison, L.F. Ellison, GW. Taylor // *J Cardiovasc Risk.*- 1999. – Vol.6(1). –P.7–11.
301. Mosser, D.M. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine / D.M. Mosser, X. Zhang // *Immunological Reviews.* – 2008. – Vol.226(1). – P.205–218.
302. Neuronal Nitric Oxide Synthase in Vascular Physiology and Diseases / E.D. Costa, B.A. Rezende, S.F. Cortes [et al.] // *Front Physiol.* – 2016. – Vol.7. –P.206.

303. Nitric oxide levels in saliva increase with severity of chronic periodontitis / V.G. Reher, E.G. Zenóbio, F.O.Costa [et al.] // J Oral Sci.- 2007. – Vol.49(4). –P.271–276.
304. Nitric oxide synthesis and severity of human periodontal disease / A.C. Batista, T.A. Silva, J.H, Chun, V.S. Lara // Oral Dis. -2002. – Vol.8(5). – P.254-260.
305. Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis / A. Aurer, J. Aleksic, M. Ivic-Kardum [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2001. – Vol.28, N6. – P.565-568.
306. Non–invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // Lancet. - 1992.-Vol.340. - P.1111–1115.
307. Non-surgical periodontal therapy influences salivary melatonin levels / K. Bertl, A. Schoiber, H. Haririan [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2013. –Vo.1.17. – P.1219-1225.
308. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study / F. Vidal, I. Cordovil, C.M. Figueredo, R.G. Fischer // J Clin Periodontol. – 2013. – Vol.40(7). – P. 681–687.
309. Oral disease and subsequent cardiovascular disease in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial / Q. Li, S. Chalmers, B. Czernichow [et al.] // Diabetologia. – 2010. –Vol.53. – P.2320–2327.
310. Oral health and later coronary heart disease: Cohort study of one million people / G.D. Batty, K.J. Jung, Y. Mok [et al.] // Eur J Prev Cardiol.- 2018. – Vol.25(6). –P.598-605.
311. Oral health indicators poorly predict coronary heart disease deaths / R. Tuominen, A. Reunanen [et al.] // J Dent Res. 2003 82(9):713-8.
312. Orozco, A. Interleukin-1b, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis / A. Orozco, E.

Gemmell, M. Bickel, G.J. Seymour // *Oral Microbiol Immunol.* – 2006. – Vol.21. – P.256-260.

313. Osler, W. Diseases of the arteries. In: Osler W, editor. *Modern medicine: its theory and practice in original contributions by Americans and foreign authors*, 4<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Lea and Fabiger; 1908.

314. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M.A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio [et al.] // *Vascul Pharmacol.* – 2018. – Vol.100. –P.1-19.

315. Pandi-Perumal, S.R. The role of melatonin in immunoenhancement: Potential application in cancer / S.R. Pandi-Perumal, A.I. Esquifino, D.P. Cardinali // *Int J Exp Pathol.* – 2006. – Vol.87. – P.81–87.

316. Parkar, S.M. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction: A case control study / S.M. Parkar, G.N. Modi, J. Jani // *Heart Views.* – 2013. – Vol.14(1). –P.5-11.

317. Pathological periodontal pockets are associated with raised diastolic blood pressure in obese adolescents / C.C. Zeigler, B. Wondimu, C. Marcus, T. Modéer // *BMC Oral Health.* – 2015. – Vol.15. – P.41.

318. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis / N. Wegner, R. Wait, A. Sroka [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol.62 (9).– P.2662–2672.

319. Perea, C. Oral health-related quality of life in complete denture wearers depending on their socio-demographic background, prosthetic-related factors and clinical condition / C. Perea, M.J. Suarez-Garcia, J. Del Rio [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2013. – Vol. 18, № 3. – P. 371–380.

320. Periodontal bacteria and hypertension / M. Desvarieux, R.T. Demmer, D.R. Jacobs[et al.] // *J Hypertens.* – 2010. – Vol.28. – P.1413-1421.

321. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association / P.B. Lockhart, A.F. Bolger, P.N. Papapanou [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol.125(20). – P.2520–2544.

322. Periodontal disease and coronary heart disease / K. Geislar, K. Stoltze, B. Sigurd [et al.] // *J Periodontol*. – 2006. – Vol.77. – P.1547-1554.

323. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis / L.L. Humphrey, R. Fu, D.I. Buckley [et al.] // *Journal of General Internal Medicine*. – 2008. – Vol.23(12). – P.2079–2086.

324. Periodontal disease and coronary heart disease risk / P.P. Hujoel, M. Drangsholt, C. Spiekerman [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol.284. – P.1406–1410.

325. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study / T. Wu, M. Trevisan, R.J. Genco [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160 (18). – P. 2749–2755.

326. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies / W-D. Leng, X-T. Zeng, J. Kwong [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2015. – Vol.201. – P.469–472.

327. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation / S. Amar, N. Gokce, S. Morgan [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2003. – Vol.23. – P.1245-1249.

328. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies / A. Blaizot, J-N. Vergnes, S. Nuwwareh [et al.] // *Int Dent J*. – 2009. – Vol.59. – P.197–209.

329. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 / R.T. Demmer, A. Squillaro, P.N. Papapanou [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol.35. – P.2235–2242.

330. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study / A. Spahr, E. Klein, N. Khuseyinova [et al.] // Arch Intern Med. - 2006. – Vol.166. – P.554-559.

331. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial / F. D’Aiuto, M. Parkar, L. Nibali [et al.] // American Heart Journal. -2006. Vol.151(5). – P.977–984.

332. Periodontal pathogen load and increased antibody response to heat shock protein 60 in patients with cardiovascular disease / S.J. Leishman, P.J. Ford, H.L. Do [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2012. – Vol.39. – P.923–930.

333. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial / F. Cairo, C. Gaeta, W. Dorigo [et al.] // J Periodontal Res. – 2004. – Vol.39. – P.442–446.

334. Periodontal status and hyperlipidemia: statin users versus non-users / A. Sangwan, S Tewari, H. Singh et al. // J Periodontol. -2013. – Vol.84(1). –P.3-12.

335. Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis / W. Liu,Y. Cao, L. Dong, et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol.12. - Article CD009197.

336. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension / C. Tsioufis, A. Kasiakogias, C. Thomopoulos, C.Stefanadis // Atherosclerosis. – 2011. – Vol.219(1). - P.1–9.

337. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report / M. Sanz, A. Marco Del Castillo, S. Jepsen [et al.] // J Clin Periodontol. – 2020. –Vol.47. – P.268–288.

338. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease / M. Ide, M. Harris, A. Stevens [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol.11(3). - e0151081.

339. Periodontitis and coronary artery calcification: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / S.A. Nakib, J.S. Pankow J.D. Beck [et al.] // *J Periodontol.* – 2004. – Vol.75(4). – P.505–510.
340. Periodontitis and the risk for non-fatal stroke in Korean adults / S.J. Sim, H.D. Kim, J.Y. Moon [et al.] // *J Periodontol.* – 2008. – Vol.79. –P.1652-1658.
341. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? / Z. Badran, X. Struillou, C. Verner [et al.] // *Med Hypotheses.* – 2015. – P.0306–9877 (15).
342. Periodontitis in Chronic Heart Failure / H. Fröhlich, K. Herrmann, J. Franke et al. // *Tex Heart Inst J.* -2016. – Vol.43(4). – P.297-304.
343. Periodontitis in patients with coronary artery disease: an 8-year follow-up / C.S. Johansson, N. Raval, C. Pagonis [et al.] // *J Periodontol.* -2014. – Vol.85(3). – P.417-425.
344. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study / L. Rydén, K. Buhlin, E. Ekstrand [et al.] // *Circulation.* -2016. – Vol.133(6). –P.576-583.
345. Periodontitis is an independent risk indicator for atherosclerotic cardiovascular diseases among 60 174 participants in a large dental school in the Netherlands / N.G. Beukers, G.J.v an der Heijden, A.J. van Wijk [et al.] // *J Epidemiol Community Health.* – 2017. – Vol.71(1). – P.37-42.
346. Periodontitis prevalence in adults  $\geq 65$  years of age, in the USA / P.I. Eke, L. Wei, W.S. Borgnakke [et al.] // *Periodontol 2000.* – 2016. – Vol.72(1). –P.76-95.
347. Periodontitis: a future risk of acute coronary syndrome? A follow-up study over 3 years / S. Renvert, O. Ohlsson, T. Pettersson, G.R. Persson // *J Periodontol.* – 2010. – Vol.81(7). –P.992–1000.
348. Periodontitis, edentulism, and risk of mortality: a systematic review with meta-analyses / M. Romandini, G. Baima, G. Antonoglou [et al.] // *J Dent Res.* – 2021. -Vol.100. – P.37-49.

349. Periodontopathogens induce soluble P selectin release by endothelial cells and platelets / A. Assinger, E. Buchberger, M. Laky [et al.] // *Thromb Res.* -2011. – Vol.127. – e20–26.

350. Perumal, R. Modulation of P-selection and platelet aggregation in chronic periodontitis: A clinical study / R. Perumal, M. Rajendran, M. Krishnamurthy et al. // *J Indian Soc Periodontol.* – 2014. – Vol.18(3). – P.293-300.

351. Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome / E. Cavusoglu, J.D. Marmur, M.R. Hojjati [et al.] // *Am J Med.* – 2011. – Vol.124(8). – P.724–730.

352. Poor Oral Health and Blood Pressure Control Among US Hypertensive Adults / D. Pietropaoli, R. Del Pinto, C. Ferri [et al.] // *Hypertension.* -2018. – Vol.72(6). – P.1365-1373.

353. Presence of periodontopathic bacteria in coronary arteries from patients with chronic periodontitis / S.L. Marcelino, E. Gaetti-Jardim, V. Nakano [et al.] // *Anaerobe.* – 2010. – Vol.16(6). – P.629–632.

354. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / S. Jepsen, J. Blanco, W. Buchalla [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2017. – Vol.44(Suppl 18). – P. S85–S93.

355. Puryer, J. Denture Stomatitis – A Clinical Update / J. Puryer // *Dent Update.* – 2016. – Vol.43(6). –P.529-30, 533-535.

356. Qi, M. Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation / M. Qi, H. Miyakawa, H.K. Kuramitsu // *Microbial Pathogenesis.* – 2003. – Vol.35(6). – P.259–267.

357. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries E.Jr. Gaetti-Jardim, S.L. Marcelino, A.C. Feitosa [et al.] // *J Med Microbiol.* – 2009. – Vol.58(Pt 12). – P.1568–1575.

358. Radloff, L.S. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population / L.S. Radloff // *Appl Psychol Meas.* – 1977. – Vol.1(3). – P.385-401.

359. Radogna, F. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation / F. Radogna, M. Diederich, L.Ghibelli // *Biochem Pharmacol.* – 2010. – Vol.80. – P.1844–1852.

360. Randomized controlled trial of the effect of periodontal treatment on cardiovascular risk biomarkers in patients with stable coronary artery disease: preliminary findings of 3 months / M.M. Montenegro, I.W.J. Ribeiro, C. Kampits [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2019. - Vol.46. – P.321-331.

361. Rathke, A. Клинические и технические аспекты изготовления металлокерамических мостовидных протезов / A. Rathke // *Новое в стоматологии.* - 2007. - N1. – P. 20–36.

362. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – Vol.7. – P.79-108.

363. Regulation of adrenomedullin and nitric oxide production by periodontal bacteria / Q.A. Hussain, I.J. McKay, C. Gonzales-Marin, R.P. Allaker // *J Periodontal Res.* – 2015. – Vol.50(5). – P.650-657.

364. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study / T. Saito, Y. Shimazaki, Y. Kiyohara [et al.] // *J Periodontal Res.*- 2005. – Vol.40. –P.346–353.

365. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the OralInfections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST) / M. Desvarieux, R.T. Demmer, T. Rundek [et al.] // *Stroke.* -2003. – Vol.34(9). – P.2120-2125.

366. Relationship between salivary melatonin and severity of periodontal disease / A. Cutando, P. Galindo, G. Gómez-Moreno [et al.] // *J. Periodontol.* – 2006. – Vol.77. – P.1533–1538.

367. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / J.D. Beck, J.R. Elter, G. Heiss [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2001. – Vol.21(11). –P.1816-1822.

368. Ridker, P.M. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease / P.M. Ridker, T.F. Lüscher // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol.35(27). –P.1782–1791.

369. Ridker, P.M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P.M. Ridker, C.H. Hennekens // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol.342. – P.836–843.

370. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis / K. Buhlin [et al.] // *Eur Heart J.* 2003;24:23:2099-2107.

371. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination / L. Smeeth, S.L. Thomas, A.J. Hall [et al.] // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol.351. – P.2611-2618.

372. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases / K.R. Warren, T.T. Postolache, M.E. Groer [et al.] // *Periodontol 2000.* – 2014. – Vol. 64(1). –P.127-138.

373. Role of soluble interleukin-6 receptor in inflamed gingiva for binding of interleukin-6 to gingival fibroblasts / K. Naruishi, S. Takashiba, H-H. Chou, [et al.] // *J Periodont Res.* – 1999. – Vol.34(6). - 296–300.

374. Rosenfeld, M.E. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis / M.E. Rosenfeld, L.A. Campbell // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol.106(5). –P.858-867

375. Schenkein, H.A. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases / H.A. Schenkein, B.G. Loos // *J Periodontol.* – 2013. – Vol.84 (4 Suppl). –P.51–69.

376. Serum interleukin-10 levels and adverse events in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J. Liu, Y. Jia, X. Li [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2014. – Vol.127(1). – P.150–156.

377. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes / C. Heeschen, S. Dimmeler, C.W. Hamm [et al.] // *Circulation*.- 2003. – Vol.107(16). – P.2109–2114

378. Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression / R. Nepomuceno, S.C. Pigossi, J.S. Finoti [et al.] // *J Clin Periodontol*. – 2017. – Vol.44(12). – P.1192-1207.

379. Severe Periodontitis Is Associated with Myocardial Infarction in Female / E. Nordendahl, A. Gustafsson, A. Norhammar [et al.] // *J Dent Res*. – 2018. – Vol.97(10). –P.1114-1121.

380. Signs of carotid calcification from dental panoramic radiographs are in agreement with Doppler sonography results / N.A. Ravon, L.G. Hollender, V. McDonald, G.R. Persson // *J Clin Periodontol*. – 2003. – Vol.30(12). – P.1084-1090.

381. Siqueira, J.F. Bacterial pathogenesis and mediators in apical periodontitis / J.F. Siqueira, I.N. Rôças // *Braz. Dent. J*. – 2007. – Vo.18. - P.267–280.

382. Skene, D.J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin / D.J. Skene, J. Arendt // *Ann Clin Biochem*. – 2006. – Vol.43. – P.344–353.

383. Slots, J. Periodontology: past, present, perspectives / J. Slots // *Periodontol 2000*. - 2013. – Vol.62. – P.7–19.

384. Socransky, S.S. Periodontal microbial ecology / S.S. Socransky, A.D. Haffajee // *Periodontol 2000*. – 2005. – Vol.38. – P.135-187.

385. Specific autoantigens in experimental autoimmunity-associated atherosclerosis / A.J. Merched, D. Daret, L. Li [et al.] // *FASEB J*.- 2016. – Vol.30. – P.2123–2134.

386. Srinath, R. Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease / R. Srinath, A.B. Acharya, S.L. Thakur // *J Periodontol.* – 2010. – Vol.81(2). – P.277-283.
387. Steinvoll, S. Mast cells -a role in periodontal diseases? / S. Steinvoll, K. Helgeland, K. Schenck // *J Clin Periodontol.* – 2004. – Vo.131(6). – P.413–419.
388. Stelzel, M. Пародонтит и ишемическая болезнь сердца: обзор / M. Stelzel // *Квинтэссенция.*- 2003.- N1.- С.29-34.
389. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease / A. O’Garra, F.J. Barrat, A.G. Castro [et al.] // *Immunological Reviews.* – 2008. – Vol.223(1). – P.114–131.
390. Symmons, D.P. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. / D.P. Symmons, S.E. Gabriel // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol.7. – P.399–408.
391. Synthesis and biological evaluation of PMMA/MMT nanocomposite as denture base material / J. Zheng, Q. Su, C. Wang [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2011. – Vol.22. – P. 1063-1071.
392. Systemic Immunologic Consequences of Chronic Periodontitis / D.K. Gaudilliere, A. Culos, K. Djebali [et al.] // *J Dent Res.* – 2019. – Vol.98(9). – P.985-993.
393. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2014. – Vol.(10). - a016295.
394. Ten modifiable health risk factors are linked to more than one-fifth of employer-employee health care spending / R.Z. Goetzel, X. Pei, M.J Tabrizi [et al.] // *Health Aff (Millwood).* - 2012. – Vol.31: - P.2474–2484.
395. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors’ consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease / V.E.

Friedewald, K.S. Kornman, J.D. Beck [et al.] // *J Periodontol.* – 2009. – Vol.80. – P.1021–1032.

396. The Association Between Dental Status and Risk of Acute Myocardial Infarction Among Poles: Case-control Study / B. Górski, E. Nargiełło, E. Grabowska [et al.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2016. – Vol.25(5). – P.861-870.

397. The association between hyperlipidemia and periodontal infection / L. Golpasand Hagh, F. Zakavi, F. Hajizadeh [et al.] // *Iran Red Crescent Med J.* - 2014. – Vol.16 (12). – P.e6577.

398. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies / S. Xu, M. Song, Y. Xiong et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol.17(1). – P.50.

399. The association of denture stomatitis and partial removable dental prostheses: a systematic review / E. Emami, H. Taraf, P. de Grandmont [et al.] // *Int. J. Prosthodont.* – 2012. – Vol.25. – P. 113-119.

400. The effect of bacterial, viral and fungal infection on mast cell reactivity in the allergic setting / S.M. McAlpine, M. Enoksson, C. Lunderius-Andersson [et al.] // *J Innate Immun.* – 2011. – Vol.3. – P.120-130.

401. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein / Y. Shimada, Y. Komatsu, I. Ikezawa-Suzuki, [et al.] // *J Periodontol.* – 2010. – Vol.81(8). – P.1118–1123.

402. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease / T. Dietrich, P. Sharma, C. Walter [et al.] // *J Periodontol.* – 2013. – Vol.84(4 Suppl). - S70-84.

403. The human mast cell: Functions in physiology and disease / G. Krishnaswamy, J. Kelley, D. Johnson D [et al.] // *Front Biosci.* – 2001. – Vol.6. – P.D1109-D1127.

404. The influence of prevalent cohort bias in the association between periodontal disease progression and incident coronary heart disease / B. Heaton, K.M.

Applebaum, K.J. Rothman [et al.] // *Ann Epidemiol.* – 2014. – Vol.24(10). – P.741-746.

405. The interleukin-10 knockout mouse is highly susceptible to *Porphyromonas gingivalis*-induced alveolar bone loss / H. Sasaki, Y. Okamoto, T. Kawai [et al.] // *Journal of Periodontal Research.* – 2004. – Vol.39(6). –P.432–441.

406. The oral health of people with anxiety and depressive disorders—a systematic review and meta-analysis / S. Kisely, E. Sawyer, D. Siskind [et al.] // *J Affect Disord.* - 2016. – Vol.200. –P.119–132.

407. The periodontal war: microbes and immunity / J.L. Ebersole, D. Dawson, P. Emecen-Huja [et al.] // *Periodontol.* 2000. - 2017: Vol.75. – P.52–115.

408. The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial / T.T. Abd, D.J. Eapen, A. Bajpai [et al.] // *Current atherosclerosis reports.* – 2011. – Vol.13. – P.154–161.

409. The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice / T.S. Lee, H.C. Yen, C.C. Pan [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* -1999. – Vol.19(3). – P.734-742.

410. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A.M. Kampoli, C. Tentolouris [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2012. – Vol.10. – P.4–18.

411. T-helper 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions / M. Benagiano, A. Azzurri, A. Ciervo [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2003. – Vol.100. – P.6658–6663.

412. Tonetti, M.S. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases / M.S.Tonetti, T.E. Van Dyke // *Journal of Periodontology.* – 2013. – Vol.84(4, suppl.). - S24–S29.

413. Tooth loss and atherosclerosis: the Nagahama Study / K. Asai, M. Yamori, T. Yamazaki [et al.] // *J Dent Res.* – 2015. – Vol.94(3 Suppl). - 52S–8S.

414. Tooth loss and cardiovascular disease mortality risk--results from the Scottish Health Survey / R.G. Watt, G. Tsakos, C. de Oliveira [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol.7 (2). - e30797.
415. Tooth loss and risk of cardiovascular disease and stroke: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies / F. Cheng, M. Zhang, Q. Wang [et al.] // PLoS One. - 2018 – Vol.13(3). - e0194563
416. Tooth loss is associated with an increased risk of hypertension in postmenopausal women / A. Taguchi, M. Sanada, Y. Suei [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol.43(6). P.1297–1300.
417. Tooth loss is independently associated with poor outcomes in stable coronary heart disease / O. Vedin, E. Hagström, A. Budaj [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2016. – Vol.23(8). –P.839-846.
418. Tsakos, G. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey / G. Tsakos, W. Sabbah, A. Hingorani // J Hypertens. – 2010. – Vol.28. –P.2386–2393.
419. Urbich, C. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology / C. Urbich, S. Dimmeier // Circ Res. – 2004. – Vol.95 (4). - P.343-353.
420. Vahabi, S. The comparison of the salivary concentration of interleukin-17 and interleukin-18 in patients with chronic periodontitis and healthy individuals / S. Vahabi, Z. Yadegari, S. Pournaghi // Dent Res J (Isfahan). – 2020. – Vol.17(4). – P.280-286.
421. Van Der Meer, I.M. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study / I.M.Van Der Meer, M.P. de Maat, A.E. Hak // Stroke. – 2002. –Vol.33. – P.2750–2755.
422. Van Dyke, T.E. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease / T.E. Van Dyke, J.R. Starr // J Am Heart Assoc. – 2013. – Vol.2(6). - e000657.

423. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P.M. Vanhoutte // *Circ J.* – 2009. – Vol.73. – P.595–601.

424. Viral interleukin-10 gene inhibition of inflammation, osteoclastogenesis, and bone resorption in response to titanium particles / E.E. Carmody, E.M. Schwarz, J.E. Puzas [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.* – 2002. – Vol.46(5). – P.1298–1308.

425. Wang, H. Atherosclerosis: risks, mechanisms, and therapies / H. Wang, C. Patterson. - Hoboken, New Jersey: Wiley Blackwell, 2015.

426. Watanabe, K. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association / K. Watanabe, Y.D. Cho // *Arch Oral Biol.* – 2014. – Vol.59 (8). –P.855–870.

427. Werner, N. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? / N. Werner, G. Nickenig // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* - 2006. – Vol.26 -P.257-266.

428. Yasuda, K. Interleukin-18 in Health and Disease / K.Yasuda, K. Nakanishi, H. Tsutsui // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol.20 (3). –P.649.

429. Zammaretti, P. Adult ‘endothelial progenitor cells’. Renewing vasculature / P. Zammaretti, A.H. Zisch // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2005. – Vol.37. – P.493-503.

430. Zhang, M. Endothelial progenitor cells and vascular repair / M. Zhang, A.B. Malik, J. Rehman // *J. Curr Opin Hematol.* – 2014. – Vol.21(3). –P.224-228.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

## Оценка выраженности депрессивных расстройств (опросник CES-D)

Необходимо ответить на вопросы, касающиеся Вашего самочувствия, активности, эмоционального состояния в течение последнего месяца. Выбрать ответ, который наилучшим образом соответствует тому, испытывали ли Вы эти чувства крайне редко, иногда, значительную часть времени или практически все время. Ответы оцените в баллах.

Опросник CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression):

1. *Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило*
  - 0 Крайне редко или никогда
  - 1 Иногда
  - 2 Значительную часть времени
  - 3 Практически все время
2. *Я не получаю удовольствия от еды, у меня плохой аппетит*
  - 0 Крайне редко или никогда
  - 1 Иногда
  - 2 Значительную часть времени
  - 3 Практически все время
3. *Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи, мне не удается избавиться от чувства тоски*
  - 0 Крайне редко или никогда
  - 1 Иногда
  - 2 Значительную часть времени
  - 3 Практически все время
4. *Мне кажется, что я не хуже других*
  - 0 Практически все время
  - 1 Значительную часть времени
  - 2 Иногда
  - 3 Крайне редко или никогда
5. *Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься*
  - 0 Крайне редко или никогда
  - 1 Иногда
  - 2 Значительную часть времени

- 3 Практически все время
6. *Я чувствую подавленность*
- 0 Крайне редко или никогда
- 1 Иногда
- 2 Значительную часть времени
- 3 Практически все время
7. *Все, что я делаю, требует дополнительных усилий*
- 0 Крайне редко или никогда
- 1 Иногда
- 2 Значительную часть времени
- 3 Практически все время
8. *Я надеюсь на хорошее будущее*
- 0 Практически все время
- 1 Значительную часть времени
- 2 Иногда
- 3 Крайне редко или никогда
9. *Мне кажется, что моя жизнь сложилась неудачно*
- 0 Крайне редко или никогда
- 1 Иногда
- 2 Значительную часть времени
- 3 Практически все время
10. *Я испытываю беспокойство, страхи*
- 0 Крайне редко или никогда
- 1 Иногда
- 2 Значительную часть времени
- 3 Практически все время
11. *У меня плохой ночной сон*
- 0 Крайне редко или никогда
- 1 Иногда
- 2 Значительную часть времени
- 3 Практически все время
12. *Я чувствую себя счастливым человеком*
- 0 Практически все время
- 1 Значительную часть времени
- 2 Иногда
- 3 Крайне редко или никогда

13. *Кажется, что я стал меньше говорить*
- 0 Крайне редко или никогда
  - 1 Иногда
  - 2 Значительную часть времени
  - 3 Практически все время
14. *Меня беспокоит чувство одиночества*
- 0 Крайне редко или никогда
  - 1 Иногда
  - 2 Значительную часть времени
  - 3 Практически все время
15. *Окружающие настроены недружелюбно ко мне*
- 0 Крайне редко или никогда
  - 1 Иногда
  - 2 Значительную часть времени
  - 3 Практически все время
16. *Жизнь доставляет мне удовольствие*
- 0 Практически все время
  - 1 Значительную часть времени
  - 2 Иногда
  - 3 Крайне редко или никогда
17. *Я легко могу заплакать*
- 0 Крайне редко или никогда
  - 1 Иногда
  - 2 Значительную часть времени
  - 3 Практически все время
18. *Я испытываю грусть, хандру*
- 0 Крайне редко или никогда
  - 1 Иногда
  - 2 Значительную часть времени
  - 3 Практически все время
19. *Мне кажется, что люди меня не любят*
- 0 Крайне редко или никогда
  - 1 Иногда
  - 2 Значительную часть времени
  - 3 Практически все время

20. *У меня нет сил и желания начинать что-либо делать*

- 0 Крайне редко или никогда
- 1 Иногда
- 2 Значительную часть времени
- 3 Практически все время

Заполняется самим пациентом, находящимся на приеме у специалиста.  
Примерное время тестирования 10-15 минут. Определите сумму баллов.  
Интерпретация результатов:

Менее 19 баллов — отсутствие клинически выраженных признаков депрессии (норма).

От 19 до 26 баллов — легкая депрессия.

От 27 до 36 — умеренная депрессия.

От 37 баллов и более — тяжелое депрессивное расстройство.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Определение уровня реактивной (ситуативной) тревожности по тесту

Ч. Спилбергера в адаптации Ю. Ханина

Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и отметьте соответствующую цифру в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в данный момент (Таблица Б.1).

Таблица Б.1 - Шкала определения реактивной тревожности

Вопросы	Вовсе нет (1)	Пожалуй так (2)	Верно (3)	Совершенно верно (4)	Балл
1. Я спокоен					О
2. Мне ничто не угрожает					О
3. Я нахожусь в напряжении					П
4. Я испытываю сожаление					П
5. Я чувствую себя свободно					О
6. Я расстроен					П
7. Меня волнуют возможные неудачи					П
8. Я чувствую себя отдохнувшим					О
9. Я встревожен					П
10. Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения					О
11. Я уверен в себе					О
12. Я нервничаю					П
13. Я не нахожу себе места					П
14. Я взвинчен					П
15. Я не чувствую скованности, напряженности					О
16. Я доволен					О
17. Я озабочен					П
18. Я слишком возбужден и мне не по себе					П
19. Мне радостно					О
20. Мне приятно					О
21. Я испытываю удовольствие					О
22. Я обычно быстро устаю					П
23. Я легко могу заплакать					П
24. Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие					П

## Продолжение Таблицы Б.1

<b>Вопросы</b>	Вовсе нет (1)	Пожалуй так (2)	Верно (3)	Совершенно верно (4)	Балл
25.Обычно я чувствую себя бодрым					О
26.Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения					П
27.Я спокоен, хладнокровен и собран					О
28.Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня					П
29.Я слишком переживаю из-за пустяков					П
30.Я вполне счастлив					О
31.Я все принимаю близко к сердцу					П
32.Мне не хватает уверенности в себе					П
33.Обычно чувствую себя в безопасности					О
34.Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей					П
35.У меня бывает хандра					П
37.Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня					П
38.Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть					П
39.Я уравновешенный человек					О
40.Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах					П

Реактивная тревожность = сумма П - сумма О + 50

Личностная тревожность = сумма П - сумма О + 35

Оцените уровень реактивной тревожности. При интерпретации показателей используются следующие оценки тревожности: до 30 баллов – низкая, 31-44 балла – умеренная; 45 и более – высокая. В протоколе показать расчет суммы баллов и оценку полученного результата.