

Патологические процессы периодонта и пародонта и их роль при ревматических заболеваниях: перспективное направление междисциплинарных исследований

Е.И. СЕЛИФАНОВА*, к.м.н., ассистент

Т.В. БЕКЕТОВА**, д.м.н., ведущий научный сотрудник

*Кафедра терапевтической стоматологии

ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

**ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Pathological processes of periodontal and periodontal and their role in rheumatic diseases: a promising direction of interdisciplinary research

E.I. SELIFANOVA, T.V. BEKETOVA

Резюме

Представлены свидетельства взаимосвязи патологии периодонта (ПП) и хронического аутоиммунно-воспалительного ответа. ПП ассоциируется с системным воспалением и сосудистой патологией, что характеризуется эндотелиальной дисфункцией и существенным риском кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, аутоиммунных болезней, включая ревматоидный артрит.

Ключевые слова: периодонт, пародонт, ревматические заболевания, системные васкулиты, ревматоидный артрит.

Abstract

The paper presents evidence for a relationship between the periodontal disease (PD) and chronic autoimmune inflammatory response. PD is associated with systemic inflammation and vascular disease, which is characterized by endothelial dysfunction and significant risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases, diabetes, autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis. Further interdisciplinary research of various aspects of PD have prospects for rheumatic diseases.

Key words: periodontium, parodont, rheumatic diseases, systemic vasculitis, rheumatoid arthritis.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка перспективности дальнейших междисциплинарных исследований биологических эффектов ПП при различных ревматических заболеваниях.

Актуальность

В настоящее время получены свидетельства взаимосвязи патологии периодонта (ПП) и хронического аутоиммунного воспалительного ответа (de Pablo P., 2009; Jennette J. C., 2013). Установлено, что ПП ассоциируется с системным воспалением и сосудистой патологией, что характеризуется эндотелиальной дисфункцией (Saffi MAL, 2015) и существенным риском кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета (СД), аутоиммунных болезней (Dietrich T., 2008; Nesse W., 2010). Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования отмечают повышение частоты ПП у больных с таким аутоиммунным заболеванием, как ревматоидный артрит (РА) (Mercado F. V., 2003).

Широко обсуждается концепция аутоиммунной природы ПП с участием разнообразных механизмов, включая антиген-презентацию, опосредованную иммуноглобулином А (IgA), Т-клеточные реакции, гиперпродукцию аутоантител, эффекты идиотип-антиидиотипической сети, перекрестную реактивность с бактериальными или вирусными анти-

генами, влияние генетических факторов (Nair S., 2014; Sharma C. G., 2006).

Поскольку в Международной классификации стоматологических заболеваний, а также в Международной и Российской анатомической номенклатуре, отсутствует понятие «пародонт», вместо него применяются термин «периодонт». В связи с этим в зарубежной литературе повсеместно используют термин «периодонтит» (ПД), что соответствует принятому в России термину «пародонтит».

ПД характеризуется воспалительным процессом в тканях, прилежащих к периодонтальной щели, и представляет собой многофакторный патологический процесс, в основе которого лежит комплекс микробиологических и иммунологических нарушений, развивающихся на фоне генетической предрасположенности (Brook I., 2003). ПД рассматривают как хроническое воспалительное заболевание, при котором важной составляющей патогенеза являются иммунные нарушения (Nair S., 2014; Sharma C. G., 2006).

Предполагают, что характер патологических изменений и клинические проявления ПД в большей степени зависят от активности клеточных иммунных реакций, чем от непосредственного воздействия патогенных микроорганизмов, присутствующих на зубах и в поддесневом пространстве (Sugawara M., 1992). Персистенция очагов локального воспаления

при хроническом ПД может нарушать системный баланс воспалительных медиаторов, потенцируя системную патологию, чем можно объяснить установленные факты повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от традиционных факторов (Dietrich T., 2008) и неблагоприятного исхода беременности среди пациентов, страдающих ПД (D'Aiuto F., 2005; Arigbede A. O., 2012; Scannapieco F. A., 2003).

Стоматологические инфекции и различные формы ПП весьма распространены в популяциях с высоким риском атеросклероза, а патогены периодонта обнаруживают в составе атеросклеротических бляшек (Aarabi G., 2015). Предполагается, что взаимосвязь атеросклероза и ПП в первую очередь опосредована продукцией специфичного спектра цитокинов, сигнальных молекул и ферментов, модулирующих реализацию хронических воспалительных реакций, имеющих ключевое значение и в патогенезе РЗ (Wiedermann C. J., 1999). Концентрации СРБ и сывороточного амилоида А при сочетании ПД и ССЗ существенно выше, чем при изолированных состояниях или у здоровых лиц (Glurich I., 2002).

Выявление асимптомной ПП предложено использовать для скрининга ССЗ (Janket S. J., 2004). Показано, что лечение ПД снижает риск ССЗ и сопровождается нормализацией эндотелиальной функции и уровня воспалительных медиаторов (СРБ, ФНО α , ИЛ-1), фибриногена, молекул адгезии [3]. В свою очередь назначение статинов может быть эффективно для предотвращения или уменьшения проявлений ПД [5].

Имеются свидетельства взаимосвязи ПП с другими патологическими состояниями. Так, продемонстрирована достоверная связь между ПД и преждевременными родами и/или низкой массой тела новорожденного (Vettore M. V., 2008; Offenbacher S., 2006). При этом ПД рассматривается как независимый фактор риска для неблагоприятного исхода беременности, на который можно оказывать влияние (Pitiphat W., 2008). Установлена ассоциация между гестационным СД и ПП (Xiong X., 2009).

По-видимому, существуют двусторонние взаимодействия между СД и развитием ПД: СД оказывает негативное влияние на состояние периодонта, в свою очередь ПД усугубляет течение СД и влияет на его осложнения (Negrato C. A., 2009). Продемонстрировано, что ПД у пациентов с СД ассоциируется с прогрессированием нарушений толерантности к глюкозе вплоть до развития СД и неконтролируемой гипергликемии.

Хронический ПД рассматривают как независимый фактор риска рака полости рта, глотки и гортани (Rosenquist K., 2005; Michaud D. S., 2008). Так, в проспективном исследовании установлена значительная ассоциация ПП и злокачественных новообразований легких, почек, поджелудочной железы, гематологических заболеваний (Michaud D. S., 2008). Наиболее тесная связь прослежена с новообразованиями полости рта и пищевода, отмечено, что при ПД чаще встречаются низкодифференцированный плоскоклеточный рак полости рта, чем у лиц без ПП (Tezal M., 2009).

Получены свидетельства связи РА и ПД, при тяжелом течении которого присутствует тенденция повышения частоты РА (Soory M., 2007). ДНК бактерий периодонта обнаруживают в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных РА, страдающих ПД (Liao F., 2009). Некоторые исследователи рассматривают хронический ПД в качестве фактора риска

РА [1], в то же время по данным одного крупного проспективного исследования, у американских женщин с ПД, осложненным потерей зубов или оперативными вмешательствами, не установлено последующее повышение заболеваемости РА (Arkema E. V., 2010).

Решающую роль в ассоциации РА и ПД может играть грамотрицательная анаэробная бактерия *Porphyromonas gingivalis*, единственный прокариот, выделяющий пептидил-аргинин деиминазу, фермент катализирующий процесс расщепления аргинина до цитруллина (Liao F., 2009). Колонизация полости рта *Porphyromonas gingivalis* может нарушать иммунную толерантность к цитруллинированным антигенам или усиливать аутоиммунный ответ и способствовать развитию РА у генетически предрасположенных больных. Показана корреляция между гиперпродукцией антител к *Porphyromonas gingivalis* и уровнем антител к циклическому цитруллиновому пептиду у больных РА (Hitchon C., 2010). В эксперименте на животных продемонстрировано (Bartold P., 2010), что артрит тяжелой степени быстрее развивается у инфицированных *Porphyromonas gingivalis*.

Наблюдается генетическая общность ПД и РА (Lundberg K., 2010). Так, установлена ассоциация ПД с HLA-DR4 (Bonfil J., 1999), который присутствует у 50% больных РА и встречается лишь у 14% здоровых лиц. При РА более тяжелое течение определяет наличие HLA-DRB1, с которым также ассоциируется ПД (Marotte H., 2006). При ПД тяжелого течения, как и у больных РА, выявлена выраженная экспрессия гена Toll-подобного рецептора 2, распознающего рецептора врожденной иммунной системы (Sørensen L. K., 2008). Единство механизмов хронического воспаления при ПД и РА (Graves D., 2008) дополняется сходством процессов околосуставного остеопороза и деструкции костной ткани челюсти, зубов (Jeffcoat M. K., 2003). По-видимому, системное подавление провоспалительных цитокинов должно контролировать ПД. Действительно, лечение ингибиторами ФНО- α пациентов с РА способствует обратному развитию клинических проявлений ПД и снижению локальной продукции ФНО- α (Mayer Y., 2009).

У больных ПД, страдающих РА или СКВ, были обнаружены антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) с неутонченной эпитопной специфичностью (Novo E., 1999). При обследовании 73 больных ПД у 5 из них с наиболее тяжелым течением, генерализованной агрессивной формой ПД, выявлены АНЦА с перинуклеарным типом свечения (Rzeszutko W., 2006).

Обсуждается связь между ПП и АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (СВ), при которых поражение десен и слизистой полости рта встречается в 10-62% случаев (Stewart C., 2007; Shiboski C. H., 2002) и у 6-10% больных может становиться манифестным симптомом (Xing X., 2011), порой намного опережая развитие других системных проявлений заболевания (Aravena V., 2014). Хорошо известно, что инфекции способны провоцировать рецидивы АНЦА-СВ, существование хронической локальной инфекции, обусловленной ПД, в этих обстоятельствах может создавать условия для рецидива АНЦА-СВ.

В свою очередь, неоспоримым фактом является связь ПД с респираторными заболеваниями (Azarpazhooh A., 2006). Так, присутствие патологии полости рта пятикратно увеличивает риск хронических

заболеваний органов дыхания (Mojon P., 2002). Среди возможных механизмов можно обсуждать колонизацию зубного налета патогенной флорой с последующей аспирацией, качественные изменения слюны и повреждение цитокинами респираторного эпителия, приводящее к снижению барьерной функции.

Хроническая инфекция, включая патогены полости рта, традиционно рассматриваются в качестве этиологического фактора другой формы СВ, IgA-васкулита (Шенлейна – Геноха). Представлены данные, что успешное лечение инфекции полости рта при этом заболевании позволяет оптимизировать эффект стандартной терапии (Inoue S. N., 2012). При еще одной форме СВ, болезни Бехчета, поражение периодонта ассоциируется с тяжестью заболевания (Акман А., 2007), а эффективное лечение зубов и ПД в долговременной перспективе улучшает течение заболевания (Кагасаули У., 2009).

Таким образом, представленные данные подтверждают актуальность изучения взаимного влияния ПД и РЗ. Слизистую полости рта можно рассматривать как хорошо доступную для исследования модель, зеркально отражающую системные тканевые воспалительные реакции, происходящие в организме. Кроме того, приблизительно 73% белков слюны не обнаруживаются в плазме, что открывает уникальные возможности исследования протеомных маркеров слюны (Loo J. A., 2010). Достижения в области протеомики в последние годы способствовали появлению многочисленных методик для оценки компонентов слюны (Kawas S. 1., 2012), исследование профиля биомаркеров слюны рассматривается как перспективный метод оценки факторов риска и неинвазивной диагностики широкого круга патологических состояний человека, включая болезнь Крона, синдром Шегрена, панкреатит, рак поджелудочной железы, полости рта и молочной железы, ожирение, ССЗ (Yoshizawa J. M., 2013; Aqrawi L. A., 2013). Так, содержание в слюне IgA, коррелирующее с уровнем СРБ и асимптомным поражением зубов, предложено рассматривать как возможный фактор риска ССЗ (Janket S., 2010).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой актуальности междисциплинарных исследований, направленных на изучение биологических эффектов ПД при различных РЗ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев Ю. Л., Слюсар О. И., Коломийченко М. Е. Опыт использования зубных паст без лаурилсульфата натрия у пациентов с ксеростомией // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2015. Т. 14. №1 (52). С. 62-65.
Vasil'ev Ju. L., Sljusar O. I., Kolomijchenko M. E. Opyt ispol'zovanija zubnyh past bez laurilsulfata natrija u pacientov s kserostomiej // *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika*. 2015. T. 14. №1 (52). S. 62-65.
2. Васильев Ю. Л., Коломийченко М. Е., Нагин Г. Т. Результаты исследования основных факторов, влияющих на выбор средств гигиены полости рта современным человеком // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2014. Т. 13. №2 (49). С. 49-52
Vasil'ev Ju. L., Kolomijchenko M. E., Nagin G. T. Rezul'taty issledovanija osnovnyh faktorov, vlijajushih na izbor sredstv gigeny polosti rta sovremennym chelovekom // *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika*. 2014. T. 13. №2 (49). S. 49-52
3. Канукоева Е. Ю., Васильев Ю. Л. Оценка клинической эффективности суспензии для снижения гиперестезии твердых тканей зуба с аргинином и фосфатом кальция // *Эндодонтия today*. 2016. №3. С. 12-14.
Kanukoeva E. Ju., Vasil'ev Ju. L. Ocenka klinicheskoj effektivnosti suspenzii dlja snizhenija giperestezii tverdyh tkanej zuba s argininom i fosfatom kal'cija // *Endodontija Today*. 2016. №3. S. 12-14.
4. Aarabi G., Eberhard J., Reissmann D. R., Heydecke G., Seedorf U. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease – Fact or fiction? // *Atherosclerosis*. 2015. №241 (2). P. 555-560.

5. Akman A., Kacaroglu H., Donmez L., Bacanlı A., Alpsoy E. Relationship between periodontal findings and Behçet's disease: a controlled study // *J Clin Periodontol*. 2007. №34 (6). P. 485-491.
6. Aravena V., Beltrán V., Cantin M., Fuentes R. Gingival hyperplasia being the first sign of Wegener's granulomatosis // *Intern J Clin and Experimental Medicine*. 2014. №7 (8). P. 2373-2376.
7. Azarpazhooh A., Leake J. L. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health // *J Periodontol*. 2006. №77 (9). P. 1465-1482.
8. Bartold P., Marino V., Cantley M. et al. Effect of Porphyromonas gingivalis-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis // *J Clin Periodontol*. 2010. №37 (5). P. 405-411.
9. Bonfil J. J. et al. A «case control» study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. identification of types and subtypes using molecular biology (Pcr.SSO) // *J. Clin. Periodontol*. 1999. №26. P. 77-84.
10. Brook I. Microbiology and management of periodontal infections // *Gen Dent*. 2003. №51 (5). P. 424-428.
11. Pablo de P., Chapple I. L., Buckley C. D., Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases // *Nat Rev Rheumatol*. 2009. №5 (4). P. 218-224.
12. Dietrich T., Jimenez M., Krall Kaye E. A., Vokonas P. S., Garcia R. I. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease // *Circulation*. 2008. №117 (13). P. 1668-1674.
13. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction // *J. Periodontol*. 2008. №79. P. 1585-1591.
14. Janket S., Meurman J. H., Baird A. E., Qvarnström M., Nuutinen P., Ackerson L. K., Hong J., Muthukrishnan P., Van Dyke T. E. Salivary immunoglobulins and prevalent coronary artery disease // *J Dent Res*. 2010. №89 (4). P. 389-394.
15. Jennette J. C., Falk R. J., Bacon P. A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // *Arthritis Rheum*. 2013. №65. P. 1-11.
16. Karacayli U., Mumcu G., Simsek I., Pay S., Kose O., Erdem H., Direrkenli H., Gunaydin Y., Dinc A. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in behcet's disease: a prospective clinical study // *J Oral Pathol Med*. 2009. P. 410-415.
17. Liao F., Li Z., Wang Y., Shi B., Gong Z., Cheng X. Porphyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis // *Medical Hypotheses*. 2009. №72 (6). P. 732-735.
18. Lundberg K., Wegner N., Yucel-Lindberg T., Venables P. J. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection // *Nat Rev Rheumatol*. 2010. №6 (12). P. 727-730.
19. Mercado F. B., Marshall R. I., Bartold P. M. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review // *J Clin Periodontol*. 2003. №30 (9). P. 761-772.
20. Nair S., Faizuddin M., Dharmapalan J. Role of autoimmune responses in periodontal disease // *Autoimmune Dis*. 2014. 2014. P. 596824. – doi: 10.1155/2014/596824.
21. Rzeszutko W., Konopka T., Kopec W. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and autoantibodies to human heat shock protein 60 in periodontitis patients // *Adv Clin Exp Med*. 2006. №15 (4). P. 599-605.
22. Scannapieco F. A., Bush R. B., Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcome: A systematic review // *Ann Periodontol*. 2003. №8. P. 70-78.
23. Shiboski C. H., Regezi J. A., Sanchez H. C., Silverman S. Jr. Oral lesions as the first clinical sign of microscopic polyangiitis: a case report // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002. №94 (6). P. 707-711.
24. Vettore M. V., Leal M., Leao A. T., Silva da A. M., Lamarca G. A., Sheiham A. The relationship between periodontitis and preterm low birth weight // *J Dent Res*. 2008. №87. P. 73-78.
25. Yoshizawa J. M., Schafer C. A., Schafer J. J., Farrell J. J., Paster B. J., Wong D. T. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities // *Clin Microbiol Rev*. 2013. №26 (4). P. 781-791.
26. Wiedermann C. J., Kiechl S., Dunzendorfer S., Schratzberger P., Egger G., Oberhollenzer F., Willeit J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results for the Bruneck study // *J Am Coll Cardiol*. 1999. №34. P. 1975-1981.
27. Xiong X., Elkind-Hirsch K. E., Vastardis S., Delarosa R. L., Pridjian G., Buekens P. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study // *J Periodontol*. 2009. №80 (11). P. 1742-1749.

Поступила 25.11.2018

Координаты для связи с авторами:
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 18