

УДК: 616.314.17:612.349.8

*И.Ю. Попович, М.С. Расин, Т.А.Петрушанко***СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ КАК ПРИЧИНА И
СЛЕДСТВИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ
БОЛЕЗНЕЙ ПАРОДОНТА****Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава****ivanstomat@ukr.net**

Работа является фрагментом НИР «Механизмы влияния болезнетворных факторов на стоматологический статус людей из соматической патологией, пути их коррекции и блокирования» (0115U001138).

Вступление. Проблема профилактики и лечения хронических воспалительно-дистрофических болезней пародонта, прежде всего, генерализованного пародонтита (ГП), остается одной из наиболее сложных в современной стоматологии. Это связано с недостаточным пониманием этиологии и патогенеза указанных заболеваний. С 60-х годов и до наших дней ведущей является концепция инфекционного генеза ГП, дополненная в середине 70-х годов пониманием роли иммунного ответа организма [17].

Новое понимание причин хронизации внутренних заболеваний, совершившее революцию в сознании интернистов, в стоматологию еще не вошло. Речь идет о роли хронического вялотекущего воспаления низкой интенсивности (low grade inflammation, системное воспаление, СВ). Эта концепция, по мнению редколлегии журнала Science, входит в десятку важнейших открытий 21 столетия [13].

Настоящая работа имеет целью привлечь внимание патофизиологов, иммунологов, стоматологов к тому факту, что пародонт может повреждаться не только патогенной микрофлорой и чрезмерной реакцией иммунной системы на инфекцию по аутоиммунному типу, но и без инфекционного фактора, как бы «изнутри», вследствие тех иммуннометаболических нарушений, которые возникают при развитии системного воспаления. Ниже мы попытаемся изложить сущность этой новой концепции и доказательства роли СВ в генезе ГП, а также двусторонний характер взаимоотношений между СВ и ГП.

**Системное воспаление (системное вялотекущее
воспаление, системное воспаление низкой
интенсивности, low grade inflammation)**

Воспаление – основная сформировавшаяся в процессе эволюции защитно-приспособительная реакция организма на любые повреждающие факторы, прежде всего инфекционного и травма-

тического генеза, направленная на локализацию, уничтожение или удаление из организма патогенного агента и характеризующаяся явлениями альтерации, экссудации и пролиферации. Острое локальное воспаление характеризуется известными со времен А. Цельсия пятью внешними признаками, бурной реакцией иммунной системы с привлечением в очаг воспаления множества иммунных клеток и повышением уровня цитокинов воспаления в десятки и сотни раз. Острое воспаление, обычно кратковременное, заканчивается выздоровлением и репарацией поврежденных тканей, но может закончиться переходом в СВ.

Хроническое системное низкоинтенсивное воспаление (СВ) – реакция иммунной системы на персистирующие повреждающие стимулы относительно небольшой интенсивности, характеризуется повышением активности иммунных клеток и уровня цитокинов воспаления всего в 2-4 раза и может быть обнаружена лишь с помощью специальных, особо чувствительных методов исследования маркеров воспаления, например высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ). Последнее десятилетие принесло научное понимание того, что такое, казалось бы, незначительное нарушение гомеостаза приводит к развитию тяжелой внутренней патологии [1]. Лучше всего это демонстрирует естественная история развития понимания патогенетических основ сахарного диабета 2 типа (СД2), который теснейшим образом связан с ГП [14].

Как стало известно в конце прошлого столетия, СВ (постоянно повышенный уровень цитокинов воспаления) блокирует известные метаболические эффекты инсулина: поглощение глюкозы мышечной, жировой, нервной тканью и торможение синтеза глюкозы в печени. Это приводит к компенсаторному повышению продукции инсулина бета-клетками поджелудочной железы – созданию гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия десятки лет компенсирует скрытую гипергликемию и СД2 (гипергликемия натощак) манифестирует только после истощения функции бета-клеток. Но это еще не самое важное. Инсулин является анаболическим гормоном, стимулирующим пролиферацию,

дифференциацию клеток и процессы воспаления. Эти его эффекты не блокируются цитокинами СВ, а, в условиях гиперинсулинемии, значительно усиливаются, что приводит к глубоким расстройствам метаболизма, что и является фактором повреждения тканей [2], в том числе, и тканей пародонта [8], а параллельно также ускоряют развитие атеросклероза, сосудистых катастроф и опухолевых процессов [1]. Следовательно, генерализованные воспалительно-дистрофические заболевания пародонта, по своему патогенезу, стоят в одном ряду с важнейшими болезнями современного человечества: атеросклерозом, опухолевыми процессами, СД2, хотя роль локальной инфекции в генезе ГП играет большую роль, чем в другой хронической патологии и воспалительно-дистрофические изменения пародонта могут быть важными индукторами СВ [9]. Доказательства этого приводятся нами ниже.

Двусторонние взаимоотношения между СВ и болезнями пародонта

Стоматология и терапия, как составляющие медицины, постоянно демонстрируют единство организма. Особенно, это касается пародонтологии и взаимосвязи между инфекцией полости рта и развитием системных внутренних заболеваний, очагово-обусловленной патологии [9]. Эта проблема имеет более, чем вековую историю, в который были и перегибы в сторону радикальной санации инфекции полости рта в виде удаления внешне здоровых зубов, депульпированных зубов с целью ликвидации стоматогенных очагов хронического сепсиса [18] и попытки отрицания всякой связи между патологией полости рта и внутренней патологией [26].

Интерес к взаимосвязи между здоровьем полости рта и внутренними заболеваниями усилился в конце 20 века, после работы Mattila и соавт, выявивших существенную связь между дентальной патологией и острым инфарктом миокарда [21]. С тех пор был накоплен значительный клинический материал, который свидетельствует об ассоциативной связи воспалительных, воспалительно-дистрофических болезней пародонта со многими хроническими внутренними заболеваниями: сердечно-сосудистыми (атеросклерозом и артериальной гипертензией), органов дыхания (хроническим обструктивным заболеванием легких и бронхиальной астмой), метаболическими расстройствами (ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа), осложнениями беременности и многими другими патологическими состояниями. Эти данные обобщены, как в ранних [26], так и в новейших, 2015 года, обзорах литературы [23], где можно найти ссылки на оригинальные исследования. Поскольку терапия

твердо и окончательно признала СВ основой патогенеза хронических внутренних заболеваний и установлена существенная ассоциативная связь ГП с этими заболеваниями, следует признать, что СВ причастно и к развитию БП [22].

Между тем, судя по публикациям, большинство стоматологов считают инфекцию полости рта главенствующей причиной ГП и пытаются представить ее в качестве единой причины развития внутренней патологии, ассоциированной с ГП [6]. Авторы новейших обзоров литературы и мета-анализов [23], как и сами исследователи [26], признают, что механизмы участия инфекции полости рта в патогенезе внутренних заболеваний изучены недостаточно. Имеется множество данных о том, что лечение ГП затруднено необходимостью коррекции СВ [6], а без ликвидации инфекции полости рта весьма трудно бороться с заболеваниями, в основе которых лежит СВ. ГП может быть первым и единственным признаком иммунометаболических нарушений.

Следует признать двусторонний характер взаимоотношений между ГП и СВ и использовать данные, накопленные в отношении этиологии и патогенеза СВ, в профилактике и лечении ГП [20].

Этиология и патогенез системного воспаления

Безусловно, хроническая инфекция полости рта может являться и является источником СВ, как и патологическая микробиота кишечника [19]. Однако, имеются и другие, не менее, а, может быть, и более важные факторы возникновения СВ, прежде всего хронический стресс, в том числе, психосоциальный [24]. Длительная активация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники при хроническом стрессе приводит к резистентности глюкокортикоидных рецепторов – ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ), являющихся естественными регуляторами воспаления [24].

Высококалорийная диета, богатая насыщенными жирами, с малым количеством пищевых волокон, провоцирует СВ [12]. Насыщенные рафинированными углеводами продукты повышают уровень СРБ независимо от массы тела и общей калорийности пищи, а также увеличивает риск развития СД2 в 2,5 раза [25].

Повреждающее влияние гипокинезии обусловлено не только развивающимся ожирением, но и тем, что только работающие мышцы продуцируют миокины, модифицирующие функции иммунной системы и противодействующие СВ [11], а также влияющие на эндотелий, жировую ткань и метаболизм в печени [15]. Висцеральное ожирение сопровождается повышением секреции провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6, и адипокинов: лептина, резистина, а также снижением противовоспалительного цитокина – адипонек-

тина. Лица с висцеральным ожирением находятся постоянно в состоянии СВ [10].

В развитии СВ большую роль играют генетические особенности, как иммунной системы, так и физиологических систем, реагирующих на внешние стимулы [4].

Перечень этиологических факторов СВ показывает, что борьба с инфекцией полости рта и соблюдение здорового образа жизни, антистрессорная профилактика являются основными путями предупреждения возникновения СВ, ГП и всей хронической внутренней патологии, но этими, эмпирически понятными постулатами, не ограничивается значение внедрения новой концепции в сознание врачей всех специальностей, в том числе, и стоматологов.

В патогенезе СВ ведущая роль отводится активации группы ядерных транскрипционных факторов, индукторов воспаления, среди которых основную роль играет ядерный фактор каппа В (NF-κB) [2]. Этиологические факторы, в том числе, инфекция полости рта активируют NF-κB преимущественно через, так называемые, Толл-подобные рецепторы (ТПР). Эти данные получены относительно недавно [5], но уже привели к появлению ряда новых подходов к лечению внутренних заболеваний [3] и начинают проникать в стоматологию [7].

Одонтотенная, также как кишечная, микробиота рассматриваются как факторы активации ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF-κB) – основного индуктора цитокинов воспаления [5].

В последние годы найдено много средств, ингибирующих активность NF-κB. Среди них особое место занимает метформин, который более 120 миллионов людей принимают во всем мире как противодиабетический препарат. Он обладает противовоспалительным и противоопухолевым действием, что связано с угнетением NF-κB. В настоящее время проводятся клинические исследования эффективности 1% геля метформина в борьбе с пародонтитом (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02274090). Обзор работ, посвященных метформину и пародонтиту, дан А. Agrawal [7]. Имеются еще средства, подавляющие активность NF-κB: ресвератрол и др., которые изучаются применительно к проблемам стоматологии [16].

В развитии СВ участвуют и другие ядерные транскрипционные факторы, тормозящие и активирующие этот процесс, их ингибиторы и активаторы могут стать в будущем средствами профилактики и лечения болезней пародонта, если концепция о роли СВ в пародонтологии займет достойное место в стоматологической науке.

Литература

1. Kajdashev I. P. NF-κB-signalizacija kak osnova razvitija sistemnogo vospaljenja, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, saharnogo diabetu 2-go tipa i ateroskleroza / I. P. Kajdashev // *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. – 2011. – № 3 (35). – S. 35 – 43.
2. Kajdashev I.P. Rol' NF-κB v funkcionirovanii otdel'nyh tkanej, razvitii i sintropii zabolevanij osnovnyh sistem organizma / I.P. Kajdashev // *ZHurn. NAMN Ukraini*. - 2012. - 18(2). – С. 186–198.
3. Lavrenko A.V. Metformin i pioglitazon kak sredstva bor'by s sistemnym vospaleniem nizkoj intensivnosti / A.V. Lavrenko, N.I. Vinnik, S.M. Rasin, M.S. Rasin, I.P. Kajdashev // *Problemi ekologiji ta medicini*. - 2012. - № 3-4. - S. 3-8
4. Rasin M.S., Kajdashev I.P. Rol' jadernyh transkripcionnyh faktorov v sintropii sovremennoj vnutrennej patologii (obzor literatury) // *Ukr.med.zhurn.*-2014.- № 1 (99).- I/II.
5. Skochko O.V. Rol' nekotoryh parodontopatogennyh mikroorganizmov i Asp299Gly polimorfizma gena TLR4 v patogeneze ateroskleroza / O.V. Skochko, N.A. Bobrova, O.V. Izmajlova, I.P. Kajdashev // *ZHurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. – 2011. - № 5.- S. 83-86.
6. Abiodun O. Bamidele Periodontitis and systemic diseases: A literature review / O. Abiodun, B. Arigbede, Osagbemiro Babatope, and M. Kolude Bamidele // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2012.- V. 16(4).- P. 487–491.
7. Ashish Agarwal. Osteogenic action of anti-diabetic drug metformin in periodontal disease./ Agarwal Ashish// *Pharm BioalliedSci*. 2013 Oct-Dec; 5(4): 327.
8. Abiodun O Periodontitis and systemic diseases: A literature review / O. Abiodun., B. Arigbed, Babatope Osagbemiro , Bamidele Kolude // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2012.- V. 16(4).- P. 487–491.
9. Bansal M. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review / M. Bansal, S. Rastogi , N. Vineeth // *J Med Life*.- 2013.-V. 6(2).-P. 126–130.
10. Bastard J-P. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance./ J-P. Bastard, M. Maachim, C. Lagathu, M.J. Kim, M. Caron., H. Vidal// *European cytokine network* 2006.- V. 17.-P 4-12.
11. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. /H. Bruunsgaard// *Journal of leukocyte biology* 2005.- V. 78.-P. 819-35.
12. Calder P. The immune system: a target for functional foods? / P.C. Calder, S. Kew// *The British journal of nutrition* 2002.- V. 88. – P.165-77
13. Couzin-Frankel J. Inflammation Bares a Dark Side. / J. Couzin-Frankel // *Science* 2010; 330 (Issue 6011). – P. 1621-1623.
14. Demmer R.T. Desvarieux M. Periodontal Bacteria and Prediabetes Prevalence in ORIGINS: The Oral Infections, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance Study./R.T. Demmer/ D.R.Jr Jacobs , R. Sing // *Dent. Res.* 2015 Sep;94(9 Suppl). – P.201-211.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

15. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? M.A. Febbraio/ B.K. Pedersen // Exercise and sport sciences reviews 2005.- V. 33.-P. 114-9.
16. Govinda Bhattarai Sher, Bahadur Poudel, Sung-Ho Kook, Jeong-Chae Lee. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. Bhattarai Sher Govinda/ Poudel Bahadur et.// Acta Biomaterialia. Volume 29, 1 January 2016, Pages 398–408.
17. Grover H.S., Bhardwaj A., Saksena N. Current issues in periodontal research methodology. H.S. Grover / A. Bhardwaj, N. Saksena// SRM J. Res Dent Sci 2014 (cited 2016 Oct 29);5:97-101 DOI: 10.4103/0976-433X.132081
18. Hunter W. Oral sepsis as a cause of disease. / W. Hunter // Br. Med. J. 1900.-V.1.- P.215–216.
19. Johnson N.W., Glick M. Oral health and general health. N.W. Johnson / M. Glick// Adv. Dent. Res. 2006. – V. 19.- P.118–121.
20. Kim J. , Salomon A. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship J. Kim/ A. Salomon // Odontology.- 2006.-V. 94 (1).-P. 10-21.
21. Mattila K.J., Nieminen M. S., Valtonen et al. V.V. "Association between dental health and acute myocardial infarction," K.J. Mattila / M. S. Nieminen, V.V. Valtonen et al.// British Medical Journal, 1989. - V. 298. - P. 779–781.
22. Nagpal R., Yuichiro Yamashiro, and Yuichi Izumi. The Two-Way Association of Periodontal Infection with Systemic Disorders: An Overview R. Nagpal / Y. Yuichiro, I. Yuichi // Mediators of Inflammation.-2015. - V.95. – P. 45-51.
23. Ravinder Nagpal, Yuichiro Yamashiro, and Yuichi Izumi. Association of Periodontal Infection with Diabetes: An Overview. N. Ravind/ Y. Yuichiro // Mediators of Inflammation. 2016.- V.101. – P.28-32.
24. Rui Tian, Gonglin Hou Dan Li, and Ti-Fei Yuan. A Possible Change Process of Inflammatory Cytokines in the Prolonged Chronic Stress and Its Ultimate Implications for Health. T. Rui/ H. Gonglin, Y. Ti-Fei// The Scientific World Journal. 2014.-V.75. - P. 35-38.
25. Salmeron J., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Wing A.L., Willett W.C. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. J. Salmeron / J.E.J Manson, M.J. Stampfer et al //AMA : the journal of the American Medical Association 1997. -V. 277. – P. 472-477.
26. Xiaojing Li, Kristin M., Leif Tronstad, and Ingar Olsen. Systemic Diseases Caused by Oral Infection. L. Xiaojing / M. Kristin, T. Leif et al.// Clin. Microbiol. Rev. 2000. – V. 13(4). – P. 547–558.

УДК: 616.314.17:612.349.8

СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗКОЮ ІНТЕНСИВНОСТІ ЯК ПРИЧИНА І НАСЛІДОК ЗАПАЛЬНО-ДИСТРОФІЧНИХ ХВОРОБ ПАРОДОНТА

І.Ю. Попович, М.С. Расин, Т.О.Петрушанко

Резюме. Проблема профілактики та лікування хронічних запально-дистрофічних захворювань пародонту, перш за все, генералізованого пародонтиту (ГП), залишається однією з найбільш складних в сучасній стоматології. Це пов'язано з недостатнім розумінням етіології і патогенезу зазначених захворювань. З 60-х років і до наших днів провідною є концепція інфекційного генезу ДП, доповнена в середині 70-х років розумінням ролі імунної відповіді організму.

Робота має на меті привернути увагу патофізіологів, імунологів, лікарів-стоматологів до того факту, що пародонт може пошкоджуватися не тільки патогенною мікрофлорою і надмірною реакцією імунної системи на інфекцію по аутоімунному типу, але і без інфекційного фактора, як би «зсередини», внаслідок тих імуннометаболічних порушень, які виникають при розвитку системного запалення.

Ключові слова: системне запалення низької інтенсивності, генералізований пародонтит, патогенна мікрофлора.

УДК: 616.314.17:612.349.8

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ КАК ПРИЧИНА И СЛЕДСТВИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПАРОДОНТА

И.Ю. Попович, М.С. Расин, Т.А.Петрушанко

Резюме. Проблема профилактики и лечения хронических воспалительно-дистрофических болезней пародонта, прежде всего, генерализованного пародонтита (ГП), остается одной из наиболее сложных в современной стоматологии. Это связано с недостаточным пониманием этиологии и патогенеза указанных заболеваний. С 60-х годов и до наших дней ведущей является концепция инфекционного генеза ГП, дополненная в середине 70-х годов пониманием роли иммунного ответа организма.

Настоящая работа имеет целью привлечь внимание патофизиологов, иммунологов, стоматологов к тому факту, что пародонт может повреждаться не только патогенной микрофлорой и чрезмерной реакцией иммунной системы на инфекцию по аутоиммунному типу, но и без инфекционного фактора, как бы «изнутри», вследствие тех иммуннометаболических нарушений, которые возникают при развитии системного воспаления.

Ключевые слова: системное воспаление низкой интенсивности, генерализованный пародонтит, патогенная микрофлора.

UDC: 616.314.17:612.349.8

SYSTEMIC INFLAMMATION OF LOW INTENSITY AS A CAUSE AND CONSEQUENCE OF INFLAMMATORY-DYSTROPHIC DISEASES OF PERIODONTAL TISSUES

I.Y. Popovych, M.S.Rasin, T.O.petryshanko

Abstract. The problem of prevention and treatment of chronic inflammatory-dystrophic periodontal diseases, first of all, generalized periodontitis(GP), remains one of the most complex in modern dentistry. This is due to a lack of understanding of the etiology and pathogenesis of these diseases. From the 60s to the present day, the leading

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

concept is the concept of infectious genesis of GP, supplemented in the mid-1970s by an understanding of the role of the immune response of the body.

A new understanding of the causes of chronization of internal diseases, which revolutionized the minds of internists, has not yet entered dentistry. This is the role of chronic low-intensity inflammatory inflammation (low grade inflammation, systemic inflammation, SI). This concept, according to the editorial board of the journal Science, is one of the top ten most important discoveries of the 21st century.

The present work aims to draw the attention of pathophysiologists, immunologists, dentists to the fact that the periodontium can be damaged not only by pathogenic microflora and the excessive reaction of the immune system to an autoimmune infection, but also without an infectious factor, as it were, "from within," due to those immunometabolic disorders, which occur with the development of systemic inflammation. Below, we will try to outline the essence of this new concept and evidence of the role of SI in the genesis of SOEs, as well as the bilateral nature of the relationship between SI and GP.

Dentistry and therapy, as components of medicine, constantly demonstrate the unity of the body. Especially, it concerns periodontology and the relationship between oral infection and the development of systemic internal diseases, focal-caused pathology. This problem has more than a century of history, in which there were also excesses in the direction of a radical sanitation of oral infection in the form of removing outwardly healthy teeth, depulped teeth with the purpose of eliminating the dental foci of chronicity and attempts to deny any connection between the pathology of the oral cavity and the internal pathology.

In the development of SI, a great role is played by genetic features, both of the immune system, and of physiological systems responsive to external stimuli.

The authors of the latest reviews of literature and meta-analyzes, like the researchers themselves, recognize that the mechanisms of participation of oral infection in the pathogenesis of internal diseases have not been adequately studied. There is ample evidence that PD treatment is hampered by the need for correction of SI, and without the elimination of oral infection it is very difficult to combat diseases based on SI. PD can be the first and only sign of immunometabolic disorders.

It is necessary to recognize the bilateral nature of the relationship between GP and SI and to use the data accumulated in relation to the etiology and pathogenesis of SI in the prevention and treatment of GP.

Key words: systemic inflammation of low intensity, generalized periodontitis, pathogenic microflora

Рецензент – проф. Ніколішин А.К.

Стаття надійшла 07.08.2017 року