КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Мухторов Зариф Комилжонович
Ассистент кафедры стоматологии университета «Zarmed»
https://doi.org/10.5281/zenodo.23696513

Актуальность. Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) поражает около половины взрослого населения мира [1], а жировая болезнь печени, по оценкам, затрагивает около 24% популяции [2]. Оба заболевания протекают с хроническим воспалением и часто сочетаются на фоне метаболического синдрома. Новая номенклатура (MASLD, 2023 г.) требует наличия стеатоза печени и не менее одного кардиометаболического фактора риска [3]. Пародонтит является модифицируемым фактором, а его лечение может сопровождаться улучшением печёночных показателей [4], что определяет интерес к клинико-иммунологическому обоснованию комплексного подхода.

Цель. Обосновать с клинико-иммунологических позиций комплексное лечение ХГП у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП).

Материалы и методы. Аналитический обзор публикаций из PubMed/MEDLINE, PubMed Central и Google Scholar; приоритет отдавался систематическим обзорам, метаанализам и рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ).

Результаты и обсуждение. Механизмы взаимодействия. Связь заболеваний объясняют осью «полость рта – кишечник – печень». Porphyromonas gingivalis и её липополисахарид (ЛПС) запускают продукцию цитокинов [4]; в эксперименте ЛПС вызывал накопление липидов в гепатоцитах через NF-κB и JNK [5]. Заглатываемые патобионты нарушают кишечный барьер и повышают поступление ЛПС в портальный кровоток, где через TLR4 активируются клетки Купфера, гепатоциты и звёздчатые клетки, высвобождая IL-6, IL-1β и TNF-α [1, 6]. При пародонтите повышены СРБ [7], IL-6 и TNF-α [1], выражен Th1/Th17-сдвиг [8, 9] и окислительный стресс [1] (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-иммунологические звенья связи ХГП и МАЖБП

Звено	Данные
P. gingivalis, ЛПС	Ведущий патоген; ЛПС → накопление липидов в гепатоцитах [4, 5]
TLR4/NF-κB	Активация клеток Купфера, гепатоцитов, звёздчатых клеток [1]
IL-6, TNF-α, СРБ	Повышены при пародонтите [1, 7]; СРБ снижается после лечения [10, 11]
Th17/Th1	Корреляция с тяжестью пародонтита [9]; ↑ IL-23R^{+} Th17 [8]
Барьер кишечника	↓ ZO-1 и окклюдина, эндотоксемия [1, 6]

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

Эпидемиологические данные. Метаанализ пяти исследований (27 703 участника) выявил связь пародонтита с жировой болезнью печени (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,15–1,89), но после поправки на метаболические показатели она утрачивала достоверность (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,95–1,35) [12]. Метаанализ семи исследований (192 815 участников) достоверной связи не показал (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,97–1,12) [1]. Следовательно, ведущим фактором остаётся общий метаболический фон, а ХГП рассматривается как модифицируемый усиливающий фактор (табл. 2).

Таблица 2. Эпидемиологические данные о связи пародонтита и жировой болезни печени

Источник	Дизайн	Основной результат
Wijarnpreecha и соавт., 2020 [12]	Метаанализ, 5 исследований	ОШ 1,48 (1,15–1,89) без поправок; 1,13 (0,95–1,35) с поправкой
Xu, Tang, 2023 (по данным [1])	Метаанализ, 7 исследований	ОШ 1,04 (0,97–1,12); $I^2 = 58\%$
Iwasaki и соавт., 2018 [13]	Поперечное, Япония	Карманы ≥ 4 мм: 86,7% против 72,9%; скорр. ОШ 1,881 (1,184–2,987)
Weintraub и соавт., 2019 [14]	Национальная выборка, США	ОШ умеренного и тяжёлого пародонтита 1,54

Результаты лечения. В РКИ PERION 40 пациентов с НАЖБП и пародонтитом получали профессиональную санацию с удалением поддесневых отложений (SRP, n = 20) или обучение чистке зубов (n = 20). Через 12 недель в группе SRP АЛТ снизился на 12 Ед/л, в контроле вырос на 1 Ед/л (p = 0,002); снизились АСТ, ГГТ, содержание жира в печени (–2,2 против +0,08%; p = 0,001), титры антител к P. gingivalis и активность эндотоксина (p = 0,002) (рис. 1) [4]. Системные TNF-α, IL-6 и высокочувствительный СРБ достоверно не изменились (p = 0,94; 0,51; 0,11), поэтому эффект, вероятно, связан со снижением бактериальной и эндотоксиновой нагрузки. Эффект по ферментам сохранялся до 60-й недели, серьёзных нежелательных явлений не отмечено [4] (табл. 3).

Таблица 3. РКИ PERION: изменения за 12 недель [4]

Показатель	SRP (n = 20)	Без SRP (n = 20)	p
АЛТ, Ед/л	–12	+1	0,002
АСТ, Ед/л	–9,6	+0,6	0,0013
ГГТ, Ед/л	–27	+1	0,03
Жир в печени (МРТ), %	–2,2	+0,08	0,001
Глубина кармана, мм	–0,4	–0,1	0,002
TNF-α, IL-6, вч-СРБ	без изменений	без изменений	0,94; 0,51; 0,11

Клиническая оценка. В РКИ [4] стеатоз диагностировали ультразвуком в B-режиме с подтверждением эластографией и МРТ, из пародонтологических параметров использовали глубину кармана и кровоточивость при зондировании. Для практики целесообразно сочетать стандартные пародонтальные индексы с печёночными ферментами, показателями углеводного и липидного обмена и маркёрами воспаления, а углублённую оценку печени проводить совместно с

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

гепатологом; повторную оценку через 12 недель выбирают по срокам, на которых эффект был показан в РКИ.

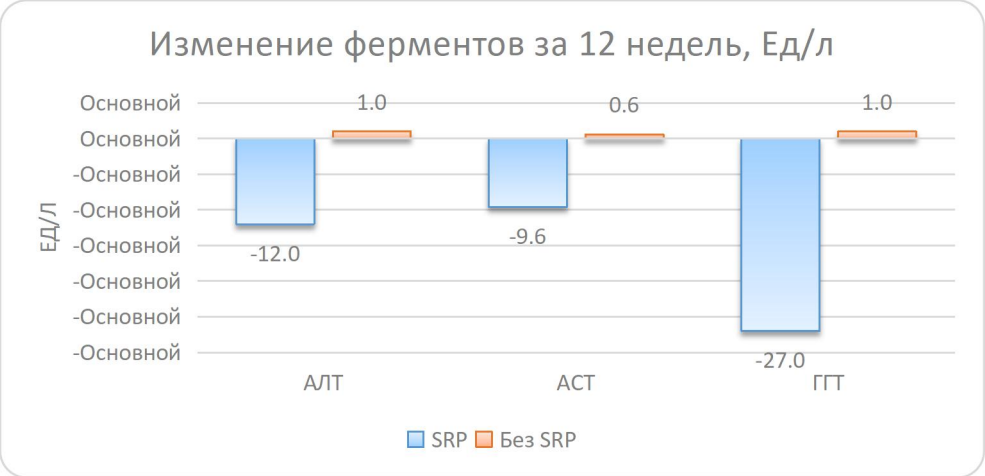


Рис. 1. Изменение печёночных ферментов в исследовании PERION (по данным [4])

Модель комплексного лечения. На основе данных предложена модель из четырёх этапов (рис. 2): оценка пародонтологического, печёночного, метаболического и воспалительного статуса; этиотропная пародонтологическая терапия (гигиена, SRP) с контролем через 12 недель; коррекция метаболических факторов совместно с гепатологом и эндокринологом; мониторинг и поддерживающая терапия. В модель включены только вмешательства с доказанным или общепризнанным обоснованием; назначение лекарственных средств при МАЖБП относится к компетенции гепатолога.

Практические следствия. Во-первых, ХГП у пациента с МАЖБП – основание для обязательной санации, поскольку она улучшает печёночные показатели [4]. Во-вторых, эффект лечения следует оценивать не только по пародонтальным индексам, но и по печёночным показателям. В-третьих, интерпретация иммунологических данных требует осторожности: системные цитокины и СРБ в РКИ не изменились, поэтому изменения иммунного ответа могут проявляться позже или в других маркёрах [4]. В-четвёртых, параллельно необходимо корригировать метаболический фон, который лучше всего объясняет связь заболеваний [12].

Перспективы. Необходимы многоцентровые РКИ с большей выборкой и наблюдением не менее года по критериям MASLD, расширенная оценка иммунологических показателей (Th17/Treg-баланс, титры антител и бактериальная нагрузка P. gingivalis), стратификация пациентов по степени фиброза печени и междисциплинарные модели помощи с участием стоматолога, гепатолога и эндокринолога [1].

Ограничения. Эффективность SRP при МАЖБП показана в единственном РКИ с малой выборкой и открытым дизайном, без гистологии печени и без контроля без пародонтита [4]; метаанализы гетерогенны (I^2 58–92%) [1, 12]; большинство работ использовало критерий НАЖБП, а не MASLD [3]. Модель требует проверки в клинических исследованиях.

Выводы:

1. Связь ХГП и МАЖБП обусловлена общим метаболическим фоном и осью «полость рта – кишечник – печень» (P. gingivalis, ЛПС, TLR4/NF-κB, IL-6, TNF-α, Th17-сдвиг); эпидемиологически она ослабевает после поправки на метаболические факторы.

Sahifa 1948

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

2. Пародонтологическая санация улучшает печёночные показатели и снижает эндотоксиновую нагрузку, но не изменяет системные цитокины за 12 недель.

3. Обосновано комплексное ведение: пародонтологическая терапия, коррекция метаболических факторов и мониторинг клинико-иммунологических показателей; требуются крупные РКИ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Lyu Z., Zhu J., Chen D. Chronic periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease: recent advances in mechanisms of association // Int J Gen Med. – 2025. – Vol. 18. – P. 7357–7369. – doi:10.2147/IJGM.S554833.
2. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 15. – P. 11–20.
3. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature // J Hepatol. – 2023. – Vol. 79, No. 6. – P. 1542–1556. – doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003.
4. Kamata Y., Kessoku T., Shimizu T., et al. Periodontal treatment and usual care for nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter, randomized controlled trial // Clin Transl Gastroenterol. – 2022. – Vol. 13, No. 11. – Art. e00520. – doi:10.14309/ctg.0000000000000520.
5. Ding L.Y., Liang L.Z., Zhao Y.X., et al. Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF-κB and JNK signaling pathways // Oral Dis. – 2019. – Vol. 25. – P. 1789–1797.
6. Nakajima M., Arimatsu K., Kato T., et al. Oral administration of P. gingivalis induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, No. 7. – Art. e0134234.
7. Paraskevas S., Huizinga J.D., Loos B.G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis // J Clin Periodontol. – 2008. – Vol. 35, No. 4. – P. 277–290.
8. Suárez L.J., Vargas D.E., Rodríguez A., et al. Systemic Th17 response in the presence of periodontal inflammation // J Appl Oral Sci. – 2020. – Vol. 28. – Art. e20190490.
9. Chen X.T., Chen L.L., Tan J.Y., et al. Th17 and Th1 lymphocytes are correlated with chronic periodontitis // Immunol Invest. – 2016. – Vol. 45, No. 3. – P. 243–254.
10. D'Aiuto F., Parkar M., Andreou G., et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers // J Dent Res. – 2004. – Vol. 83, No. 2. – P. 156–160.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.