

Роль фибриногена при заболеваниях пародонта

Азиза Кувондыковна Курбанова

kurbanovas.az@gmail.com

EMU University

Аннотация: В данной статье рассматривается значение фибриногена - ключевого фактора свертывания крови и острофазового белка - при воспалительных заболеваниях пародонта. Актуальность темы обусловлена широкой распространенностью пародонтита (затрагивает почти половину взрослого населения старше 30 лет и занимает шестое место среди всех болезней по распространенности в мире и его связью с системным воспалением. Обзор литературы показал, что у пациентов с пародонтитом наблюдается повышение уровня фибриногена в крови по сравнению с здоровыми людьми (в среднем на 30% при тяжелом пародонтите). Фибриноген служит маркером системной воспалительной реакции, ассоциированной с риском сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, он способен усугублять локальное воспаление в пародонте: фибрин обеспечивает каркас для скопления иммунных клеток, стимулирует иммунный ответ и способствует адгезии и инвазии бактерий. В статье обобщены данные современных исследований о влиянии пародонтальной терапии на снижение уровня фибриногена и обсуждаются потенциальные механизмы участия фибриногена в патогенезе заболеваний пародонта. Сделаны выводы о целесообразности учета уровня фибриногена при обследовании пациентов с пародонтитом и о перспективах использования фибриноген-таргетной терапии в комплексном лечении и профилактике осложнений.

Ключевые слова: пародонтит, фибриноген, системное воспаление, острофазовые белки, сердечно-сосудистый риск

The role of fibrinogen in periodontal disease

Aziza Kuvandikovna Kurbanova

kurbanovas.az@gmail.com

EMU University

Abstract: This article examines the role of fibrinogen - a key blood clotting factor and acute-phase protein - in periodontal diseases. The relevance of this topic is linked to the high prevalence of periodontitis (affecting nearly half of adults over 30 and ranking sixth among all diseases globally) and its association with systemic

inflammation. A literature review shows that patients with periodontitis have elevated blood fibrinogen levels compared to healthy individuals (on average 30% higher in severe periodontitis). Fibrinogen serves as a marker of systemic inflammatory response, which is associated with increased cardiovascular risk. Moreover, it can exacerbate local periodontal inflammation: fibrin provides a framework for accumulation of immune cells, promotes immune responses, and aids bacterial adhesion and invasion. This paper summarizes current research on the impact of periodontal therapy in reducing fibrinogen levels and discusses potential mechanisms by which fibrinogen participates in the pathogenesis of periodontal disease. Conclusions emphasize the importance of assessing fibrinogen levels in patients with periodontitis and the prospects for targeting fibrinogen in comprehensive treatment and prevention of complications.

Keywords: periodontitis; fibrinogen; systemic inflammation; acute-phase proteins; cardiovascular risk

Введение

Пародонтит - хроническое воспалительное заболевание тканей пародонта, приводящее к разрушению опорного аппарата зубов и в конечном итоге к потере зубов. Эта патология чрезвычайно распространена: по эпидемиологическим оценкам, заболевания пародонта (включая гингивит и пародонтит) затрагивают около 47% взрослых старше 30 лет (в США), а к 65 годам распространенность достигает 70%. В глобальном масштабе тяжелый пародонтит входит в число наиболее распространенных заболеваний (6-е место по данным Глобального бремени болезней). Высокая распространенность и тенденция к росту частоты пародонтита с возрастом делают эту проблему актуальной для здравоохранения.

Фибриноген представляет собой белок плазмы крови, синтезируемый в печени, который играет двойную роль. С одной стороны, это ключевой компонент системы гемостаза (фактор I свертывания крови), превращающийся в фибрин под действием тромбина и обеспечивающий формирование тромба. С другой стороны, фибриноген относится к белкам острой фазы воспаления - его концентрация в крови резко возрастает при развитии воспалительной реакции. Повышенный уровень фибриногена является признанным независимым фактором риска тромбозов и сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульта. При пародонтите, как показали исследования, в кровь поступает достаточное количество провоспалительных цитокинов (например, интерлейкин-6), способных стимулировать экспрессию гена фибриногена в гепатоцитах. В результате у пациентов с активным воспалением пародонта фиксируется гиперфибриногенемия (повышение уровня фибриногена в крови). Данный обзор посвящен анализу роли фибриногена при заболеваниях

пародонта - как маркера активности воспаления и фактора системного риска, так и потенциального участника патогенеза пародонтита.

Фибриноген как показатель системного воспаления при пародонтите. Многочисленные работы подтверждают, что хронический пародонтит сопровождается умеренной системной воспалительной реакцией, отражением которой служит повышение уровня острофазовых белков в крови - прежде всего С-реактивного белка и фибриногена. В клинических исследованиях consistently находят более высокие концентрации фибриногена у пациентов с пародонтитом по сравнению со здоровыми. Так, Swaroop Chandy и соавт. (2017) показали, что средние значения плазменного фибриногена достоверно выше как при хроническом, так и при агрессивном пародонтите по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При начальных и средних стадиях заболевания отличие было менее выраженным, отмечалась лишь тенденция к повышению. Эти данные согласуются с концепцией, что системный острофазовый ответ на инфекцию усиливается по мере прогрессирования и распространения воспаления в пародонте.

Повышение фибриногена при пародонтите клинически значимо не только само по себе, но и как потенциальное объяснение связи пародонтита с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Высокий уровень фибриногена увеличивает вязкость крови, способствует тромбообразованию и дисфункции эндотелия, тем самым повышая риск атеротромбоза. В проспективных исследованиях показано, что лица с более высоким исходным уровнем фибриногена имеют большую вероятность развития ишемической болезни сердца и инсульта. Таким образом, пародонтит через индуцируемую им гиперфибриногению может опосредованно влиять на риск ССЗ. В совместном консенсусном докладе Европейской федерации пародонтологии (EFP) и Американской академии пародонтологии отмечено, что эффективное лечение пародонтита сопровождается снижением системных маркеров воспаления и улучшением состояния сосудов.¹ Это подразумевает, что контроль пародонтита способен частично нивелировать связанный с ним сердечно-сосудистый риск, в том числе за счет нормализации уровня фибриногена.

Влияние пародонтальной терапии на уровень фибриногена. Если пародонтит является причиной системного повышения фибриногена, то успешное лечение воспаления десен должно приводить к снижению этого показателя. Действительно, ряд интервенционных исследований продемонстрировал уменьшение 13 концентрации фибриногена после проведения пародонтальной терапии. В частности, Bamrungphuet и соавт. (2022)

¹ D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. J Clin Periodontol 2013; 40: S85-S105.

обследовали пациентов с пародонтитом до и через 6 месяцев после проведения нехирургического лечения (механической очистки зубодесневых карманов). В группе пациентов без сопутствующей ишемической болезни сердца уже через 6 месяцев отмечено значимое снижение уровня фибриногена (а также СРБ) по сравнению с исходным уровнем.² Похожее снижение воспалительных маркеров после санации полости рта и лечения пародонтита наблюдали и другие исследователи. Например, в работе Bokhari et al. (2012) интенсивное пародонтологическое лечение привело к достоверному уменьшению уровней фибриногена и ИЛ-6 у пациентов с коронарной болезнью сердца, сопутствующей пародонтиту. Таким образом, терапия пародонтита благоприятно сказывается на системном воспалительном статусе пациента, что еще раз подтверждает участие 14 15 3 хронического инфекционно-воспалительного процесса в деснах в формировании гиперфибриногенемии. Генетические аспекты: полиморфизмы фибриногена и предрасположенность к пародонтиту. Индивидуальный уровень фибриногена в крови частично определяется генетически. Известен полиморфизм гена фибриногена (в частности, аллель H2 β -цепи фибриногена), связанный с повышенной продукцией этого белка. Интересно, что данный «протромботический» генотип, повышающий уровень фибриногена, встречается у пациентов с тяжелым пародонтитом чаще, чем у здоровых. В исследовании Ernesto De Nardin и коллег (University at Buffalo) было показано, что носительство редкого генотипа фибриногена (H2H2) обнаруживается у 17% пациентов с выраженным пародонтитом против 7% в контроле.³ Носители генотипа H2H2 имели примерно в 6 раз более высокий риск развития тяжелого пародонтита, а гетерозиготы H1H2 - в 3 раза более высокий риск по сравнению с людьми с нормальным генотипом H1H1. Более того, у лиц с пародонтитом и «неблагоприятным» аллелем наблюдались и повышенные уровни фибриногена в плазме (примерно на 10% выше, чем у пациентов без пародонтита). Эти данные указывают, что генетически обусловленная гиперфибриногенемия может быть одним из факторов, усиливающих предрасположенность к заболеваниям пародонта. Таким образом, роль фибриногена при пародонтите подтверждается не только с точки зрения влияния самого воспаления на уровень этого белка, но и обратной связи - склонность к повышенной продукции фибриногена коррелирует с повышенной уязвимостью пародонта к разрушению.

² Bamrungphuet A, Rassameemasmaung S, Pengkaew P, Mansanguan C. Plasma fibrinogen and C-reactive protein decreased after nonsurgical periodontal therapy in non-coronary heart disease subjects with periodontitis. M Dent J [internet]. 2022 Mar. 23 [cited 2025 Jul. 2];42(1):1-12. available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/mdentjournal/article/view/252803>

³ Variation in Gene for Fibrinogen Associated with Severe Gum Disease, UB Oral Biologists Show - University at Buffalo <https://www.buffalo.edu/news/releases/2001/03/5072.html>

Изменения уровня фибриногена у пациентов с заболеваниями пародонта. Анализ опубликованных клинико-лабораторных исследований подтверждает, что у больных пародонтитом отмечается повышенное содержание фибриногена в крови. Этот феномен продемонстрирован как в зарубежных, так и в отечественных работах. Согласно данным J. Chandy et al.[3], средний уровень фибриногена в плазме у пациентов с хроническим пародонтитом составил 4,29 г/л, а при агрессивном пародонтите - 4,45 г/л, тогда как у здоровых лиц - 2,98 г/л (различия статистически значимы, $p < 0,001$). В исследовании А.И. Грудянова и соавт.[2] у пациентов с тяжелой степенью хронического генерализованного пародонтита средняя концентрация фибриногена достигала 4,1 г/л против ~3,1 г/л в контрольной группе без пародонтита (на 30,3% выше; $p < 0,05$). При легкой и средней степени пародонтита уровни фибриногена были слегка повышены (примерно 3,3-3,5 г/л), но статистически не отличались от контроля [2]. Эти результаты свидетельствуют о нарастании системной воспалительной реакции (и связанной с ней гиперфибриногенемии) по мере утяжеления воспалительного процесса в пародонте.

Следует отметить, что повышение фибриногена при пародонтите коррелирует и с другими признаками активности заболевания - например, с глубиной пародонтальных карманов, выраженностью кровоточивости десен и степенью потери прикрепления. Однако такой корреляционный анализ представлен не во всех работах и требует дальнейшего изучения на больших выборках.

Влияние лечения пародонтита на показатели фибриногена. Если хроническое воспаление в деснах вызывает повышение концентрации фибриногена, логично ожидать, что устранение очагов инфекции и воспаления приведет к снижению этого показателя. Данные клинических наблюдений это подтверждают. В рандомизированном исследовании Bamrungphuet et al. [5] через 6 месяцев после проведенной нехирургической пародонтальной терапии у пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии уровень фибриногена снизился с исходных ~3,6 г/л до ~3,0 г/л, то есть примерно на 17% ($p < 0,05$). Одновременно снижалась концентрация С реактивного белка, что указывает на общее уменьшение острофазового ответа вследствие санации пародонтального воспаления.

В подгруппе пациентов с ишемической болезнью сердца, сочетавшейся с пародонтитом, динамика была менее выраженной, хотя также положительной [5]. Другие исследования демонстрируют схожие тенденции. В работе S.A. Bokhari и соавт. (2012) интенсивное лечение пародонтита (скейлинг, антибиотикотерапия) у пациентов с ИБС за 3 месяца снизило уровень фибриногена в среднем на 0,5 г/л по сравнению с группой без лечения.

Montebugnoli et al. (2005) показали улучшение показателей свертываемости (включая снижение фибриногена и активности фактора Виллебранда) после успешно проведенного лечения пародонтита у пациентов с ишемической болезнью сердца. Таким образом, результаты интервенционных исследований согласуются с гипотезой, что пародонтит вносит вклад в системное воспаление и гемостатические нарушения, который частично устраняется после терапии десен. Это служит косвенным доказательством роли воспаления пародонта в повышении уровня фибриногена.

Фибриноген и риск сердечно-сосудистых осложнений. Повышение концентрации фибриногена, регистрируемое при заболеваниях пародонта, имеет важные клинические следствия. Как известно, уровень фибриногена >4 г/л рассматривается как высокое нормальное или повышенное значение, ассоциированное с повышенным риском тромботических осложнений. В исследовании Grudyanov et al. (2015) было показано, что у пациентов с тяжелым пародонтитом и одновременно высоким сердечно-сосудистым риском (по шкале SCORE) уровень фибриногена чаще превышает пороговые значения, чем у пациентов с менее выраженным пародонтитом. В связи с этим авторы рекомендовали врачам-кардиологам при ведении пациентов с высоким риском ССЗ обращать внимание на состояние пародонта и при выявлении воспалительных заболеваний десен направлять таких больных к стоматологу-пародонтологу. Данный междисциплинарный подход позволяет модифицировать системное воспаление - в частности, снизить фибриноген как фактор риска - посредством лечения пародонтита.

Кроме того, помимо количественного уровня, фибриноген при пародонтите может претерпевать качественные изменения, влияющие на гемостаз. Есть данные, что системное воспаление может приводить к гиперкоагуляции: повышается вязкость крови, укрупняются эритроцитарные агрегаты, фибрин становится более плотным. Косвенно об этом свидетельствует выявленное в ряде исследований повышение уровня D-димера (продукта деградации фибрина) у пациентов с хроническим пародонтитом. Уменьшение D-димера после лечения пародонтита говорит о снижении протромботического состояния. Таким образом, управление пародонтальной инфекцией может рассматриваться как часть стратегии снижения общего воспалительного фона и сердечно-сосудистого риска.

Механизмы участия фибриногена в патогенезе пародонтита. Современная концепция патогенеза пародонтита включает чрезмерную иммунную реакцию хозяина на бактериальный биопленк. Нейтрофилы, макрофаги и другие клетки, призванные защитить пародонт от микробов, при дисрегуляции начинают вызывать повреждение собственных тканей (периодонтальная связка,

альвеолярная кость). В этом процессе, как стало ясно из последних исследований, определенную роль играет фибриноген и его полимер - фибрин. Локально отложившийся фибрин может взаимодействовать с нейтрофилами через рецепторы CD11b/CD18 (α -M β -2-интегрины), стимулируя их эффекторные функции. В результате нейтрофилы высвобождают протеолитические ферменты и цитотоксины, формируют нейтрофильные внеклеточные ловушки, что в совокупности повреждает окружающие ткани. Избыток фибрина также может служить матрицей для инфильтрации тканей другими клетками воспаления (моноцитами, лимфоцитами), поддерживая хронический грануляционный процесс. Кроме того, было показано, что некоторые патогенные бактерии пародонтальных карманов способны связываться с фибриногеном/фибрином, облегчая свое прикрепление и инвазию в ткани. Таким образом, присутствие фибриногена в очаге воспаления создает благоприятные условия для персистенции инфекции и продолжения иммунопатологической реакции. Этот порочный круг - инфекция вызывает отложение фибрина, а фибрин усиливает повреждающее воспаление особенно выражен при состояниях, сопровождающихся нарушением фибринолиза (например, при дефиците плазминогена, как было показано экспериментально). Напротив, в норме система фибринолиза постоянно устраняет избыточный фибрин, ограничивая тем самым масштаб воспалительного ответа. Следовательно, поддержание баланса между образованием и деградацией фибрина важно для гомеостаза пародонтальных тканей. Фибриноген можно рассматривать как фактор, связывающий воедино гемостатические и иммунные процессы при пародонтите.

Проанализированные данные убедительно показывают, что фибриноген играет многообразную роль при заболеваниях пародонта. Прежде всего, он является объективным биохимическим маркером активности воспаления. Повышение уровня фибриногена в крови у пациента сигнализирует о наличии выраженной воспалительной реакции, что характерно для генерализованного пародонтита. Этот показатель может быть использован для оценки степени системного воздействия локальной инфекции. Например, значительный рост фибриногена наблюдается при тяжелом течении пародонтита, что совпадает с повышением риска сопутствующих системных осложнений. С практической точки зрения, включение анализа фибриногена (а также С-реактивного белка) в комплекс обследования пациентов с хроническим пародонтитом может помочь в стратификации риска и мониторинге эффективности лечения. Если на фоне проведенной терапии отмечается снижение исходно повышенного уровня фибриногена, это свидетельствует об успешном подавлении очага воспаления и уменьшении системного воспалительного фона.

Важно подчеркнуть, что фибриноген не только индикатор, но и активный участник патологических процессов. Его вклад в патогенез пародонтита реализуется через образование фибринового матрикса в воспаленных тканях. Такой матрикс, как выяснилось, способен усугублять повреждение тканей путем активации нейтрофилов и, вероятно, других клеток. Фибрин в десне может задерживать микробные продукты и самих бактерий, препятствуя их элиминации и пролонгируя иммунный ответ. Кроме того, продукты распада фибриногена (пептиды) тоже могут обладать биологической активностью, влияя на воспаление и заживление. Все это позволяет по-новому взглянуть на фибриноген - не просто как на "безобидный" маркер, а как на потенциальную мишень для воздействия. В экспериментальных работах уже предприняты попытки фармакологически модулировать образование фибрина в пародонтальных тканях. Например, применение фибринолитиков или ингибиторов активации нейтрофилов могло бы смягчить пародонтальное воспаление при избыточном фибрине. Однако клинических исследований на людях в этом направлении пока недостаточно, и подобные методы требуют осторожности из-за риска системных эффектов (кровотечений и пр.).

С практической точки зрения, результатом понимания роли фибриногена является междисциплинарный подход в лечении пациентов. Стоматологи-пародонтологи и терапевты (кардиологи, эндокринологи) должны совместно учитывать взаимовлияние пародонтита и системных показателей. Например, у пациента с пародонтитом и высоким фибриногеном целесообразно более агрессивно лечить десны и контролировать другие факторы риска, чтобы снизить общевоспалительный статус. С другой стороны, у пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями целесообразно проводить скрининг состояния пародонта: наличие воспаления десен может отчасти объяснять устойчиво повышенный уровень фибриногена или СРБ. Таким пациентам лечение пародонтита способно принести двойную пользу - улучшить состояние полости рта и потенциально снизить риск сосудистых событий.

Отдельно стоит обсудить возможность использования уровня фибриногена как прогностического критерия. Некоторые исследования указывают, что высокие значения фибриногена при пародонтите могут предсказывать более агрессивное течение заболевания или меньшую эффективность стандартной терапии. Если это подтвердится, то измерение фибриногена поможет выделять группы пациентов, которым нужны более интенсивные наблюдение и лечение (например, подключение противовоспалительных средств или иммуномодуляторов). В то же время, следует учитывать, что на уровень фибриногена влияют множество факторов - от генетической предрасположенности до сопутствующих состояний (курение, ожирение, диабет

повышают фибриноген). Поэтому интерпретация этого показателя должна проводиться с учетом общего контекста здоровья пациента.

Выводы и рекомендации

- Фибриноген является важным маркером системного воспаления при заболеваниях пародонта. У пациентов с хроническим пародонтитом уровень фибриногена в крови статистически значимо повышен по сравнению с лицами без пародонтита, особенно при тяжелых формах заболевания [2][3]. Это отражает активацию острофазового ответа вследствие воспаления в тканях пародонта.

- Гиперфибриногенемия при пародонтите способствует увеличению сердечно-сосудистого риска. Повышенный уровень фибриногена ассоциирован с протромботическим состоянием и эндотелиальной дисфункцией. Наличие активного пародонтита может косвенно вести к осложнениям (инфаркт, инсульт) через поддержание хронически повышенного фибриногена и связанного с ним воспалительного статуса. Для пациентов с пародонтитом целесообразна модификация общих факторов риска ССЗ совместно кардиологом и стоматологом.

- Лечение пародонтита приводит к снижению уровня фибриногена и других маркеров воспаления. Нехирургическая санация полости рта (профессиональная гигиена, скейлинг и др.) достоверно уменьшает концентрацию фибриногена в среднем на 10-20% от исходной [5], что подтверждает связь между локальным воспалением десен и системным уровнем этого белка. Регулярная пародонтологическая терапия может рассматриваться как мера вторичной профилактики для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

- Фибриноген играет патогенетическую роль в развитии пародонтита. Помимо диагностического значения, фибриноген/фибрин влияет на локальный иммунный ответ в тканях пародонта, усиливая воспаление (через активацию нейтрофилов, инфильтрацию лейкоцитов, адгезию бактерий). Экспериментально доказано, что устранение фибрина предотвращает разрушение пародонтальных тканей при избыточном воспалении. Это открывает новые направления в изучении патогенеза пародонтита и поиске терапевтических мишеней.

- Рекомендации для клинической практики: при ведении пациентов с генерализованным пародонтитом целесообразно определять уровень фибриногена и с реактивного белка как часть комплексной оценки степени активности заболевания и системного воспаления. Пациентам с выявленной гиперфибриногенемией на фоне пародонтита рекомендуется более интенсивное лечение и мониторинг, а также совместное наблюдение стоматолога и терапевта. В случае сочетания пародонтита с сердечно-сосудистыми заболеваниями

необходим междисциплинарный подход: успешное лечение пародонтита может способствовать снижению сердечно-сосудистых рисков, и наоборот - контроль факторов риска (например, прием статинов, отказ от курения) может благоприятно сказаться на состоянии пародонта. Перспективным направлением исследований является разработка средств, нацеленных на регуляцию фибриногена и фибринолиза в пародонтальных тканях, что потенциально позволит предотвращать прогрессирование воспалительных разрушений пародонта.

Использованная литература

1. Агабабян И.Р., Кобилова Н.А., Норматов О.С. (2023). Зависимость уровня нейтрофилов от состояния пародонта у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Journal of Cardiorespiratory Research*, 4(1), 9-13.
2. Грудянов А.И., Ткачёва О.Н., Аврамова Т.В., Хватова Н.Т. (2015). Оценка взаимосвязи пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Фарматека*, (№13), 58-62.
3. Chandy S., Joseph K., Sankaranarayanan A. et al. (2017). Evaluation of C-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: a clinico-biochemical study. *J. Clin. Diagn. Res.*, 11(3): ZC41- ZC45.
4. De Nardin E., Sahingur S., Sharma A. et al. (2001). Variation in gene for fibrinogen associated with severe gum disease. *J. Dent. Res. (AADR Abstract)* 80(4): 1137. (Презентовано на Annual Meeting of the AADR)
5. Bamrungphuet A., Rassameemasmaung S., Pengkaew P., Mansanguan C. (2022). Plasma fibrinogen and C-reactive protein decreased after nonsurgical periodontal therapy in non- coronary heart disease subjects with periodontitis. *Mahidol Dent. J.*, 42(1), 1-12.
6. Silva L.M., Boren T., Martens L. et al. (2021). Fibrin is a critical regulator of neutrophil effector function at the oral mucosal barrier. *Science*, 374(6574): eabl5450.