

Хабжокова Ж.А., Шугунова Н.Л., Шогенова Ж.Л., Жанимова Л.Р.,
Сулейманова А.Ш.

УДК 616.1-082
DOI 10.25694/URMJ.2020.10.24

Связь пародонтита с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик

Hubackova J. A., Chugunova N. L., Shogenova J. L., Jankova L. R., Suleymanov A. Sh.

Connection of periodontitis with the occurrence of cardiovascular diseases

Резюме

В статье рассматривается связь между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Также исследуются потенциальные механизмы любой связи между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями и влияние лечения пародонта на сердечно-сосудистые заболевания. Автор приходит к выводу, что periodontopathic бактерии часто обнаруживаются в пораженных кровеносных сосудах. Соответственно, предполагается связь между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Влияние пародонтального лечения на сердечно-сосудистые заболевания может варьироваться в зависимости от различных методов такого лечения. На основании результатов исследований, проведенных этой группой и другими на заболеваниях коронарной артерии, периферических артериальных заболеваний, аневризмы брюшной аорты, и болезни Бюргера, ассоциации между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, таким образом, настоятельно рекомендуется.

Возможные механизмы связи между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями до конца не изучены. Однако воспаление и аутоиммунные механизмы, включая молекулярную мимикрию между пародонтопатическими бактериями и молекулами хозяина, предполагается, что это важные механизмы, связывающие пародонтит с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Влияние пародонтального лечения на сердечно-сосудистые заболевания может различаться в зависимости от методов лечения. Поэтому необходимо провести дальнейшие исследования для выяснения влияния пародонтальной терапии на профилактику ССЗ

Ключевые слова: пародонтит, сердечно-сосудистые заболевания, патогены, пародонтопатические бактерии

Для цитирования: Хабжокова Ж.А., Шугунова Н.Л., Шогенова Ж.Л., Жанимова Л.Р., Сулейманова А.Ш., Связь пародонтита с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний, Уральский медицинский журнал №10 (193) 2020, с. 121 - 125, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.24

Summary

The article discusses the relationship between periodontitis and cardiovascular diseases. The potential mechanisms of any connection between periodontitis and cardiovascular diseases and the impact of periodontal treatment on cardiovascular diseases are also investigated. The author concludes that periodontopathic bacteria are often found in affected blood vessels. Accordingly, it is assumed that there is a link between periodontitis and cardiovascular diseases. The effect of periodontal treatment on cardiovascular diseases may vary depending on the different methods of such treatment. Based on the results of studies conducted by this group and others on coronary artery disease, peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and Buerger's disease, the Association between periodontitis and cardiovascular disease is therefore strongly recommended. Possible mechanisms of communication between periodontitis and cardiovascular diseases are not fully studied. However, inflammation and autoimmune mechanisms, including molecular mimicry between periodontal bacteria and host molecules, are assumed to be important mechanisms linking periodontitis to cardiovascular disease. The effect of periodontal treatment on cardiovascular diseases may differ depending on the treatment methods. Therefore, it is necessary to conduct further research to determine the impact of periodontal therapy on the prevention of CVD

Key words: periodontitis, cardiovascular diseases, pathogens, periodontal bacteria

For citation: Hubackova J. A., Chugunova N. L., Shogenova J. L., Jankova L. R., Suleymanov A. Sh., Connection of periodontitis with the occurrence of cardiovascular diseases, Ural Medical Journal, No. 10 (193) 2020, p. 121 - 125, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.24

Сердечно-сосудистые заболевания и поражение пародонта

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – это класс заболеваний, поражающих сердце и кровеносные сосуды. В глобальном масштабе сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти номер один и, по оценкам, остаются таковой. В отчете ВОЗ, выпущенном в 2007 году, сообщается, что в 2005 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,5 миллиона человек, что составляет 30% всех смертей в мире [4].

Накапливающиеся данные показывают, что воспаление играет центральную роль в патогенезе ССЗ. Пародонтит – это воспалительное заболевание, вызываемое грамотрицательными пародонтопатическими бактериями, которые могут индуцировать выработку медиаторов воспаления хозяина, что в конечном итоге приводит к разрушению поддерживающих зубы тканей [17].

Недавние исследования и метаанализы продемонстрировали умеренную, но статистически значимую связь между ССЗ и пародонтитом (отношение шансов: 1,1–2,2). Кроме того, было высказано предположение, что пародонтит может способствовать сердечно-сосудистым заболеваниям и инсульту [19].

Патогены пародонта были обнаружены в атеросклеротических бляшках у людей и животных моделей, что позволяет предположить, что инфекции пародонта могут приводить к бактериемии усиливать образование атеросклеротических бляшек. Целый ряд воспалительных цитокинов, которые, как сообщалось, связаны с пародонтитом, также участвуют в аtherothrombogenesis. Кроме того, пациенты с заболеваниями пародонта имеют многие из тех же факторов риска, что и пациенты с ССЗ, включая возраст, пол (преимущественно мужской), более низкий социально-экономический статус, стресс и курение. Это предполагает, что пародонтоз и сердечно-сосудистые заболевания могут иметь общие этиологические пути и что связь между этими двумя заболеваниями вполне вероятна [11].

Исследование влияния пародонтита на атеросклероз

Рассмотрим особенности влияния пародонтита на атеросклероз. Коронарные артерии доставляют в миокард кровь, богатую кислородом. В общем, есть две основные коронарные артерии, это правая коронарная артерия и левая коронарная артерия. Эти артерии проходят по поверхности сердца и способны к саморегуляции для поддержания коронарного кровотока на уровне, соответствующем потребностям сердечных мышц. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), которую также называют ишемической болезнью сердца (ИБС), является конечным результатом накопления атероматозных бляшек в стенках артерий [4].

Инфаркт миокарда возникает, когда атероматозный процесс препятствует току крови по коронарной артерии. Ранее считалось, что прогрессирующее сужение

просвета из-за продолжающегося роста гладкомышечных клеток в бляшке было основной причиной инфаркта. Однако ангиографические исследования выявили виновные поражения, которые не вызывают выраженного стеноза, и теперь очевидно, что активация бляшки, а не стеноз ускоряет последующую ишемию и инфаркт. В некоторой степени может быть задействован коронарный спазм, но в большинстве случаев инфаркт возникает из-за образования закупоривающего тромба на поверхности бляшки [1].

Есть две основные причины коронарного тромбоза: разрыв бляшки и эндотелиальная эрозия. Разрыв бляшки, который выявляется в 60–70% случаев, опасен, потому что он подвергает кровь протромботическому материалу из ядра бляшки – фосфолипидов, тканевого фактора и молекул адгезивной матрицы тромбоцитов [6]. Разрывы преимущественно возникают там, где фиброзный колпачок тонкий и частично разрушен. На этих участках много активированных иммунных клеток. Они производят множество воспалительных молекул и протеолитических ферментов, которые могут ослабить колпачок и активированные клетки в ядре и превратить стабильную бляшку в уязвимую, нестабильную структуру, которая может разорваться, вызвать тромб, а также вызвать острый коронарный синдром [9].

Несколько исследований связывают инфекции с атеросклерозом и ИБС. Наиболее часто изучаемыми состояниями или инфекционными агентами являются *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловирус (CMV), вирус простого герпеса (HSV), *Helicobacter pylori* и пародонтит [11].

Потеря зуба может быть связана с повышенным риском ИБС и инсульта. После поправки на возможные факторы, влияющие на факторы, пародонтит ассоциируется с увеличением риска ИБС на 25% и повышением риска до 70% среди мужчин в возрасте до 50 лет [12]. По-видимому, появляется все больше свидетельств связи между здоровьем зубов и ИБС, особенно у мужчин в возрасте от 40 до 50 лет.

В исследовании на животных [13] рецидивирующая бактериемия, вызванная *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), вызывает поражение коронарных артерий, соответствующее атеросклерозу, и ускоряет развитие коронарного атеросклероза. Sakurai et al. [14] показали, что присутствие *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) выше у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), чем у пациентов с хронической ИБС. Кроме того, пациенты с ОКС показали значительно более высокие сывороточные титры IgG против *A. actinomycetemcomitans* по сравнению с хронической ИБС. Эти результаты предполагают возможность связи между патогенами пародонта и прогрессированием ОКС.

В таблице 1 представлен анализ наличия пародонтопатических бактерий в образцах ротовой полости (слюна и / или поддесневой налет) и крови пациентов с

ишемической болезнью сердца.

Причинно-следственная связь пародонтита и аневризмы брюшной аорты.

Также в литературе присутствуют исследования, касающиеся выявления связи пародонтита и аневризмы брюшной аорты. Аневризма определяется как постоянное и необратимое локализованное расширение сосуда. Под аневризмой брюшной аорты (АБА) понимается аорта с инфраренальным диаметром более 30 мм или в 1,5 раза больше ожидаемого нормального диаметра [12].

Существует множество причин расширения аневризмы, таких как травма, острая инфекция (бруцеллез, сальмонеллез), хроническая инфекция (туберкулез), воспалительные заболевания (болезнь Бехчета и Такаюсу) и нарушения соединительной ткани (синдром Марфана, тип Элерса-Данлоса IV). Однако немногие АБА являются прямым следствием конкретных причин. Поэтому большинство АБА называют неспецифическими. Более того, поскольку это заболевание неизменно связано с тяжелым атеросклеротическим повреждением стенки аорты, она традиционно считалась следствием атеросклероза [10].

Гистологически АБА характеризуются разрушением эластина и коллагена в среде и адвентиции, потерей гладкомышечных клеток с истончением медиальной стенки, инфильтрацией лимфоцитов и макрофагов и неоваскуляризацией [13]. Продукция и активация различных протеаз и цитокинов способствуют развитию этого расстройства, хотя лежащие в основе механизмы неизвестны.

Предполагается, что патогенез АБА включает четыре механизма, включая протеолитическую деградацию соединительной ткани стенки аорты, воспаление и иммунные ответы, биомеханический стресс стенки и молекулярную генетику [14].

Последние данные свидетельствуют о том, что хроническая инфекция может играть роль в патогенезе атеросклероза, и могут быть вовлечены несколько инфекционных агентов, включая *S. pneumoniae*, бактерии полости рта и вирус герпеса. *S. pneumoniae* также была обнаружена в стенках АБА.

Кроме того, пародонтопатические бактерии присутствуют в АБА и могут играть роль в развитии АБА. *A. actinomycetemcomitans* обнаруживается как в крови, так и в образцах поддесневых бляшек у пациентов с эндартериитом и микотической аневризмой аорты [17]. Другая группа также сообщила, что *A. actinomycetemcomitans*, но не бактерии красного комплекса [18], обнаруживаются

при аневризмах аорты [9]. Однако Okuda et al. показали наличие *T. denticola* в образцах аневризмы методами ПЦР и иммунофлуоресцентной микроскопии [10].

Пародонтопатические бактерии присутствуют в большом проценте образцов (86%) больных артерий пациентов с АБА, чьи пробы ротовой полости (слюна или поддесневой бактериальный налет) положительны на пародонтопатические бактерии [6]. *P. gingivalis* и *T. denticola* часто обнаруживаются среди стенок аневризмы и образцов ротовой полости. Эти результаты предполагают, что пародонтит может быть связан с АБА.

Прямое воздействие пародонтопатических бактерий на развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Некоторые исследования показали, что потенциальные связи между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями включают прямое воздействие бактерий и косвенное воздействие через воспалительные реакции хозяина, а также аутоиммунные реакции. Поскольку ДНК *P. gingivalis* была обнаружена в атеросклеротических бляшках и инфекции пародонта могут приводить к бактериемиям и эндотоксемиям у пациентов, системные эффекты этих воздействий на сердечно-сосудистую систему кажутся биологически разумными. Три возможных механизма связи между пародонтитом и ССЗ включают:

- прямое бактериальное воздействие на тромбоциты и клетки-хозяева;
- системные или локально индуцируемые медиаторы воспаления;
- аутоиммунные реакции [6].

Прямое воздействие пародонтопатических бактерий на клетки-хозяева может способствовать возникновению связи между пародонтитом и ССЗ. Сообщалось об инвазии и / или поглощении бактериями эндотелиальными клетками и моноцитами [13]. Несколько групп исследователей идентифицировали пародонтальные патогены, включая *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans*, в образцах сердечно-сосудистой системы. Кроме того, предыдущее исследование показало, что *P. gingivalis* может проникать в эндотелиальные клетки аорты и сердца через фимбрию [14].

Когда человеческие макрофаги инкубируются с липопroteинами низкой плотности и *P. gingivalis*, бактерии интернализируются в макрофагах и значительно усиливают образование пенных клеток, что является признаком раннего атерогенеза [15]. В *P. gingivalis* ЛПС фракция заметно активирует ICAM-1 и VCAM-1

Таблица 1. Наличие пародонтопатических бактерий в образцах ротовой полости (слюна и / или поддесневой налет) и крови пациентов с ишемической болезнью сердца

Бактерии	Устный образец		Образец крови	
	ACS	Хронический ИБС	ACS	Хронический ИБС
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	5 (33) *	0 *	1 (7)	0
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	14 (93)	10 (77)	0	0
<i>Prevotella intermedia</i>	10 (67)	7 (54)	0	0
<i>Tannerella forsythia</i>	15 (100)	12 (92)	0	0
<i>Treponema denticola</i>	12 (80)	11 (85)	4 (27)	2 (15)

в человеческом эндотелиальных клетках пу-почной вены (HUVECs) и облегчают мононуклеарную клеточную адгезию к HUVECs [6]. Эти результаты предполагают, что инфекция пародон-та, вызванная *P. gingivalis*, может способствовать рекрутированию моно-цитов в эндотелий сосудов и способствуют атерогенезу.

Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания потенциально имеют схожие признаки воспаления. Несколько линий доказательств указывают на то, что разрушение тканей при пародонтите больше связано с воспалительными реакциями хозяина, чем с пагубным прямым воздействием са-мих пародонтопатических бактерий.

Пародонтопатические бактерии могут получить доступ к кровообращению и были обнаружены в образцах сердечно-сосудистой системы человека. Следовательно, потенциальным механизмом связи между пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями является воспаление, при котором пародонтопатические бактерии индуцируют выработку клет-ками-хозяевами воспалительных цитокинов систематически или локально, а эти цитокины, в свою очередь, играют важную роль в развитии или прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [6].

У пациентов с пародонтитом активируются циркулирующие иммун-ные клетки, а также сывороточные медиаторы воспаления. Было высказано предположение, что системное гипервоспалительное состояние моноцитов может подвергать пациента риску как пародонтита, так и атеросклеро-за [11]. Полученные данные о том, что моноциты CD14 + CD16 + моноциты CD45RA + увеличиваются при хроническом и агрессивном пародонтите, соответственно, предпола-гают, что моноциты у пациентов с пародонтитом имеют активированные поверхностные фенотипы по сравнению с пародонтологически здоровы-ми субъектами.

Кроме того, моноциты CD14 + CD16 + продуцируют больше IL-6, чем моноциты CD16 - в ответ на LPS из *Escherichia coli* и *A. actinomycetemcomitans*, это позволяет предположить, что моноци-ты CD14+CD16+представляя собой гипервоспалительный фенотип[10].

Влияние пародонтологического лечения на сердеч-но-сосудистые заболевания

Также в литературе рассматривается влияние пародонтологического лечения на сердечно-сосудистые заболевания. Повышение уровня СРБ в настоящее время рассматривается как биомаркер системного воспаления и повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Было показа-но, что в СРБ является сильнейшим биомаркером для прогнозирования сердечно-сосудистых событий [18]. Недавний метаанализ 10 поперечных ис-

следований показал, что уровень СРБ у пациентов с пародонтитом повышен по сравнению с контролем без пародонти-та [7]. Кроме того, присутствие *P. gingivalis* у пациентов с пародонтитом связано с повышенным уровнем СРБ, что позволяет предположить, что устранение пародонтопатических бактерий может снизить уровни СРБ в сыворотке [13].

Имеющиеся данные пилотных исследований пока-зывают, что лечение пародонта может улучшить сурро-гатные биомаркеры сыворотки и сосудистые реакции, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ре-зультаты метаанализа показывают, что лечение пародон-та может снизить уровень СРБ после лечения [12].

В настоящее время доступные доказательства, де-монстрирующие положительное влияние периодонталь-ного вмешательства непосредствен-но на сердечно-со-судистые заболевания, все еще ограничены. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) показало, что интенсивная пародонтальная терапия при-водит к улучшению функции эн-дотелия через 6 месяцев [13]. Тем не менее, по-прежнему необходимы дальней-шие адекватно обоснованные продольные исследования случай-контроль и интервенционные РКИ. Разработка и проведение таких иссле-дований может быть проблема-тичной по финансовым и этическим сообра-жениям.

Таким образом, и пародонтит, и сердечно-сосуди-стые заболевания имеют хроническую природу, и эти хро-нические воспалительные состоя-ния могут развиваться в течение нескольких лет до того, как болезнь будет диа-гностирована. Возможно, что сопутствующие эффекты периодонтита на сердечно-сосудистые заболевания име-ют место в течение столь же дли-тельного периода вре-мени. Следовательно, может быть сложно уменьшить ко-личество сердечно-сосудистых событий или симптомов в будущем, про-сто вылечив пародонтоз, в то время, когда диагностировано одно или оба заболевания, поскольку ущерб, возможно, уже произошел в течение десятилетий и стал в значительной степени необратимым.

Тем не менее, клиницисты и пациенты должны осознавать постоян-ную связь между заболеваниями пародонта и ССЗ наряду с потенциаль-ными профилак-тическими преимуществами соответствующего перио-дон-тального вмешательства. Необходимы дальнейшие исследования для определения положительного влияния пародонтальной терапии на разви-тие и прогрессирова-ние ССЗ. ■

Хабжекова Ж.А., Шугунова Н.Л., Шогенова Ж.Л., Жанимова Л.Р., Сулейманова А.Ш., Кабардино-Балкар-ский государственный университет им. Х.М. Бербе-кова

Литература:

1. Khader Y., Albashaireh Z., Alomari M. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol.* 2004; 75. S1046-1053
2. Meurman J., Sanz M., Janket S. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15. S403-413
3. Persson G., Persson R. Cardiovascular disease and

- periodontitis: an update on the associations and risk. J Clin Periodontol. 2008; 35. S362-379*
4. *Fong I. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. CMAJ. 2000;21. S49-56*
 5. *Chen Y, Umeda M., Nagasawa T., Takeuchi Y., Huang Y. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008; 32. S153-158*
 6. *Thompson R., Geraghty P., Lee J. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. Curr Probl Surg. 2017; 41. S110-230*
 7. *Olin J. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). N Engl J Med. 2018; 6. S864-869*
 8. *Lee T., Seo J., Sumpio B., Kim S. Immunobiologic analysis of arterial tissue in Buerger's disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013; 11. S451-457*
 9. *Adar R., Papa M., Halpern Z. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. N Engl J Med. 2014; 10. S1113-1116*