

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ С РАЗВИТИЕМ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

М.В. Авдеева^{1,2}, И.Г. Самойлова¹, Д.С. Щеглов²

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,
Санкт-Петербург

Pathogenetics aspects of relationship mouth infectious diseases with development and progression atherosclerosis and possibility for their integrated prevention

M.V. Avdeeva^{1,2}, I.G. Samoylova¹, D.S. Scheglov²

¹ Scientific Research Institute of childhood infections FMBA of Russia, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg

Резюме. В статье приводится обзор современной литературы о влиянии различных инфекционных агентов на развитие и прогрессирование атеросклероза. В частности, приводятся данные о роли некоторых возбудителей заболеваний пародонта в деструкции и дестабилизации капсулы атеросклеротических бляшек. Рассматриваются вопросы организации первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, основанной на скрининговой оценке гигиенического состояния полости рта и своевременной санации очагов инфекции на базе действующих детских центров здоровья. Детские центры здоровья оснащены комплектом стоматологического оборудования, что позволяет в режиме скринингового тестирования осуществлять диагностику кариеса зубов, болезней пародонта, некариозных поражений, болезней слизистой оболочки и проводить превентивную санацию ротовой полости. В обязанности стоматолога-гигиениста входит обучение детей разных возрастных групп правилам ухода за полостью рта, демонстрация навыков чистки зубов, информирование о важности профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта, так как это имеет не только важное значение для сохранения зубов, но и может предотвратить развитие сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте.

Ключевые слова: первичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, инфекционные возбудители.

Главной причиной острого коронарного синдрома является разрыв капсулы коронарной атеросклеротической бляшки с последующим скоплением тромбоцитов и формированием тромба [1]. Клинические и патологические исследования

Abstract. The article contains the modern literature data about impact of various infectious agents on the development and progression of atherosclerotic disease. The data are demonstrated the role of various infectious diseases, including periodontal diseases, in the development of biological degradation and destabilization of atherosclerotic plaques. The article questions of organization of primary prevention of cardiovascular disease based on the screening assessment by stomatologist the oral sanitary status. Necessary to carry out sanitation of chronic infection foci of the mouth on the basis of existing children's health centers. The children's health centers have a set of dental equipment, with which can perform a screening diagnosis of dental caries, periodontal diseases, non-carious lesions, diseases of the mucous membranes, and conduct preventive oral sanitation. The duties of dental hygienists is teaching children of different age groups to the rules of oral care, demonstration of skills, brushing teeth, information about the importance of prevention of dental caries and periodontal disease, as it is not only important for the preservation of the teeth, but also may prevent the development of cardiovascular disease adulthood.

Key words: primary prevention, cardiovascular disease, infectious agents.

показали, что разрыву атеросклеротической бляшки предшествуют изъязвление и эрозия ее тонкой волокнистой структуры с последующим формированием тромба [2]. Капсула атеросклеротической бляшки крайне уязвима для развития местного

воспаления, инициируемого воздействием как внешних, так и внутренних средовых факторов [3, 4]. Переход острой воспалительной реакции в фазу хронического вялотекущего воспаления способствует постепенной деструкции атероматозной капсулы и дестабилизации бляшки [5]. Исследования показали, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) повышается уровень С-реактивного белка (СРБ) и других воспалительных биомаркеров [6].

По данным эпидемиологических исследований, известно, что многие воспалительные состояния, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника, инсулинорезистентность, сахарный диабет, а также частые простудные заболевания увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это обусловлено влиянием иммунной активности на развитие и прогрессирование атеросклероза [4, 7]. В частности, известно, что моноциты, поглощенные эндотелиоцитами сосудов, запускают сигнальный синтез молекул сосудистой клеточной адгезии 1 (VCAM-1), что способствует формированию бляшек на фоне возросшей ответной продукции металлопротеиназы, оксида азота, провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ [8]. Т-лимфоциты инфильтрируют интиму, где они активируют окисленные липопротеины низкой плотности, что усиливает дальнейшую продукцию провоспалительных цитокинов [9, 10].

В течение длительного времени активно обсуждается возможность существования патогенетической взаимосвязи между заболеваниями пародонта и прогрессированием атеросклероза. Недавние исследования выявили корреляцию между пародонтозом и атеросклеротическим поражением коронарного русла [11, 12]. В связи с этим пародонтит рассматривается в качестве нового и малоизученного фактора риска ИБС, наряду с такими известными факторами риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и табакокурение. Однако механизм взаимосвязи локального воспаления пародонта и отдаленной воспалительной реакции в коронарных артериях остается неясным [13].

При гистологическом анализе биологических образцов нестабильных атеросклеротических бляшек сонных артерий человека, полученных при эндартериектомии, были обнаружены *Porphyromonas gingivalis* и *Streptococcus sanguis* [14]. Кроме того, посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биологических образцах коронарных атеросклеротических бляшек было обнаружено присутствие *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola* и

Campylobacter rectus [15]. Присутствие в коронарных атероматозных бляшках *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum-periodonticum-simiae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella nigrescens* и *Tannerella forsythia* было доказано с помощью ПЦР в других исследованиях [16].

Присутствие периодонтальных бактерий в коронарных атероматозных бляшках наводит на предположение о том, что обнаруженные микроорганизмы могут непосредственно инициировать развитие местной воспалительной реакции, способствуя лизированию и деструкции атероматозной капсулы. Если это действительно так, то в момент разрыва атероматозной капсулы периодонтальные бактерии должны попадать в системный кровоток или присутствовать в сформированном тромбе. Данное предположение легло в основу дизайна нового исследования. В исследование были включены 81 больной с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ. После клинико-лабораторного подтверждения диагноза острого инфаркта миокарда всем пациентам проводилось чрескожное коронарное вмешательство с последующей катетерной аспирацией тромба. У 19,7% больных с острым инфарктом миокарда в аспирированных тромбах методом ПЦР было выявлено присутствие *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, у 3,4% — *Porphyromonas gingivalis* и у 2,3% — *Treponema denticola*. Таким образом, исследование показало присутствие трех видов периодонтальных бактерий в тромбах пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования не исключают, что периодонтальные бактерии могли латентно колонизировать атероматозные бляшки и впоследствии спровоцировать местное воспаление и дестабилизацию атеромы [17].

Недавно были представлены результаты исследования нокаутных мышей, на которых изучали сосудистую биологию атеросклероза и тромбоза. Исследование показало, что связь пародонтоза с атеросклерозом может быть опосредована воспалительной реакцией, индуцируемой воспалительным белком CD36 и Toll-подобными рецепторами. Использовались рецепторы липопротеина низкой плотности (LDLR) нокаутных мышей и двойные рецепторы CD36/LDLR нокаутных мышей. Для заражения мышей *Porphyromonas gingivalis*, являющимся возбудителем заболеваний пародонта, применялись оральные смывы, которые добавляли в пищу мышей в течение 12 недель. У мышей LDLR, зараженных *Porphyromonas gingivalis*, атеросклеротическое поражение развивалось более интенсивно ($p < 0,001$), чем у неинфицированных мышей LDLR. У зараженных мышей CD36/LDLR не наблюдалось прогрессирования атеросклероза по сравнению с зараженными мышами LDLR, что свидетельствует о существующей зависимо-

сти между скоростью атеросклеротического поражения с CD36. Выделенные из диких мышей CD36 макрофаги были испытаны в лабораторных условиях. Исследователи обнаружили, что сочетание убитых нагреванием *Porphyromonas gingivalis* или липополисахаридов *Porphyromonas gingivalis* с окисленными липопротеинами низкой плотности или плазмой инфицированных мышей привело к значительной секреции IL-1beta ($p < 0,001$). Секреция IL-1beta зависела от CD36 и ядерного фактора каппа В. Таким образом, исследование показало, что микроорганизмы действительно способны ухудшить течение и прогрессирование атеросклероза, по крайней мере, у мышей [18].

Другое исследование показало, что люди, которые чистят зубы менее двух раз в день, имеют повышенный риск ССЗ. Это первое исследование, которое продемонстрировало связь между количеством чистки зубов и инцидентами ССЗ в большой репрезентативной выборке взрослого населения без явных признаков ССЗ. Изучалась связь количества чистки зубов с риском развития ССЗ. В исследовании приняли участие более 11 000 взрослых пациентов, которых опрашивали о характере образа жизни — курении, физической активности и процедуре чистки полости рта. Задаваемые вопросы включали: как часто они посещали стоматолога и как часто они чистят зубы (1 раз в день, 2 раза в день или реже 1 раза в день). Анализировались данные истории болезни, семейный анамнез заболеваний сердца и артериальной гипертензии. Определялся уровень СРБ и фибриногена в крови. Полученные данные сопоставлялась с информацией о госпитализации и смертями. Хороший уровень гигиены полости рта был зарегистрирован у 62% участников, которые посещали стоматолога каждые шесть месяцев. 71% респондентов сообщили, что чистят зубы дважды в день. После внесения поправок на установленные факторы риска стало известно, что участники с более редкой чисткой зубов имели повышенный риск ССЗ по сравнению с респондентами, которые сообщили, что чистят зубы дважды в день. Участники с плохой гигиеной полости рта отличались повышенным уровнем СРБ и фибриногена. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что плохая гигиена полости рта приводит к риску ССЗ посредством системного воспаления. Повышение воспалительного и гомеостатического ответов, а также нарушение липидного обмена может быть инициировано периодонтальной инфекцией и лежать в основе наблюдаемой связи между заболеваниями пародонта и повышенным риском ССЗ [19].

Воспаление пародонта ассоциировано с повышением маркеров системного воспаления, в том числе СРБ, фактора некроза опухоли- α , ИЛ-1, ИЛ-6

и ИЛ-8 [20, 21]. Дополнительные воспалительные маркеры, связанные с ССЗ, включают активацию липопротеид-зависимой фосфолипазы А2 [22], матричной металлопротеиназы и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы [23], а также миелопероксидазы [24] и фибриногена [25]. Идентифицированные кросс-реактивные аутоантитела к бактериальным липополисахаридам пародонта и белкам сердца также могут объяснить возможную связь заболеваний пародонта с развитием ССЗ [26]. Общность патогенетических механизмов развития ССЗ и заболеваний пародонта обусловлена и эндотелиальной дисфункцией, которая является ранним предиктором атеросклероза сосудов и в то же время присутствует при заболеваниях пародонта [27 – 29].

Недавняя публикация Американской ассоциации сердца способствовала снижению интереса к этому вопросу. Позиция экспертов Американской ассоциации сердца состоит в том, что, хотя результаты наблюдательных исследований подтверждают наличие связи между заболеваниями пародонта и атеросклеротическими ССЗ независимо от известных воздействующих факторов риска, между ними все же не установлена доказанная причинно-следственная связь. Также остается неясным вопрос, может ли лечение заболеваний пародонта повлиять на долгосрочную перспективу снижения распространенности ССЗ. Несмотря на снижение смертности от ССЗ в развитых странах, они продолжают оставаться ведущей причиной инвалидизации и смертности во всем мире. В то же время высокая распространенность заболеваний пародонта также вызывает озабоченность. Так, по оценкам экспертов США, распространенность заболеваний пародонта составляет 5% в возрасте от 35 до 49 лет, 11% — в возрасте от 50 до 64 лет, 14% — в возрасте от 65 до 74 лет и 20% — в возрасте от 75 лет. В связи с этим эксперты Американской ассоциации сердца считают, что для того чтобы ответить на вопрос о причинно-следственной связи, необходимы дальнейшие исследования, которые убедительно подтвердят связь между гигиеной полости рта и риском развития ССЗ [30].

Принимая во внимание сведения о потенциальном влиянии качества ухода за ротовой полостью на развитие и течение ССЗ, целесообразно, чтобы врачи разных специальностей при оценке объективного статуса, особенно у детей и больных ССЗ, принимали во внимание и данные стоматологического статуса пациентов. Вместе с тем, стремление охватить профилактическими осмотрами как можно большую часть населения обусловило разработку и внедрение различных организационных форм обследования с использованием многообразных тестов. Эти организационные формы носят общее название «скрининг». Это понятие берет начало от

английского слова screening, что в переводе означает «просеивание, отсев, отбор» [31].

В Российской Федерации (РФ) технология популяционного скрининга стала активно использоваться с 2009 г., когда началась реализация нового направления национального проекта «Формирование здорового образа жизни». Принятые в течение 2009–2010 гг. постановления Правительства РФ и ряд приказов Министерства здравоохранения и социального развития РФ сформировали нормативно-правовую базу принципиально новой отрасли здравоохранения — управления здоровьем человека. Принцип создания этого нового направления основан на возможности управления факторами риска социально значимых заболеваний и модификации образа жизни на основе информационного воздействия на самосознание человека [32]. Атеросклероз начинает развиваться с раннего детского возраста и первоначально проявляется только в виде незначительной инфильтрации эндотелия жировыми субстанциями, а затем незаметно прогрессирует в течение многих десятилетий [33]. Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 сентября 2011 г. № 1074н, действующие центры здоровья, в том числе детские, оснащены комплектом стоматологического оборудования, что позволяет в режиме скринингового тестирования осуществлять диагностику кариеса зубов, болезней пародонта, некариозных поражений, болезней слизистой оболочки и проводить превентивную санацию ротовой полости [34]. Кроме того, в обязанности стоматолога-гигиениста входит обучение детей разных возрастных групп правилам ухода за полостью рта, демонстрация навыков чистки зубов, информирование о важности профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта, так как это имеет не только важное значение для сохранения зубов, но и может предотвратить развитие ССЗ во взрослом возрасте.

Литература

1. Fuster, V. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes / V. Fuster [et al.] // *N. Eng. J. Med.* — 1992. — № 326. — P. 242–250.
2. Davies, M.J. Morphology of the endothelium over the atherosclerotic plaques in human coronary arteries / M.J. Davies [et al.] // *Br. Heart J.* — 1988. — № 60. — P. 459–464.
3. Ross, R. Atherosclerosis — an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — № 340. — P. 115–126.
4. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — № 54. — P. 2129–2138.
5. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby [et al.] // *Circulation.* — 2002. — № 105. — P. 1135–1143.
6. Lavie, C.J. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation // C.J. Lavie [et al.] // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* — 2011. — V. 3, № 31. — P. 137–145.
7. Hansson, G.K. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword / G.K. Hansson, P. Libby // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — № 6. — P. 508–519.
8. Janeway Jr., C.A. Innate immune recognition / C.A. Jr. Janeway, R. Medzhitov // *Annu Rev. Immunol.* — 2002. — № 20. — P. 197–216.
9. Stemme, S. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein / S. Stemme [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — № 92. — P. 3893–3897.
10. Frostegard, J. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines / J. Frostegard [et al.] // *Atherosclerosis.* — 1999. — № 145. — P. 33–43.
11. Mattila, K.J. Association between dental health and acute myocardial infarction / K.J. Mattila [et al.] // *BMJ.* — 1989. — № 298. — P. 779–781.
12. Pihlstrom, B.L. Periodontal disease / B.L. Pihlstrom // *Lancet.* — 2005. — № 366. — P. 1809–1820.
13. Ashimoto, A. Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions / A. Ashimoto [et al.] // *Oral Microbiol. Immunol.* — 1996. — № 11. — P. 266–273.
14. Chiu, B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques / B. Chiu // *Am. Heart J.* — 1999. — № 138, suppl. — P. 534–536.
15. Ishihara, K. Correlation between detection rates of periodontal bacterial DNA in carotid coronary stenotic artery plaque and in dental plaque samples / K. Ishihara [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — № 42. — P. 1313–1315.
16. Gaetti-Jardim Jr., E. Quantitative detection of periodontal bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries / Jr. E. Gaetti-Jardim [et al.] // *J. Med. Microbiol.* — 2009. — № 58. — P. 1568–1575.
17. Ohki, T. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction / T. Ohki [et al.] // *American Heart Journal.* — 2012. — V. 2, № 163. — P. 164–167.
18. Febbraio, M. Atherosclerosis associated with periodontal disease might be mediated by cellular inflammatory responses that involve the inflammatory protein CD36 and Toll-like receptors / M. Febbraio // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* — 2012. — Scientific Sessions: Abstract 180.
19. de Oliveira, C. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: Results from Scottish Health Survey / C. de Oliveira, R. Watt, M. Hamer // *BMJ.* — 2010. — № 340. — P. 2451.
20. Loos, B.G. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients / B.G. Loos [et al.] // *J. Periodontol.* — 2000. — № 71. — P. 1528–1534.
21. Loos, B.G. Systemic markers of inflammation in periodontitis / B.G. Loos [et al.] // *J. Periodontol.* — 2005. — № 76, suppl. — P. 2106–2115.
22. Lerman, A. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a risk marker or a risk factor? / A. Lerman, J.P. McConnell // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — № 101, suppl. 12A. — P. 11F–22F.
23. Soˆder, P.O. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood as markers for early atherosclerosis in subjects with chronic periodontitis / P.O. Soˆder [et al.] // *J. Periodontal Res.* — 2009. — № 44. — P. 452–458.
24. Heslop, C.L. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography / C.L. Heslop, J.J. Frohlich, J.S. Hill // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — № 55. — P. 1102–1109.

25. Green, D. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study / D. Green [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2009. — № 202. — P. 623–631.
26. Seymour, G.J. Relationship between periodontal infections and systemic disease / G.J. Seymour [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2007. — № 13, suppl. 4. — P. 3–10.
27. Amar, S. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation / S. Amar [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — № 23. — P. 1245–1249.
28. Higashi, Y. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients / Y. Higashi [et al.] // *Hypertension*. — 2008. — № 51. — P. 446–453.
29. Seinost, G. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis / G. Seinost [et al.] // *Am. Heart J.* — 2005. — № 149. — P. 1050–1054.
30. Lockhart, P.B. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association / P.B. Lockhart [et al.] // *Circulation*. — 2012. — V. 20, № 125. — P. 2520–2544.
31. Медик, В.А. Общественное здоровье и здравоохранение / В.А. Медик, В.К. Юрьев. — М.: Проффессионал, 2009. — 432 с.
32. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ «О мерах, направленных на формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака» от 19.08.2009 г. № 597н.
33. Falk, E. Coronary plaque disruption / E. Falk, P.K. Shah, V. Fuster // *Circulation*. — 1995. — № 92. — P. 657–671.
34. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19 августа 2009 г. № 597н» от 26 сентября 2011 г. № 1074н.

Авторский коллектив:

Авдеева Марина Владимировна — заведующая амбулаторно-поликлиническим центром Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, ассистент кафедры семейной медицины Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, к.м.н.; тел. (812)234-99-56, e-mail: Lensk69@mail.ru;

Самойлова Ирина Геннадьевна — главный врач Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н.; тел. (812)234-12-67, e-mail: klinika@niidi.ru;

Щеглов Дмитрий Сергеевич — ассистент кафедры семейной медицины Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; тел. (812)275-73-83, e-mail: shcheglovalar@mail.ru.