

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Более ста лет назад была обнаружена взаимосвязь между инфекциями полости рта, удалением зубов и сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфекционный эндокардит) [1], что привело в середине XX века к практике рутинного назначения антибиотиков для профилактики эндокардита до инвазивных стоматологических вмешательств [2]. После 1950 года теория развития инфекций, связанных с инфекциями зубочелюстной системы, расширяется, и ей также отводится этиологическая роль в ряде других анатомических областей, удаленных от полости рта. За последние два десятилетия в центре внимания вновь оказались инфекции полости рта в качестве причины системного заболевания, с особым акцентом на заболевания пародонта (ЗП) и их возможной связи с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями (АССЗ) [3, 4]. Целью данного обзора является ознакомление практикующих стоматологов с фактором влияния заболеваний пародонта на развитие атеросклеротических заболеваний сердца, не принимая во внимание потенциальную связь развития заболеваний с другими состояниями, например, спонтанной потерей плода, с низкой массой тела плода при рождении, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), осложнениями сахарного диабета, остеопорозом, гломерулонефритом, ревматоидным артритом, кератитом и ретинитом [5, 6].

Заболевания пародонта

Заболевания пародонта являются серьезной проблемой общественного здравоохранения [7, 8]. Они имеют высокую распространенность, снижают качество жизни и жевания, отрицательно влияют на эстетику, приводят к инвалидности и потере зубов, являются причиной большинства случаев полной потери зубов, имеют финансовые последствия и являются хроническими заболеваниями с потенциальными негативными последствиями для здоровья в целом, например, способствуют развитию атеросклеротических сосудистых заболеваний [9]. Заболевания пародонта можно предотвратить внедрением профилактических мероприятий, например, поддержанием хорошей гигиены



Петер ван дер Биль

Перевод: аспиранта кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ Жолудева Д.С.
Научное редактирование: зав. кафедрой ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО УГМУ, д.м.н., профессора Жолудева С.Е.

Резюме

В данной статье рассматривается взаимосвязь заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой системы. Эти заболевания имеют воспалительную природу. Так как наличие заболевания пародонта является фактором риска для развития атеросклеротических изменений сосудов, диагностика данных заболеваний важна. Особое внимание должно быть обращено на пациентов, которые имеют заболевания пародонта в сочетании с другими факторами риска развития атеросклеротических сосудистых заболеваний. При планировании лечебных и профилактических мероприятий у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы следует учитывать состояние пародонта.

Ключевые слова: заболевания пародонта, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклеротические сосудистые заболевания, стоматология.

PERIODONTAL AND CARDIOVASCULAR DISEASES:
a review

The summary

The relationship between periodontal and cardiovascular diseases is addressed in this article. Both these diseases have an inflammatory basis. Because periodontal disease is a risk factor for developing atherosclerotic vascular disease, diagnosis of the former is important. Particular attention must be paid to patients who have periodontal disease with other risk factors for atherosclerotic vascular disease. Recommendations managing these patients have been made included.

Keywords: periodontal disease, cardiovascular disease, atherosclerotic vascular diseases, dentistry.

полости рта, чисткой зубов зубной щеткой, зубной нитью и регулярной профессиональной гигиеной полости рта (чисткой ультразвуком корней зубов и зубов с последующей полировкой щеткой).

Заболевания пародонта – это группа заболеваний, возникающих в результате накопления зубного налета, с развитием или без развития воспалительного процесса, разрушением периодонта, в том числе самой десны, периодонтальной связки и альвеолярной кости. Клинически десневая бороздка углубляется, образуя зубодесневой карман, нарушается прикрепление десны к корневой поверхности, в то время как биопленка на поверхности зубов мигрирует апикально, происходит прикрепление соединительной ткани и альвеолярная потеря костной ткани, убыль десны [10].

Различные микроорганизмы колонизируют гликопротеин-содержащий слой (зубная бляшка) выше и ниже края десны, чтобы сформировать над- и поддесневые слои зубного налета. Наддесневой налет в первую очередь заселяется *Streptococcus Sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces naeslundii* и *Actinomyces odontolyticus*.

Далее присоединяются вторичные колонизаторы, например, *Fusobacterium nucleatum*, и вскоре образуется конгломерат, состоящий из миллионов грамположительных, грамотрицательных бактерий и кокков, формирующий биопленку. С течением времени микрофлора области прикрепленной десны переходит от преимущественно грамположительных к первично грамотрицательным совокупностям, включающим большее количество облигатных, анаэробных, грамотрицательных микробов, например, *Porphomonas gingivalis*, *Tannerella Forsythia*, *Treponema denticola*, *Selenomonas noxia*, *Campylobacter rectus*, микроаэрофилы *Aggregatibacter* (ранее *Actinobacillus*) *Actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, а также спирохеты [10]. Кроме того, *Chlamydomyces pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Helicobacter pylori*, *Candida species*, вирусы Эпштейна-Барр, цитомегаловирусы, вирусы герпеса, амёбы, метанобразующие прокариотические микробы (метаногены, классифицированные как archaea), а также сульфатредуцирующие бактерии (SRB) обнаруживаются в пародонтальных карманах.

Бактериально-эндотелиальные клеточные взаимодействия происходят в пародонтальных карманах, создавая и обмениваясь сигналами между микроорганизмами и соседствующими клетками иммунной системы. Провоспалительные цитокины, а также хемокины высвобождаются, что привлекает дендритные клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы, которые вовле-

чены во врожденные и приобретенные иммунные ответы и воспалительный процесс [10].

Некоторые микроорганизмы предположительно участвуют в ЗП, например, *Porphomonas gingivalis*, *Aggregatibacter* (ранее *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia*, притягиваются и усваиваются через рецептор-опосредованный эндоцитоз в клетках эпителия, выстилающего десневую борозду. Таким образом, эндотоксин (например, липополисахарид) – продуцирующие микроорганизмы, например, *Porphomonas gingivalis*, защищены от иммунной системы и могут размножаться внутри клеток и, возможно, распространяться системно через кровообращение, вызывая генерализованный иммунный ответ [11].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания, основой которых является атеросклероз, являются наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности взрослого населения во всем мире [12]. Атеросклеротические сосудистые заболевания могут привести к ишемической болезни сердца (стабильной стенокардии и острому коронарному синдрому (ОКС)), ишемической болезни сосудов головного мозга (нарушения мозгового кровообращения (НМК) или инсульта и транзиторные ишемические атаки (ТИА)) и заболеваниям периферических сосудов (ЗПС).

Процесс атеросклероза начинается с липидного захвата в субэндотелиальном слое артериальной стенки, с последующим производством биологически активных веществ, в том числе окислившись и/или малоновый диальдегид (МДА) – модифицированных липопротеинов низкой плотности (МДА-ЛПНП), которые стимулируют клетки сосудов, чтобы произвести воспалительные молекулы, таким образом, привлекая моноциты и Т-клетки в слой интимы артериальной стенки [13]. Циркуляционные моноциты также присоединяются к сосудистому эндотелию и дифференцируются в макрофаги, которые становятся поглотившими липопротеины (ксантомными (пенистыми)) клетками. Они накапливаются в виде жировых прожилок, которые развиваются в более сложные фибро-жировые бляшки. Моноциты и Т-клетки присоединяются к поверхности эндотелиальных клеток опосредованно через химические медиаторы, в том числе молекулы межклеточной адгезии первого типа (ICAM-1), эндотелиально-лейкоцитарные адгезивные молекулы первого типа (ELAM-1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) [6]. Пенные клетки в конечном итоге погибают, оставляя некротические, богатые липопротеинами ядра в артериальной стенке, которые

могут кальцифицироваться в разной степени. Одновременно гладкомышечные клетки в стенке артерий мигрируют в слой интимы (*Tunica intima*) и размножаются. Атеросклеротические бляшки являются местами хронического воспаления.

НМК и ОКС, которые являются основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми факторами, возникают у людей, у которых атеросклеротические бляшки развиваются в сонных и коронарных артериях. Эти заболевания возникают, когда фиброзная оболочка нестабильной атеросклеротической бляшки разрывается, вызывая обнажение тканей под интимой сосуда, а также частичную или полную закупорку сосуда вследствие агрегации тромбоцитов и формирования тромбов *in situ*. Клинически ОКС отражают степень тяжести установившейся стенокардии, первично выявленной стенокардии или электрокардиографически/биохимически диагностируемой обширной ишемии миокарда или некроза.

ДАННЫЕ О ПРИЧИННОСТИ

Многочисленные наблюдательные (случай-контроль, когорта, перекрестные наблюдения), эпидемиологические и инвазивные исследования подтверждают связь между клинически диагностированными болезнями пародонта и ИБС. Недавний обзор (опубликован в 2012 году) был выполнен рабочей группой Американской Сердечной Ассоциации (АНА). Они провели электронный поиск литературы по связи между болезнями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями (за исключением инфекционного эндокардита), синдромом Бехчета, синдромом Стивенса-Джонсона и синдромом Шегрена. Всего было проанализировано 537 статей в стоматологических/пародонтологических (61%) и медицинских (39%) журналах [10]. Опубликован обзор по определениям и распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и болезней пародонта, анатомии, патофизиологии и микробиологии болезней пародонта, факторам риска и патогенетическим механизмам для сердечно-сосудистых заболеваний и болезней пародонта, как по непрямому, так и по прямому механизмам развития и фактическим данным о взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнями пародонта. Был сделан вывод, что «заболевания пародонта связаны с атеросклерозом, независимо от соматической патологии», однако не было никаких доказательств причинности и что по этой причине «заявления, которые подразумевают причинную связь между заболеваниями пародонта и специфическими случаями

сосудистых атеросклеротических заболеваний... являются необоснованными» [10].

Консенсусное заявление рабочей группы Европейской Федерации пародонтологии и Американской Академии пародонтологии (EFP/ААР) было опубликовано в 2013 году [9]. Были опубликованы результаты биологических, эпидемиологических и первые данные, полученные после инвазивных исследований. Были рассмотрены продольные исследования, оценивающие встречаемость случаев сердечно-сосудистых заболеваний, при которых статистически значимые превышения риска для развития АССЗ, независимые от установленных сердечно-сосудистых факторов риска, были у лиц с заболеваниями пародонта. Учитывая высокую распространенность заболеваний пародонта, данный фактор риска считается важным с точки зрения общественного здоровья.

Были найдены только умеренные доказательства того, что лечение заболеваний пародонта снижает уровень СРБ и улучшает функцию эндотелия. Никаких данных о влиянии на липидный профиль найдено не было, но биомаркеры коагулянтной активности и эндотелиальной клеточной активности, а также артериальное давление и субклинический атеросклероз улучшаются от пародонтальной терапии. Рабочая группа пришла к выводу, что: «(1) есть веские эпидемиологические данные, что пародонтит составляет повышенный риск для развития сердечно-сосудистых заболеваний; и (2) в то время как испытания *in vitro* на животных и клинические исследования подтверждают взаимодействие и биологический механизм, имеющиеся на сегодняшний день инвазивные испытания не являются достоверными, чтобы делать дальнейшие выводы. Необходимы хорошо продуманные инвазивные испытания по влиянию лечения пародонта на предотвращение АССЗ с четкими клиническими результатами» [9].

Другие авторы также систематически рассматривали эпидемиологические данные по связи между ЗП и АССЗ [16]. Были исследованы все типы продольных (когорты или случай-контроль) испытаний в англо- и немецко-говорящих странах. Исследователи включали в анализ только те исследования, в которых были использованы в качестве критериев оценки зондирования пародонта, клиническая потеря соединения и/или рентгенологическая оценка потери альвеолярной костной ткани. Для сравнения риска развития АССЗ у лиц с ЗП с теми, кто не страдает ЗП, были проанализированы исследования, которые оценивали пациентов, перенесших первые признаки ишемической болезни сердца (ИБС, стабильная стенокардия, ОКС,

смерть) имевших случаи цереброваскулярных заболеваний (ТИА, ОНМК) и заболеваний периферических сосудов. Для оценки связи между ЗП и АССЗ были включены только те исследования, которые оценивали степень относительного риска (риск, скорость, отношение рисков или шансы) и проконтролированы для оценки смешанного воздействия возраста и пола. В общей сложности 12 исследований (6 – по ИБС, 3 – по сердечно-сосудистым обострениям, 2 – по ИБС и сердечно-сосудистым обострениям, 1 – по заболеваниям периферических сосудов) были выбраны для этого обзора. Был сделан вывод, что имеются доказательства повышенного риска АССЗ у пациентов с ЗП по сравнению с пациентами без ЗП, но эти данные не могут применяться для всех групп населения.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ЗП и АССЗ

Воспаление может являться как компонентом патобиологии атерогенеза, так и триггером для разрыва бляшки. Кроме того, воспаление присуще патогенезу заболеваний пародонта. Воспаление редко может рассматриваться как локализованный процесс, так как происходит поступление медиаторов воспаления в системную среду, когда воспалительный процесс возникает где-то в организме. Поэтому вполне возможно и даже вероятно, что воспалительные процессы влияют друг на друга, когда одновременно присутствуют.

Несколько маркеров могут быть использованы для оценки системного воспаления. Воспалительный ответ, характерный для острой фазы, на что указывает повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) или высоко чувствительного СРБ (вчСРБ), связан со многими хроническими заболеваниями и входит в шкалу риска Framingham, используемую для прогнозирования смертности от сердечных заболеваний или риска развития инфаркта миокарда [15]. Однако неизвестно, будет ли этот белок острой фазы являться лишь маркером воспалительного процесса или же он участвует в патофизиологии атерогенеза [13]. Он присутствует в только что образовавшихся атероматозных бляшках и он же локализуется совместно с активированным комплементом. Группа по Профилактическим Мероприятиям США сделала вывод из систематических обзоров, что есть убедительные доказательства, что СРБ ассоциируется со случаями ИБС, но нет достаточных доказательств, чтобы поддержать идею, что СРБ должен быть мишенью для терапии [15]. Ряд исследований показали, что у лиц без АССЗ в анамнезе единичное плановое определение СРБ может предсказать будущие сосудистые проблемы,

в том числе острые коронарные синдромы, сердечно-сосудистые приступы, заболевания периферических сосудов и внезапную сердечную смерть. Таким образом, СРБ является независимым маркером будущих сердечно-сосудистых заболеваний и добавляет информацию для прогноза.

Другим воспалительным биомаркером, который последовательно связан с сердечно-сосудистыми рисками, является миелопероксидаза (МПО), фермент, который экспрессируется в лейкоцитах и связан как с воспалением, так и с окислительным стрессом. Оба процесса играют важную роль в патобиологии ИБС.

Металлопротеиназы участвуют в растворении фиброзной оболочки атероматозной бляшки, что приводит к развитию наиболее частых сердечно-сосудистых заболеваний, также показатели множества других маркеров повышены при сердечно-сосудистых заболеваниях, но не до такой же степени, как у СРБ, например, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А₂, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, фибриноген, интерлейкин 6 [ИЛ-6], растворимые молекулы межклеточной адгезии 1 типа, макрофагиальные ингибиторы цитокина-1 и растворимая форма лиганда молекулы CD40 [10].

При заболеваниях пародонта уровни системных маркеров воспаления, включая СРБ, фактор некроза опухоли (TNF-α), ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, повышены. Следовательно, заболевания пародонта, как и хронические инфекции, способствуют увеличению хронических воспалительных агентов через системное распространение воспалительных медиаторов, выделяющихся при местном тканевом разрушении, иммуно-воспалительной реакции на пародонтопатогены, а также системном распространении этих патогенных микроорганизмов и их продуктов. Это может способствовать как развитию атеросклероза, так и разрывам бляшек у пациентов с болезнями пародонта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования роли заболеваний пародонта в качестве независимого фактора риска для АССЗ были рассмотрены авторитетными организациями, такими как Американская Сердечная Ассоциация (АНА) и Европейская Федерация Пародонтологии (ЕФР)/ Американская Академия Пародонтологии (ААР), а также другими авторами [9, 10, 16]. Авторы, проводившие исследования, пришли к выводу, что есть очевидные доказательства взаимосвязи этих двух заболеваний, но данное утверждение достоверно не для всех групп населения. Хотя имеющиеся

результаты исследований показывают тенденцию влияния пародонтальных вмешательств на системное воспаление и некоторые маркеры АССЗ и функции эндотелия, это не согласуется со всеми изученными нами исследованиями. Кроме того, переходное воспаление и нарушение функции эндотелия были замечены после обострения заболеваний пародонта. Поскольку в наших знаниях о взаимосвязи между заболеваниями пародонта и АССЗ имеются значительные пробелы, необходимы более фундаментальные, эпидемиологические, инвазивные исследования.

В связи с обеспокоенностью по данной проблеме в области здравоохранения, всем медицинским работникам необходимо знать, что заболевания пародонта являются фактором риска для развития АССЗ, и профилактика, диагностика, лечение заболеваний пародонта имеют первостепенное значение. Кроме того, пациентам с болезнями пародонта, имеющим другие факторы риска для развития АССЗ, например, гипертензия, ожирение, курение, дислипидемия, сахарный диабет или отягощенный семейный анамнез, которые не посещали своего врача в течение последних 12 месяцев, следует рекомендовать сделать это. Пациентов с изменчивыми факторами риска для заболеваний пародонта и АССЗ, связанными с особенностями образа жизни, следует консультировать в стоматологической практике по этим факторам в рамках всеохватывающего, пародонтологического плана лечения. Им должны быть даны рекомендации предпочтительно совместно с врачами других специальностей по примеру программ по борьбе с курением и ожирением. Лечение пациентов с болезнями пародонта, которые подвержены риску развития инфекционного эндокардита, перед предстоящими стоматологическими процедурами должно рассматриваться в соответствии с существующими рекомендациями [2]. Вышеуказанные меры и подходы, проводимые в сотрудничестве с представителями всех медицинских специальностей, способствуют поддержанию максимального стоматологического и общего здоровья пациента.

Заявления

Автор объявляет о своей полной объективности и независимости от фирм-производителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Miller W.D.** The human mouth as a focus of infection. *Dent Cosmos* 1891; 33: 689-713.
2. **Van der Bijl P. jr, Van der Bijl P.** Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis – an update for South African dental practitioners. *SADJ* -2014;69:116-119.
3. **Mattila K.J., Nieminen M.S., Valtonen V.V., Rasi V.P., Kesäniemi Y.A., Syrjälä S.L., Jungell P.S., Isoluoma M., Hietaniemi K., Jokinen M.J.** Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 298: 779-781.
4. **Mattila K.J.** Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1993;14(suppl K):51-53.
5. **Niedzielska I., Tomaz J., Szymon C., Świętochowska E.** The effect of chronic periodontitis on the development of atherosclerosis: Review of the literature. *Med Sci Monit*, 2008; 14(7): RA103-106.
6. **Dhadse P., Gattani D., Mishra R.** The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in the last two decades? *J. Indian Soc. Periodontol* 2010; 14: 148-154.
7. **Baehni P., Tonetti M.S.** Group 1 of the European Workshop on Periodontology. Conclusions and consensus statements on periodontal health, policy and education in Europe: A call for action-consensus view 1. Consensus report of the 1st European Workshop on Periodontal Education. *European Journal of Dental Education* 2010;14, Suppl 1:2-3.
8. **Eke P.I., Dye B.A., Wei L., Thornton-Evans G.O., Genco R.** CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck (University of North Carolina, Chapel Hill, USA), Gordon Douglass (Past President, American Academy of Periodontology), Roy Page (University of Washington). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research* 2012;91,914-920.
9. **Tonetti M.S., Van Dyke T.E.** Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013;84(4 Suppl.): S24-29.
10. **Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N., Osinbowale O., Trevisan M., Levison M.E., Taubert K.A., Newburger J.W., Gornik H.L., Gewitz M.H., Wilson W.R., Smith S.C. Jr., Baddour L.M.** Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:2520-2544.
11. **Houalet-Jeanne S., Pellen-Mussi P., Tricot-Doleux S., Apiou J., Bonneure-Mallet M.** Assessment of internalization and viability of *Porphyromonas gingivalis* in KB epithelial cells by confocal microscopy. *Infect Immun.* 2001; 69: 7146-7151.
12. National Institutes of Health: National Heart, Lung and Blood Institute. 2009 NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book. National Heart, Lung and Blood Institute. 2009. [online], http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/2009_ChartBook.pdf [CHECK]
13. **Charo I.F., Taub R.** Anti-inflammatory therapeutics for the treatment of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 365-376.
14. **Gasparyan A.Y.** Cardiovascular Risk and Inflammation: Pathophysiological Mechanisms, Drug Design, and Targets. *Current Pharmaceutical Design* 2012;18: 1447-1448.
15. **Fisher M.A., Borgnakke W.S., Taylor G.W.** Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;9: 519-526.
16. **Dietrich T., Sharma P., Walter C., Weston P., Beck J.** The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Periodontol*, 2013; 84(Suppl): S. 70-84.

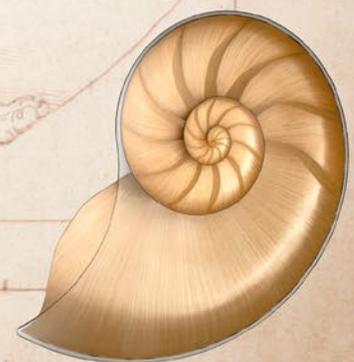
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ УСТАНОВКИ

(Словакия)

Ариа



Оптимальное сочетание
цены и качества



ООО «Метрика-Дент»
тел.: +7 (343) 271 02 07, +7 (982) 717 02 07, +7 (343) 389 20 35
e-mail: info@metricadent.ru, www.metricadent.ru