

Пародонтопатогенная микрофлора в атеросклеротической бляшке у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0007

© Михаил Михайлович Алишибая¹, Мария Вадимовна Витович², Елена Николаевна Николаева², Виктор Николаевич Царев²

¹ Институт коронарной и сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва

² НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Алишибая ММ, Витович МВ, Николаева ЕН, Царев ВН. Атеросклероз и дислипидемии.

Пародонтопатогенная микрофлора в атеросклеротической бляшке у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием. 2019; 4(37):64-68. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0007

Абстракт

В настоящее время имеется множество гипотез патогенеза и этиологии атеросклероза, но сводятся они к двум основным точкам зрения: липидная инфильтрация и «ответ на повреждение эндотелия, в котором происходит воспалительный процесс». За счет чего воспаление поддерживается – до сих пор не ясно. В настоящей статье описан клинический случай обнаружения пародонтопатогенных маркеров в атеросклеротической бляшке пациента с сердечно-сосудистым заболеванием. Предполагаем, что микробиом полости рта может оказывать влияние на хроническое воспаление и атеросклероз.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, герпесвирусы, пародонтопатогены.

A parodontopathogenic microflora in atherosclerotic plaque in patient with cardiovascular disease

Mikhail Mikhailovich Alshibaya¹, Maria Vadimovna Vitovich², Elena Nikolaevna Nikolaeva², Victor Nikolaevich Tsarev²

¹ A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Institute of coronal and vascular surgery, Moscow, Russia

² Federal State Educational Institution of Higher Education Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSMSU) n.a. A. I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Abstract

Currently, there are many hypotheses of the pathogenesis and etiology of atherosclerosis, but splits into two main points of view: lipid infiltration and “the response to endothelial damage in which the inflammatory process occurs”, however it is still not clear based on what inflammation is maintained. This article describes a clinical case of detection of periodontopathogenic markers in the atherosclerotic plaque of a patient with a cardiovascular disease. It is assumed that the microbiome of the oral cavity may result in chronic inflammation and atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, ischemic heart disease, periodontal pathogens, herpesviruses.

Введение

Атеросклероз – это патологическое состояние, при котором происходит накопление холестерина в стенках артерий, приводящее к снижению эластич-

ности стенки сосуда и последующему затруднению кровотока. Иммунное воспаление в стенке артерии рассматривают как ключевое патогенетическое событие атеросклероза. В развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), а также



сопряженных с ними заболеваний периферических сосудов, в числе прочих, играют важную роль факторы инфекционного порядка – вирусные агенты, некоторые резидентные бактерии, эндотоксины бактерий, колонизирующих слизистые оболочки в норме и при сопутствующей соматической патологии [1]. Незнание истинных причин возникновения привело к созданию учения о факторах риска. По мнению Д.С. Саркисова, «атеросклероз является непрерывно прогрессирующим процессом не потому, что атеросклеротические бляшки с некоторого момента увеличиваются уже сами по себе, а вследствие того, что непрерывно действует тот фактор(ы), который приводит к известным нарушениям гомеостаза в сфере обмена веществ вообще и липидов, в частности». Несмотря на пристальное внимание исследователей, детали патогенеза атеросклероза остаются не до конца изученными, а данные об этиологических факторах развития атеросклероза – неоднозначными и порой противоречивыми.

Существует мнение, что патогенные виды бактерий полости рта являются этиологическими факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2].

Нами проведено исследование генетических маркеров микробиоты в атеросклеротической бляшке стенки крупного сосуда и ротовой жидкости (или смешанной слюны – состоит из секрета слюнных желез и десневой жидкости, играющих важную роль в поддержании нормального состояния тканей пародонта) у мужчины, находившегося на хирургическом лечении в Институте коронарной и сосудистой хирургии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева.

Материал и методы исследования

Проведены инструментальные, клинко-лабораторное и стоматологическое обследования. Определение молекулярно-генетических маркеров микробиоты проводили в лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ МГМСУ. Фрагменты сосудов забирали во время проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ). После операции получали смывы ротовой жидкости. Пациент дал письменное информированное согласие на выполнение всех методов исследований.

Клинический случай

Пациенту 58 лет, с диагнозом до операции: ИБС, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения 3–4 ФК, нарушения ритма по типу пароксизмальной фибрилляции предсердий, вентрикулярной экстрасистолии, митрально-папиллярная дисфункция, НК 2А, артериальная гипертензия 3 степени, риск высокий; хроническая инфекция мочевой системы, хронический гастрит – проведено АКШ, связанное с атеросклеротическим поражением.

Показатели общего и биохимического анализа крови, относящиеся к факторам риска атеросклероза, были на уровне верхних границ нормальных значений, что можно объяснить влиянием медикаментозного лечения, получаемого пациентом по поводу основного заболевания.

Состояние гигиены полости рта (табл. 1), оцененное с помощью индекса зубного налета ОНI-S, соответствовало удовлетворительному уровню, но было в 1,3 раза выше референсных значений.

Таблица 1. Индексные стоматологические показатели

Индекс	Сокращенное название	Значение	Уровень интенсивности	Референсные значения (ХП без ИБС)
Гигиенического состояния полости рта	ОНИ-S	1,56 балла	удовлетворительный	$1,22 \pm 0,23$ (0,99–1,45)
Кровоточивости при зондировании	PBI	1,69 балла	в 9,4 раза выше РЗ	$0,18 \pm 0,04$ (0,14–0,22)
Болезней тканей пародонта	PDI	6,97 балла	в 13 раз выше РЗ	$0,53 \pm 0,05$ (0,48 – 0,58)
Глубина пародонтального кармана	ГПК	5,62 мм	средней степени	$3,30 \pm 0,26$ (3,04–3,56)
Сумма кариозных зубов	К	4		
Сумма пломбированных зубов	П	4		
Количество удаленных зубов	У	9		
Интенсивности кариеса постоянных зубов у одного индивидуума	КПУ(з)	17	Очень высокий	$20,03 \pm 4,04$ (15,99–24,07)

Примечание: РЗ – референсные значения; индекс КПУ отражает интенсивность поражения зубов кариесом. К – количество кариозных зубов, П – количество пломбированных зубов, У – количество удаленных или подлежащих удалению зубов.

Индекс кровоточивости десен PBI, характеризующий распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний тканей пародонта, был в 9 раз выше, а индекс болезни пародонта PDI, характеризующий состояние десны и пародонта, – в 13 раз выше референсных значений, описанных ранее [3, 4]. Интенсивность кариеса зубов была очень высокой, почти в 2 раза выше нормы [4, 5]. Глубина пяти пародонтальных карманов выше 5 мм. Диагноз – хронический генерализованный пародонтит средней степени.

С помощью ПЦР в ротовой жидкости выявлены ДНК одного из наиболее вирулентных видов пародонтопатогенных бактерий *Tannerella forsythia* и менее вирулентных *Parvimonas micra* (*Peptostreptococcus micros*), *Fusobacterium nucleatum / periodonticum* и *Campylobacter rectus*, а также *Epstein-Barr virus* (EBV). В материале из атеросклеротической бляшки были выявлены ДНК *T. forsythia*, *P. micra* и *F. nucleatum*, а также трех видов вирусов семейства *Herpesviridae* – HSV1, CMV и EBV (табл. 2).

Таблица 2. Виды микробов, ассоциированные с воспалительными заболеваниями тканей пародонта

N п/п	Вид микроба	Исследуемый материал	
		Ротовая жидкость	Атеросклеротическая бляшка
Пародонтопатогены I порядка			
1	<i>Tannerella forsythia</i>	+	+
2	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	–	–
3	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	–	–
Пародонтопатогены II порядка			
4	<i>Prevotella intermedia</i>	–	–
5	<i>Treponema denticola</i>	–	–
6	<i>Parvimonas micra</i> (<i>Peptostreptococcus micros</i>)	+	+
7	<i>Fusobacterium nucleatum/periodonticum</i>	+	+
8	<i>Campylobacter rectus</i>	+	–
9	<i>Eubacterium nodatum</i>	–	–
10	<i>Eikenella corrodens</i>	–	–
11	<i>Capnocytophaga</i> spp. (<i>S. gingivalis</i> , <i>C. ochracea</i> , <i>C. sputigena</i>)	–	–
12	<i>Prevotella</i> spp.	–	–
Вирусы семейства Herpesviridae			
13	<i>Herpes Simplex Virus 1</i> (HSV1)	–	+
14	<i>Cytomegalovirus</i> (CMV)	–	+
15	<i>Epstein-Barr virus</i> (EBV)	+	+

Обсуждение результатов

Атеросклероз является наиболее распространенной причиной сердечных приступов и инсульта. Чаще всего он развивается в результате диабета, генетических факторов риска, высокого артериального давления, диеты с высоким содержанием жиров, ожирения, высокого уровня холестерина в крови и курения. Однако значительное число пациентов, страдающих атеросклерозом, не имеют классических факторов риска. Предполагается, что текущие инфекции, такие как пародонтит, играют определенную роль в этих процессах [6, 7, 8].

Полученные нами данные соответствуют многим исследованиям, выявивших определенные ассоциации микробов полости рта и ССЗ.

Возможны следующие объяснения этих ассоциаций:

1) Роль местного воспаления в тканях пародонта в индукции системного воспаления.

В слюне пациентов со стабильной ИБС выявляют значительно более высокие уровни *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* и *T. forsythia* по сравнению с субъектами, у которых не обнаружены патологические изменения при коронарной ангиографии. Высокие уровни пародонтальных бактерий и их системное воздействие связаны с повышенным риском ИБС. Они могут быть непосредственно вовлечены в атерогенез или косвенно, путем увеличения циркулирующих цитокинов и воспалительных медиаторов [9, 10].

2) Бактериальная инвазия эндотелиальных клеток

После стоматологических процедур бактерии могут мигрировать из зубодесневых участков через кровоток в сосудистую стенку и оказывать повреждающий эффект на эндотелий с помощью факторов вирулентности (гингипаинов, протеиназ, фимбрий и/или липополисахаридов [11]. Способность пародонтопатогенов, особенно *T. forsythia*, индуцировать рекрутинг лейкоцитов может усиливать эти биологические процессы.

3) Влияние пародонтопатогенов на липидный профиль

Наличие некоторых видов бактерий в образцах атеросклеротических бляшек коррелирует с такими клиническими параметрами, как общий холестерин, аланинаминотрансферазы и фибриноген [12].

Бактериальная нагрузка в пародонте является независимым фактором снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови больных пародонтитом, а определение состава бактерий в полости рта может быть полезным подходом для прогнозирования риска дисрегуляции метаболизма ЛПВП.

4) Негативные последствия инфекции герпесвирусами

Факторы, ассоциированные с атеросклерозом, от молекулярно-биологических до моделей на животных, показали взаимосвязь между атеросклерозом и герпесвирусами (ГВ). Развитие атеросклероза тесно связано с воспалительными реакциями и иммунным ответом, повреждением эндотелия, осаждением липидов, нарушением метаболизма гладкомышечных клеток сосудов и коагуляционным тромбозом. Атеросклероз сосудов, индуцированный ГВ, начинается с воспалительного ответа, особенно у пациентов с иммунодефицитом. Например, *CMV* может влиять на неспецифический иммунитет и адаптивный иммунный контроль у здоровых хозяев, но этот вирус способен длительно персистировать, действуя на организм хозяина в любое время. В случаях слабого иммунитета активация *CMV* вызывает серию воспалительных реакций [13].

Наличие у обследованного пациента ДНК *EBV* в области зубодесневой борозды и трех типов вирусов в атеросклеротической бляшке указывает на реактивацию герпесвирусной инфекции. Это может ухудшить состояние организма пациента, обусловленное как воспалительными заболеваниями полости рта, так и атеросклерозом. Следует отметить, что микстинфекция ГВ редко встречается при обоих типах заболеваний.

5) Влияние медикаментозного лечения на исход заболеваний атеросклеротического генеза

Инфекционно-воспалительная гипотеза атеросклероза выдвинута еще в 19 столетии и получила много подтверждений. Многие специалисты полагали, что применение антибиотиков могло оказать положительное влияние на регрессию атеросклероза. Поскольку лечение антибиотиками не привело к улучшению клинических показателей, это могло спровоцировать ошибочный скептицизм относительно бактерий, участвующих в патогенезе атеросклероза.

Тем не менее терапия пародонтита снижает уровни фибриногена, лейкоцитов, С-реактивного белка и других провоспалительных биомаркеров у пациентов с ИБС [14].

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что персонифицированная программа поддержания здоровья полости рта с применением гигиенических, антибактериальных и противовирусных средств, разработанная стоматологами совместно с кардиологами и терапевтами, может оказать положительное влияние на стабильность и степень тяжести ИБС.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Papanou PN. Connection of parodontitis and atherosclerosis of the vessels: urgent given and significance for the specialists and society. *LechaschiiVrach Journal*. 2013;7:44–8. Russian (Папанов ПН. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества. *Лечащий врач*. 2013;7:44–48).
2. Tsarev VN, Nosik AS, Gorelova LA, Ippolitov EV. Microbiocenosis and the study of biofilms. Moscow. MSMSU. 2014:70. Russian (Царев ВН, Носик АС, Горелова ЛА, Ипполитов ЕВ. Микробиоценоз и учение о биопленках. Москва. МГМСУ. 2014:70).
3. Kuzmina EM. Dental morbidity of the population of Russia. *Medicine*. 2009;236. Russian (Кузьмина ЭМ. Стоматологическая заболеваемость населения России. *Медицина*. 2009:236).
4. Pimenova MP, Arutyunov SD. Peculiarities of chronic inflammatory periodontal disease patients acute myocardial infarction. *Russian Dental Journal*. 2014;3:42–6. Russian (Пименова МП, Арутюнов СД. Особенности течения хронических заболеваний тканей пародонта у больных острым инфарктом миокарда. *Российский стоматологический журнал*. 2014;3:42–46).
5. Hyvärinen K, Mäntylä P, Bublin K, Paju S, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. A common periodontal pathogen has an adverse association with both acute and stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):478–84.
6. Bockeria LA, Muratov RM, Shamsiev GA, Tsarev VN, Sarkisyan MA, Lukina GI, Nikolaeva EN. Development of molecular genetic methods for the diagnosis and antibacterial prophylaxis of odontogenic infective endocarditis. *DentalForum*. 2011;1(37):6–9. Russian (Бокерия ЛА, Муратов РМ, Шамсиев ГА, Царев ВН, Саркисян МА, Лукина ГИ, Николаева ЕН. Разработка молекулярно-генетических методов диагностики и антибактериальной профилактики инфекционного эндокардита одонтогенной природы. *Dental Forum* 2011;1(37):6–9).
7. Tsarev VN, Nikolaeva EN, Sarkisyan MA. Detection of periodontopathogenic bacterial markers in patients with infective endocarditis. *Russian Dental Journal*. 2009;2:32–4. Russian (Царев ВН, Николаева ЕН, Саркисян МА. Выявление маркеров пародонтопатогенных бактерий у пациентов с инфекционным эндокардитом. *Российский стоматологический журнал*. 2009;2:32–34).
8. Bartova J, Sommerova P, Lyu-Ya-MiY, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, Janatova T, Podzimek S. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2014;2014:636893. DOI: 10.1155/2014/636893
9. Chukkapalli SS, Rivera MF, Velsko IM, Lee JY, Chen H, Zheng D, Bhattacharyya I, Lucas AR, Kesavalu L. Invasion of oral and aortic tissues by oral spirochete *Treponemadenticola* in ApoE(-/-) mice causally links periodontal disease and atherosclerosis. *ASM Journals*. 2014;82(5):1959–67.
10. Velsko IM, Chukkapalli SS, Rivera MF, Lee JY, Chen H, Zheng D, Bhattacharyya I, Gangula PR, Lucas AR, Kesavalu L. Active invasion of oral and aortic tissues by *Porphyromonas gingivalis* in mice causally links periodontitis and atherosclerosis. *PLoS One*. 2014;9(5):e97811.
11. Kozarov E. Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. *Future Cardiology*. 2012;8(1):123–38.
12. Zigansbina EE, Sharifullina DM, Lozhkin AP, Khayrullin RN, Ignatyev IM, Ziganshin AM. Bacterial Communities Associated with Atherosclerotic Plaques from Russian Individuals with Atherosclerosis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164836.
13. Du Y, Zhang G, Liu Z. Human cytomegalovirus infection and coronary heart disease: a systematic review. *Virology Journal*. 2018;15(1):31.
14. Saffi MA, Furtado MV, Montenegro MM, Ribeiro IW, Kampits C, Rabelo-Silva ER, Polanczyk CA, Rosing CK, Haas AN. The effect of periodontal therapy on C-reactive protein, endothelial function, lipids and proinflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:283.