

Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев
Украинская медицинская стоматологическая академия,
Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических
основ развития патологии и фармакогенетики, Полтава

Микрофлора ротовой полости как фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы

В обзоре обобщены современные данные о роли пародонтопатогенной микрофлоры в инициации и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Пародонтопатогенная микрофлора является ключевым источником локального и системного хронического воспаления, а также выступает в качестве независимого фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС). Изучение наличия различных видов пародонтопатогенной микрофлоры в кровеносных сосудах при ИБС позволило прийти к выводу, что уровень выявления их ДНК достигает 100% в образцах тканей атеросклеротических бляшек коронарных артерий. Рассмотрены основные механизмы, инициированные воздействием постоянно персистирующей оральной микробиоты на пути развития атеросклероза: прямой — проникновение бактерий с кровотоком в клетки эндотелия сосудов; и/или опосредованный — стимулирование бактерий к продукции медиаторов с атерогенным и провоспалительным системными эффектами. Оба пути вызывают развитие основных проявлений атеросклероза, таких как эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, агрегация тромбоцитов и формирование атероматозных бляшек. Обсуждаются современные подходы к профилактике и лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы с учетом механизмов воздействия бактериальной инфекции на развитие атеросклероза.

Ключевые слова: пародонтопатогенная микрофлора, заболевания зубочелюстной системы, сердечно-сосудистые заболевания, гигиена, антибактериальная терапия.

Современные исследования убедительно свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между состоянием микрофлоры ротовой полости и риском развития патологий с системным воспалительным компонентом, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (Атапо А., Пана Н., 2012), сахарный диабет (СД) (Preshaw P.M. et al., 2012), ожирение (Pischoop N. et al., 2007) и метаболический синдром (МС) (Marchetti E. et al., 2012). В систематическом обзоре L.L. Humphrey и соавторов (2008) показано, что заболевания периодонта являются источником хронического воспаления и выступают в качестве независимого фактора риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС). По этой причине во многих странах мира ведутся постоянные поиски общих этиологических и патогенетических факторов развития этих нарушений, что позволит повысить эффективность диагностических и терапевтических стратегий.

В последние годы сложилось представление о том, что бактериальный состав микрофлоры является одним из ведущих пусковых факторов развития и прогрессирования воспалительных заболеваний зубочелюстной системы. Эволюционно формирование постоянной микрофлоры полости рта человека происходило в процессе взаимной адаптации организма и микробов. Взаимосвязанные приспособительные изменения привели к биологическому равновесию, которое является динамическим (Дмитриева Л.А., Крайнова А.Г., 2004). Возможности поддержания

организмом биологического равновесия постоянно нарушаются различными факторами, что приводит к нарастанию количества патогенной микрофлоры.

Микробиологические исследования показали, что воспалительные заболевания полости рта обусловлены воздействием преимущественно смешанных бактериальных и дрожжевых инфекций с более выраженной анаэробной составляющей. В ротовой полости идентифицировано >700 различных видов бактерий (Kazor C.E. et al., 2003), в биопленках и мягком зубном налете, которые формируются на поверхности зубов и в зоне пародонтального кармана, — >400 видов бактерий (Paster B.J. et al., 2001). При развитии патологического воспалительного процесса количество различных видов пародонтопатогенных бактерий значительно возрастает; так, при апикальном периодонтите выявляют ≈200 видов, а при маргинальном периодонтите — >500.

В различных сайтах интактных тканей ротовой полости выявляют представителей ≥8 бактериальных таксономических отделов (таблица) (Parahitiyawa N.B. et al., 2009). В ротовой полости отдел Firmicutes представлен наиболее многочисленно бактериями рода *Streptococcus* (40–65%) и менее — бактериями родов *Abiotrophia*, *Dialister*, *Selenomonas* и *Solobacterium* (Aas J.A. et al., 2005). Менее обильно представлены отделы *Leptotrichia* и *Fusobacteria*, еще менее — отделы *Actinobacteria*, *Synergistes* и *Bacteroidetes*. Остаются неоднозначными данные по диссеминации

в ротовой полости бактерий таких отделов, как *Spirochaetes*, и недавно описанных отделов *Obsidian Pool* и *TM7*, что, безусловно, требует дальнейших исследований (Paster B.J. et al., 2001).

К числу наиболее часто выявляемых в ротовой полости пародонтопатогенов относят 3 микроаэрофильных (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*) и 7 анаэробных видов (*Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium*, *Spirochetes*) (Feng Z., Weiberg A., 2000).

Говоря о состоянии микрофлоры ротовой полости, нельзя не упомянуть о концепции, предложенной S.S. Socransky и соавторами (Socransky S.S., Haffajee A.D., 1992; Socransky S.S. et al., 1994). Согласно многочисленным работам, положенным в основу данной концепции, переход от здорового состояния к развитию клинических проявлений зубочелюстных заболеваний сопровождается последовательным изменением микрофлоры: от факультативных и ферментативных грампозитивных видов бактерий до анаэробных и протеолитических грамотрицательных. Авторы разделили бактерии на 5 различных цветовых кластеров в зависимости от степени выраженности влияния на развитие заболеваний: «зеленый», «желтый», «пурпурный», «красный» и «оранжевый». Так, наличие бактерий «зеленого» (к которому относят различные виды *Capnocytophaga* — *C. ochracea*, *C. gingivalis*, *C. sputigena*; *Campylobacter concisus*, *Eu-*

ности зубов и в пародонтальных карманах, вырабатывают ряд токсических веществ: липополисахаридный (ЛПС)-эндотоксин, аммоний, сульфид водорода, индол или карбоксильную кислоту, а также бутират и пропионат, гидролитические и протеолитические ферменты. Важным фактором вирулентности грамотрицательных бактерий является ЛПС-эндотоксин, находящийся на внешней мембране бактерий. Наибольшее количество эндотоксина локализовано в свободном сублингинальном налете и на поверхностях корневого цемента. Влияние ЛПС-ряда бактерий связывают как с нарушением микроциркуляции, так и со снижением синтеза коллагена соединительной ткани десны.

Бактерии, внедряющиеся в ткани, запускают каскад иммунологических процессов, поражая клетки, выделяя токсины и продукты метаболизма. Инвазия бактерий в глубокие слои тканей приводит к активации реакций врожденного иммунитета через стимуляцию образраспознающих рецепторов — Toll-подобных рецепторов (TLR)-2,-4, которые способны выявлять и связывать структурные компоненты (ЛПС, пептидогликаны, липопротеины) родственных групп микроорганизмов (Теблоева Л.М. и др., 2012). Бактериальный ЛПС обычно распознается TLR-4, но у *P. gingivalis* из-за структурной конформации распознавание происходит через TLR-2. Активация TLR эпителиальных клеток, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов в тканях ротовой полости приводит к повышению синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли (ФНО)- α), что вызывает воспаление и инфильтрацию иммунных клеток (Островська Л.И. та співавт., 2003). Так, активированные эпителиальные клетки зубодесневой борозды запускают ряд реакций: синтез провоспалительного цитокина (ИЛ-8), хемоаттрактанта нейтрофилов; продукцию матриксных металлопротеиназ, которые непосредственно разрушают ткани пародонта и стимулируют эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, что приводит к повышенной адгезии моноцитов. Инфильтрующие клетки, например Т-клетки памяти, также вырабатывают цитокины и усиливают воспалительную реакцию, результатом которой становится разрушение соединительной ткани. Следовательно, колонизация бактериальной микрофлоры в сублингинальных сайтах ротовой полости в высшей степени способствует нарушению защитных иммунных механизмов, поражению и деструкции тканей, а также активации и пролонгированию иммунодеструктивных процессов.

Анализируя современные данные можно прийти к выводу, что при изменениях в составе микрофлоры ротовой полости наблюдаются разнообразные сдвиги в состоянии общей реактивности организма. Последние проявляются комплексом явлений, выражающихся в снижении уровня общей иммунологической реактивности организма, в повышении степени клеточного и гуморального зве-

нев иммунитета, в угнетении функционального состояния системы соединительной ткани. Происходящие изменения вызывают сдвиги и в других органах и тканях целостного организма, которые становятся в той или иной степени подверженными данным изменениям. Другими словами, в организме существует своеобразный «замкнутый патологический круг» между состоянием органов ротовой полости и изменениями в различных органах и системах организма. Данные факты позволяют по-новому рассматривать этиологическую роль пародонтопатогенной микрофлоры в развитии системных воспалительных заболеваний. Поэтому весьма актуальным в плане изучения проблемы зубочелюстных заболеваний является установление взаимосвязи между состоянием микрофлоры полости рта и развитием системных воспалительных заболеваний.

Влияние микрофлоры полости рта на развитие ССЗ

В развитии ССЗ, таких как ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, артериальная гипертензия (АГ), заболевания периферических артерий и инсульт, ключевую роль играет целый комплекс многочисленных факторов, среди которых одним из ведущих является хроническая инфекция и воспаление (Кайдашев И.П., 2012). Поскольку при различных воспалительных заболеваниях в ротовой полости выявляют в избыточном количестве пародонтопатогенную микрофлору, правомерно предположить, что при заболеваниях зубочелюстной системы, патогенетические механизмы которых содержат выраженные иммунологические компоненты, в свою очередь, наблюдаются изменения в органах или тканях сердечно-сосудистой системы.

Исследования показали исключительно высокую частоту периодонтита умеренного или тяжелого течения, доходящую до 91% общего числа обследованных лиц, при АГ (Geerts S.O. et al., 2004). Имеются сообщения о высокой частоте изменений в околозубных тканях (25–90%), а также влияния различных стадий хронического периодонтита на последующее повышение развития ССЗ (Beck J. et al., 1996). Данные метаанализа выявили зависимость между заболеваниями пародонта и дальнейшим повышением риска развития ИБС у лиц в возрасте старше 65 лет (Janket S.J. et al., 2003).

Среди работ, посвященных изучению состояния различных органов и тканей сердечно-сосудистой системы при развитии воспалительных заболеваний зубочелюстной системы, больше всего исследований, посвященных изменениям при атеросклерозе. Это обусловлено наличием общих факторов риска как для атерогенеза, так и для периодонтита: курение, употребление алкоголя, СД и ожирение. Вместе с тем атеросклероз является наиболее частой причиной поражения коронарных артерий. В остальных случаях

причиной закупорки или стеноза артерий является тромбоз коронарных артерий, сужение их устья при заболеваниях аорты, артериит, сужение артерий вследствие их кальцификации и т.д. Имеются указания, что среди 9 новых основных факторов риска коронарных событий при ИБС присутствуют заболевания пародонта, что требует дальнейшего формирования доказательной базы (Helfand M. et al., 2009).

Согласно современным данным, постоянно персистирующая оральная микробиота может вызывать развитие атеросклероза двумя путями: прямым — бактерии через кровоток проникают в эндотелий сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию, воспаление и атеросклероз (Haraszthy V.I. et al., 2000), и/или опосредованным — через стимулирование продукции медиаторов с атерогенным и провоспалительным системными эффектами (Loos B.G. et al., 2000).

Безусловный интерес представляют данные, подтверждающие наличие бактериальной микрофлоры полости рта в крови и атероматозных бляшках кровеносных сосудов. Исследуя ДНК пародонтопатогенной флоры в образцах бляшек сонной артерии пациентов с атеромой сонной артерии определено *T. forsythensis* в 79% образцов, *F. nucleatum* — у 63% образцов, *P. intermedia* — в 53% образцов, *P. gingivalis* — у 37% образцов и *A. actinomycetemcomitans* — у 5% образцов (Cairo F. et al., 2004). Большое количество пародонтопатогенной микрофлоры (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *T. denticola*) выявлено в образцах аневризмы аорты и сердечного клапана (Nakano K. et al., 2009). Бактерии ротовой полости довольно часто определяют вдоль разветвлений артерий, где зачастую выявляются атеросклеротические повреждения. Так, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* и *T. forsythia* в большинстве случаев определяют в коронарных артериях, но не во внутренних грудных артериях (Pucar A. et al., 2007). Эти данные согласуются с результатами P.J. Ford и соавторов (2005), которые в образцах сонной артерии после эндартерэктомии методом ПЦР в реальном времени выявляли наличие *P. gingivalis* в 100% случаев, *F. nucleatum* — в 84%, *T. forsythia* — в 48%, *Chlamydia pneumoniae* — в 30%, *Helicobacter pylori* и *Haemophilus influenzae* — в 4% образцов артерий каждой инфекции соответственно. Более того, одновременно выявляется два или более видов пародонтопатогенных бактерий среди 64% образцов атеросклеротических бляшек сонной артерии пациентов с ИБС на фоне заболеваний пародонта (Gaetti-Jardim E. Jr. et al., 2009). В проведенных нами исследованиях выявлено, что ДНК пародонтопатогенной микрофлоры определяется в 83,9% образцов тканей атеросклеротических бляшек коронарных артерий пациентов с ИБС. Наиболее часто в атеросклеротических бляшках обнаруживаются *P. gingivalis* (64,5%), *T. denticola* (41,9%),

A. actinomycetemcomitans (32,3%), реже *B. forsythus* (12,9%) и *P. intermedia* (6,5%). Следует отметить, что в тканях атеросклеротической бляшки одного индивидуума выявлено одновременно наличие двух микроорганизмов в 51,6% случаев, трех — в 22,6% случаев. Наиболее часто отмечали микробные ассоциации между *P. gingivalis*, *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans* (Skochko O.V. et al., 2011; 2012). У пациентов с болезнью Бергера (облитерирующий тромбангиит), которая характеризуется воспалительными изменениями в мелких и средних сосудах конечностей, выявлено не только высокие титры IgG против *T. denticola*, *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* в крови, но и ДНК этих бактерий в тканях закупоренных артерий (Nakano K. et al., 2009). Следовательно, вышеперечисленные данные ясно доказывают непосредственное наличие пародонтопатогенов в атеросклеротических бляшках кровеносных сосудов и крови. Однако остается до конца не выясненным, является ли наличие пародонтопатогенной микрофлоры при атеросклеротических повреждениях фактором, непосредственно инициирующим развитие атеросклероза, либо фактором, оказывающим опосредованное действие, усугубляющим патогенез заболевания.

Недавние исследования указывают на прямое воздействие бактерий на эндотелиальные клетки кровеносных сосудов. Установлено, что инвазивавшиеся бактерии *P. gingivalis* проявляют способность индуцировать их поглощение макрофагами и стимулировать образование пенных клеток в присутствии липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) *in vitro* (Giacoia M.V. et al., 2004). Более того, некоторые виды бактерий *P. gingivalis*, *P. intermedia* (Dorn B.R. et al., 1999) и *S. mutans* (Abraham J. et al., 2009) могут проникать и персистировать внутри эндотелиальных клеток аорты *in vitro*. При этом, как показали исследования, *P. gingivalis* проявляет способность к внутриклеточному реплицированию внутри аутофагосомы. Свойство *P. gingivalis*, также как и других пародонтопатогенных бактерий, к внутриклеточному персистированию может инициировать развитие вторичной хронической инфекции, что, в свою очередь, ведет к дальнейшему усугублению атеросклероза.

Инфицирование эндотелиальных клеток бактериями может вызывать развитие эндотелиальной дисфункции, одного из основных проявлений атеросклероза. Проявления эндотелиальной дисфункции характеризуются повышением прокоагулянтных свойств, адгезии мононуклеарных клеток, повышением экспрессии клеточных молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и моноцитарный хемотаксический протеин-1). Как показали исследования, *P. gingivalis* может как индуцировать все вышеперечисленные изменения, так и стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, что ведет к повреждению и ухудшению вазомоторной активности эндотелиальных клеток (Roth G.A. et al., 2007a). Проявление

провоспалительных и проатерогенных свойств *P. gingivalis* связывают со способностью бактерий к инвазии. Данные свойства подтверждены на мутантной форме *P. gingivalis* — DPG3, характеризующейся отсутствием фимбрий или ворсинок общего типа (обеспечивают у грамотригативных бактерий трофику, водно-солевой обмен и прикрепление к клеткам человека), которая оказалась неспособной индуцировать данные эффекты в эндотелиальных клетках (Roth G.A. et al., 2007b). Бактериальная инвазия в клетки организма-хозяина может приводить к апоптозу, так *P. gingivalis* в высокой концентрации, в отличие от DPG3, может индуцировать апоптотическую гибель эндотелиальных клеток (Roth G.A. et al., 2007a). Апоптоз, индуцированный лейкотоксином *A. actinomycetemcomitans*, вызывает активацию эндогенных нуклеаз, что ведет к повышению перестроек в хромосомной ДНК клеток и позволяет уклониться от реагирования иммунной системы человека (Mangan D.F. et al., 1991). Следовательно, проникновение бактерий в эндотелиальные клетки может приводить к уменьшению выраженности противовоспалительных и антиатерогенных свойств этих клеток, способствуя дальнейшему развитию эндотелиальной дисфункции.

Важным аспектом влияния пародонтопатогенных бактерий на кровеносные сосуды является их способность реагировать и взаимодействовать с тромбоцитами крови, которые участвуют в поддержании гомеостаза и иммунного ответа. Активация бактериями тромбоцитов может вызывать формирование локальных тромбов, истощение тромбоцитов, стимулировать секрецию клетками провоспалительных цитокинов и медиаторов, что значительно усугубляет атеросклероз. В исследованиях установлено, что многие виды *Streptococci*, особенно *S. viridans*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. mutans* и *S. mitis*, могут индуцировать адгезию и агрегацию тромбоцитов *in vitro* (Kerrigan S.W., Cox D., 2010), что может приводить к дальнейшему формированию тромбоемболий сосудов. Данный процесс является мультифакторальным и проходит при участии многих поверхностных клеточных белков, которые распознают большинство бактериальных антигенов и индуцируют развитие иммунного ответа. Детерминантами вирулентности у бактерий являются структуры, обеспечивающие их успешное прилипание к эндотелию сосудов, пенетрацию, рост, подавление защиты хозяина, а также повреждение тканей. Так, бактериальные антигены могут быть представлены как растворимыми продуктами клетки (например токсины), так и структурными антигенами, которые являются частью бактериальной клетки (например ЛПС). В процессе агрегации тромбоцитов участвуют поверхностные бактериальные антигены, такие как белок, ассоциированный с агрегацией тромбоцитов (platelet aggregation associated protein (ПААП)) бактерий у *S. sanguinis*, обогащенные серином гликопротеины (serine rich glycoproteins),

а именно SrpA и GspB/Hsa у *S. sanguinis* и *S. gordonii*, соответственно, поверхностные белки, такие как SspA и SspB у *S. gordonii*, а также гликозилтрансферазы у *Streptococcus mutans*.

В развитии и прогрессировании атеросклероза важную роль играют процессы системного воспаления. Эпидемиологические исследования показали, что риск развития ССЗ напрямую зависит от повышения уровня цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), белков острой фазы (С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена) и ЛПНП (Ridker P.M. et al., 2002). Установлено, что у пациентов с пародонтизом также наблюдается в крови высокий уровень белков острой фазы воспаления (СРБ и гаптоглобин) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α) (Chun Y.H. et al., 2005; Loos B.G., 2005). Вместе с тем, сообщаются данные о способности эндотелиальных клеток при индукции воспалительных процессов запускать локальный синтез СРБ в ротовой полости, что также может способствовать поддержанию высокой воспалительной реактивности (Lu Q., Jin L., 2010).

Важной является зависимость развития атеросклероза от способности пародонтопатогенной микрофлоры продуцировать различные эндотоксины, которые, попадая в системный кровоток, стимулируют выработку провоспалительных факторов (ФНО-α, ИЛ-1β, простагландин-2). Данное положение подтверждается в исследованиях, где показано, что продуцируемый *P. gingivalis* ЛПС стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, способствуя активации фагоцитов и формированию пенных клеток (Nakajima T. et al., 2010). Вместе с тем известны данные, свидетельствующие о способности *P. gingivalis* связывать ЛПНП через специфические протеины, формируя агрегат, который вызывает образование пенных клеток. Более того, СРБ также способствует развитию атеросклероза как путем повышения экспрессии молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках артерий, индукции поступления моноцитов в артериальную стенку, так и стимуляции поглощения макрофагами ЛПНП и формирования пенных клеток (Ridker P.M. et al., 2002). Показано, что у пациентов с пародонтизом отмечается тесная взаимосвязь между высоким уровнем в крови ФНО-α и фибриногена и повышением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, которые являются маркерами атеросклероза сонной артерии (Skoog T. et al., 2002). Сообщаются данные о выявлении у пациентов с пародонтизом высокого уровня провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления (ИЛ-6, СРБ, гаптоглобин и лейкоцитоз), дислипидемии, эндотелиальной дисфункции брахиальной артерии (Amar S. et al., 2003). Эти, пока еще, многочисленные данные свидетельствуют об участии пародонтопатогенных бактерий в инициации системного воспаления, которое может быть одним из факторов дальнейшего развития и прогрессии атеросклероза.

В настоящее время продолжается активный поиск эффективных профилактических и терапевтических средств и методов, направленных на предотвращение и устранение персистирования пародонтопатогенной микрофлоры в ротовой полости как одного из важных этиопатогенетических факторов развития и прогрессирования ССЗ. Необходимо отметить недостаточное количество эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований в данном направлении.

В профилактике зубочелюстных заболеваний немаловажную роль играет рациональная индивидуальная и профессиональная гигиена ротовой полости. Безусловно, что эффективное поддержание личной гигиены способствует не только сохранению достаточной функциональности органов ротовой полости, но, что и еще более важно, снижению риска развития локальной и системной инфекции. Хотя сегодня убедительно доказана эффективность регулярной контролируемой двухразовой ежедневной чистки зубов с целью предотвращения появления пародонтопатогенной микрофлоры и зубного налета, но для большинства людей даже поддержание этого уровня гигиены является трудновыполнимым по ряду причин (Bratthall D. et al., 1996). В исследовании показано, что использование зубной нити (флоса) в качестве средства ежедневной личной гигиены ротовой полости способствует полному устранению бактериемии у пациентов. Однако у $\approx 86\%$ этих же пациентов после отмены использования зубной нити бактериемии выявлялись уже в 1–4-й день. Неудовлетворительное состояние микрофлоры полости рта часто связывают не только с нерегулярностью ухода, но и с неумением правильно чистить зубы. В проведенных в Великобритании исследованиях выявлено, что 74% взрослого населения чистят зубы дважды в течение дня, к тому же у 72% 25–34-летних людей выявляют видимый зубной налет на 30% зубов, а у ≥ 65 -летних — на 44% зубов (Morris A.J. et al., 2001).

Важное место среди исследований принадлежит эпидемиологическим работам, раскрывающим взаимосвязь между поддержанием необходимой гигиены ротовой полости и риском развития ССЗ. В немногочисленных работах последнего времени до сих пор нет однозначной, четкой позиции по этому вопросу, поскольку данные разделяются на две категории: одни подтверждают позитивное воздействие гигиены на предотвращение развития ССЗ, а другие — отрицают.

Наиболее широкомасштабным эпидемиологическим исследованием, подтверждающим взаимосвязь между неудовлетворительной гигиеной полости рта и развитием ССЗ, является национальное популяционное исследование, включающее 11 869 мужчин и женщин жителей Шотландии (de Oliveira S. et al., 2010). Авторы показали, что среди обследованных у 555 на протяжении 8 лет определяли различные ССЗ, из них у 170 — со смертельным исходом. У 74% данных пациентов диагностировано ИБС. У участни-

ков исследования, сообщивших о неудовлетворительной гигиене полости рта (никогда/либо редко чистили зубы (<2 раз в день)) на 70% повышался риск развития ССЗ, в сравнении с участниками, имевшими высокий уровень гигиены (≥ 2 раза). Отмечено, что группа с неудовлетворительным уровнем гигиены в основном была представлена людьми пожилого возраста, преимущественно мужчинами, с низким социальным уровнем, с рядом сопутствующих факторов риска: курение, гиподинамия, АГ, СД и ожирение. В группе обследованных людей с низким уровнем гигиены полости рта выявлены высокие показатели СРБ и фибриногена в крови. Следовательно, неудовлетворительная гигиена полости рта ассоциирована с повышением риска развития ССЗ и уровня системного воспаления.

В ранее представленном в США проспективном когортном исследовании, включавшем анализ данных за 1971–1987 гг. среди 9760 пациентов с периодонтитом, у 25% определили высокий риск развития ИБС (Petersen P.E., Yamamoto T., 2005). Более того, недостаточная гигиена полости рта у людей молодого и пожилого возраста с периодонтитом была одной из основных причин повышения риска развития ИБС, смертности и снижения качества жизни. Так, у мужчин в возрасте <50 лет с периодонтитом с максимальным гигиеническим индексом риск развития ИБС повышался в 1,12 раза, а риск смерти — в 3,4 раза, чем у таких людей с минимальным гигиеническим индексом. Относительно существования взаимосвязи между заболеваниями периодонта и риском развития ССЗ авторы пришли к выводу, что хотя данная зависимость слабая и не является закономерной, но только не для людей молодого возраста. Вместе с тем периодонтит и неудовлетворительная гигиена ротовой полости являются более значимыми индикаторами риска развития общей смертности, нежели развития ИБС.

В работе Д.Ю. Крючкова, И.Г. Романенко (2012) установлено, что у больных с генерализованным пародонтитом на фоне МС, в отличие от здоровых людей, отмечаются достоверно более высокие уровни гигиенического, пародонтального индексов и индекса кровоточивости, более глубокие поражения альвеолярных отростков, а также более высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в ротовой жидкости, что может свидетельствовать о взаимосвязи между неудовлетворительной гигиеной ротовой полости и выраженными патологическими изменениями воспалительного характера, ранними признаками деструктивных изменений в пародонте при МС.

В недавнем эпидемиологическом исследовании немецкие ученые оценивали взаимосвязь между уровнем гигиены ротовой полости и развитием острого коронарного синдрома. В работе выявлено, что уровень гигиенических навыков, показателей гигиенических индексов и активность формирования зубного налета как у здоровых людей, так и у пациентов с воспалительными зубочелюстными заболеваниями

ми не оказывают достоверного влияния на развитие острого коронарного синдрома (Ziebolz D. et al., 2012).

Среди различных терапевтических тактик, направленных на борьбу с пародонтопатогенной микрофлорой, особое место отводится антибактериальной терапии. Современные исследования сообщают, что позитивный эффект данной терапии обусловлен преимущественно воздействием либо на маркеры системного воспаления, либо на некоторые маркеры субклинических признаков воспаления, что дает основания предполагать эффективность в предотвращении развития и атеросклероза.

Сегодня рассматриваются гипотезы о том, что короткий курс системного или локального применения антибиотикотерапии в сочетании с механической чисткой зубов может улучшить течение не только стоматологической патологии, но и атеросклероза. Так, антибиотикотерапия доксициклином в субоптимальных дозах (20 мг 2 раза в сутки) оказывает положительное влияние на предотвращение костной деструкции путем подавления активности матричных металлопротеиназ (Golub L. et al., 1997).

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в 2003–2004 гг. с участием 1079 пациентов с периодонтитом, оценивали влияние локального (периодонтального) и/или системного (антибиотикотерапия) лечения больных на состояние функции эндотелия и маркеров воспаления. Показано, что у больных местное введение антибиотика миноциклина в пародонтальные карманы и дополнительное проведение профессионального очищения от биопленки на поверхности зубов вызывает улучшение состояния тканей пародонта, снижение растяжения сосудов и повышение их пропускной способности, снижение уровня растворимого Е-селектина, но без изменения уровня СРБ в крови в течение 6 мес, в отличие от пациентов, получающих только профессиональную чистку зубов (Tonetti M.S. et al., 2007). Авторы также установили, что короткий курс интенсивной антибиотикотерапии (<2 мес) больных с периодонтитом вызывает развитие острого системного воспаления и появление эндотелиальной дисфункции, тогда как длительный курс (6 мес) выравнивает клиническую картину и улучшает состояние эндотелия у больных с периодонтитом.

В двух небольших рандомизированных исследованиях изучали влияние локальной и системной терапии пациентов с периодонтитом на состояние маркеров системного воспаления (Ide M. et al., 2003; Yamazaki K. et al., 2005). Дизайн исследований включал оценку маркеров воспаления в динамике на фоне приема короткого курса антибиотиков и периодонтальной терапии с хирургическим вмешательством или без него. Показано, что прием антибиотиков и периодонтальная терапия в течение 3 мес не вызывали достоверных изменений уровней маркеров системного воспаления СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α в крови пациентов с периодонтитом. Напротив, в другом ран-

