



## Некоторые Аспекты Сопряженного Течения Хронической Заболеваний Пародонта И Сердечно-Сосудистой Патологии

1. Ражабова Дилафруз Бозоровна

Received 20<sup>th</sup> Apr 2021,  
Accepted 30<sup>th</sup> May 2021,  
Online 28<sup>th</sup> June 2021

<sup>1</sup> Бухарский Государственный  
Медицинский институт

**Резюме:** Проблема взаимосвязи хронического генерализованного пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний достаточно сложная изучено недостаточно. В связи с вышеизложенным, целью данного исследования было оценка роли дефензинов, нейтрофильной эластазы, эндотоксина и липополисахарид-связывающего белка в патогенезе ХЗП ассоциированной АС. Обследованы пациенты сердечно-сосудистой патологией (64), из них, у 31 пациентов выявлено хроническое заболевание пародонта (гингивит) на основе микробиологических исследований, у 33 не выявлено хроническая патология пародонта, а также 14 пациенты без соматической и стоматологической патологии (группа здоровых лиц). Использованы иммуноферментные и иммунологические исследования. Полученные данные дают основание для использования дефензина, нейтрофильной эластазы и липополисахарид-связывающего белка как дополнительных биомаркёров бактериальных инфекций, а эндотоксина — в качестве количественного маркёра динамики и степени тяжести повреждения эндотелия сосудов.

**Ключевые слова:** заболевание пародонта ассоциированной ССЗ. Клеточные протеазы и антипротеазы, ЛПСБ, популяция лимфоцитов

### Введение

Медико-социальная значимость хронической заболеваний пародонта обусловлена широкой распространенностью данного заболевания (более 80% взрослого населения), также тем, что начальные признаки заболевания зачастую остаются незамеченными пациентами, что приводит к устойчивому прогрессированию процесса вплоть до необратимых изменений. Данное заболевание приводит к стойким морфофункциональным изменениям в жевательном аппарате и неблагоприятно влияет на деятельность органов пищеварительной системы. Как указано в многочисленных исследованиях, высокая распространенность ихронической заболеваний пародонта обуславливает необходимость проведения исследований с целью изучения факторов риска данной патологии, её взаимосвязи с системными заболеваниями и последующего планирования эффективных профилактических и лечебных мероприятий (1,3-8,9). Как известно,

стоматологическая помощь пациентам часто оказывается, на фоне сочетанной соматической патологии. Несмотря на достижения в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, остаются важнейшей причиной смертности во всем мире почти в равной мере среди мужчин и женщин (6,7). В последнее время в мировой литературе часто упоминается о взаимосвязи между общесоматическими заболеваниями и состоянием органов полости рта, которая связана прежде всего с нарушениями метаболизма и гемодинамики (4,12). Сочетанной патологии свойственно взаимоотягощающее течение за счет наличия тесной функциональной связи между пораженными органами. Как было указано в наших исследованиях и в работах многочисленных авторов, возникновение и течение воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта, в первую очередь обусловлено воздействием микроорганизмов зубного налета. Отмечено, что состав налета при хронической болезни пародонта часто зависит от видового состава микроорганизмов и продуктов их метаболизма. Одним из обитателей пародонтального кармана является *Porphyromonas gingivalis* (Pg). Патогенное действие этой грамотрицательной бактерии обусловлено рядом белковых факторов, в числе которых протеиназы (гингипаин), липополисахариды и фимбрии. В организме человека *P. gingivalis* взаимодействует с эпителиальными клетками десен, нейтрофилами и клетками эндотелия. Вероятно, передвижение с макрофагами и выход из них - основной способ расселения *P. gingivalis* по всему организму (10-16). Этот микроорганизм часто связывают с патогенезом некоторых системных заболеваний, в частности, атеросклероза. Лабораторные исследования показали высокую частоту встречаемости возбудителя гингивита в пародонтальных карманах при гноетечении (2). В ходе многочисленных исследований установлено, что риск развития сердечно-сосудистой патологии увеличивается при наличии очагов хронической инфекции в организме, которыми являются очаги в периапикальных тканях и пародонтальные карманы при пародонтите, содержащие патогенную микрофлору (17,18). В 1998 году R.C. Page подтвердил, что пародонтопатогенные грамотрицательные бактерии и ЛПС могут выходить в кровеносное русло и увеличивать восприимчивость к системным заболеваниям. Наличие пародонтопатогенных микроорганизмов в атеросклеротических бляшках указывает на возможное проникновение в эти биотопы микроорганизмов, которые являются и возбудителями пародонтита. В патогенезе АС доказана роль клеток иммунной системы, прежде всего макрофагов и лимфоцитов. Однако позже было показано, что в этом процессе также участвуют Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы (НФ), дендритные клетки, натуральные киллеры и Т-регуляторные лимфоциты (7,12)). Популяция НФ является неоднородной. По спектру продуцируемых рецепторов, маркеров и выполняемых функций они были разделены на несколько субпопуляций: провоспалительные, воспалительные с позитивным микробицидным потенциалом; воспалительные с негативным цитотоксическим потенциалом — “агрессивные”; противовоспалительные — регулирующие регрессию воспаления; противоопухолевые и гибридные. По спектру рецепторного аппарата можно судить о функциональной активности НФ. Кроме структурных особенностей НФ, которые позволяют им воспринимать сигналы и выполнять микробицидную и цитолитическую функции, они также способны продуцировать цитокины. Спектр продуцируемых веществ широкий: провоспалительные и противовоспалительные цитокины, иммунорегуляторные цитокины, хемокины и др. Согласно последним исследованиям воспалительная реакция стенок артерий проходит при непосредственном участии НФ (16-20). Подтверждением этого факта является обнаружение НФ в составе АСБ наряду с другими лейкоцитами. Возможными участниками дестабилизации АСБ являются продукты гранул НФ. Это липокалин -2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (НЖАЛ) и нейтрофильная эластаза (НЭ). Выявлено, что в АСБ НЖАЛ оказывает модулирующее действие на матриксную металлопротеиназу 9 (ММП-9), путем образования деструктивностойкого комплекса НЖАЛ/ММП-9. Данное взаимодействие способствует пролонгированному действию ММП-9 и повышенной ее активности, что, в свою очередь, разрушает бляшку, и является пусковым

стимулом для каскада реакций коагуляции и тромбоза. В дестабилизации АСБ также принимает участие нейтрофильная эстераза (НЭ). НЭ участвует в естественной деградации матричных белков — эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов. НЭ также вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, что также приводит к дестабилизации АСБ (17-19). Дальнейшее изучение роли НЭ в атерогенезе может быть направлено на изучение функций ферментов и молекул, синтезируемых НЭ, и их участие в патогенезе АС. Сохраняет актуальность поиск новых маркеров, которые позволили бы надёжно оценить активность воспалительного процесса и вероятность развития АС при заболевании и пародонта. Проблема взаимосвязи хронического генерализованного пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний достаточно сложная — изучено недостаточно. В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования было оценка роли дефензинов, нейтрофильной эластазы, эндотоксина и липополисахарид-связывающего белка в патогенезе ХЗП ассоциированной АС.

#### **Материал и методы исследования**

Для достижения цели исследования были сформированы две группы: пациенты сердечно-сосудистой патологией (64), из них, у 31 пациентов выявлено хроническое заболевание пародонта (гингивит) на основе микробиологических исследований, у 33 не выявлено хроническая патология пародонта, а также 14 пациенты без соматической и стоматологической патологии (группа здоровых лиц). Различия по возрасту между подгруппами пациентов отсутствовало. Местный пародонтальный статус у всех пациентов оценивали на основании внешнего и внутриротового осмотров. Учитывали конфигурацию лица, состояние кожных покровов, выраженность носогубных складок, состояние красной каймы губ, объем открывания рта, состояние ВНЧС. При внутриротовом осмотре оценивали состояние слизистой оболочки полости рта, мягкого и твердого нёба, наличие патологических элементов, состояние тканей пародонта, уровня гигиены полости рта. Учитывали вид окклюзии, наличие трем, диастем, нарушение положения зубов в зубных рядах, их скученность, состояние десны (цвет, плотность, отечность, болезненность, гипертрофия, изъязвление). При характеристике местного статуса в зубной формуле отмечали наличие очагов деминерализации эмали, кариеса зубов и его осложнений, некачественных пломб, нарушение межзубных контактных пунктов, наличие некариозных поражений зубов, (флюороз, клиновидные дефекты), наличие травматических узлов, степень истираемости эмалевых бугров, качество ортопедических конструкций. Оценивали гигиенический индекс, индекс кровоточивости десен, глубину пародонтальных карманов, наличие рецессии десны и травматической окклюзии или травматических узлов, подвижность зубов, степень поражения фуркаций. Также проведено микробиологическое исследование слюны. Для исследования липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) использовали тест-системы фирмы «Human». При проведении исследования строго придерживались инструкции к реактивам. Определение концентрации дефензина, эндотоксина, нейтрофильной эластазы и ЛВР проводили методом иммуноферментного анализа по принципу «сэндвич» на твердофазном иммуноферментном наборе фирмы «HUMAN» на иммуноферментном анализаторе «Mindray». Для оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета определяли субпопуляционный состав лимфоцитов в непрямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с использованием мышиных моноклональных антител к антигенам лимфоцитов CD 14+. Обработка цифровых результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel и BioStat-2009.

#### **Результаты исследований и их обсуждение**

В литературе последних лет указывают, что сердечно-сосудистые заболевания, занимающие лидирующее место как в структуре заболеваемости, так и в структуре смертности, в большинстве случаев обусловлены атеросклерозом. В настоящее время процесс атеросклероза рассматривается как системный воспалительный процесс, развивающийся в эндотелии артерий и артериол различных сосудистых бассейнов. Особенности этого атеросклеротического воспаления является абсолютно достоверно установленная взаимосвязь с влиянием кардио-метаболических факторов риска и недоказанная окончательно взаимосвязь с влиянием микробных агентов. Одним из возможных патогенетических механизмов формирования атеросклеротических изменений сосудов у лиц с воспалительными заболеваниями тканей пародонта является активация системного воспаления с выраженными иммунопатологическими сдвигами в ответ на инвазию токсинов и антигенов, вырабатываемых пародонтопатогенной микрофлорой.

Как известно, эластичность сосудистой стенки является интегративным реографическим показателем, выраженность которого складывается из таких свойств как податливость, растяжимость и жесткость. Напряжение сосудистой стенки зависит в основном от соотношения между эластиновыми и коллагеновыми волокнами. При преобладании коллагеновых волокон артериальная стенка более жесткая, и наоборот, если преобладают эластиновые волокна - артериальная стенка более мягкая и податливая. Снижение эластичности и повышение жесткости сосудистой стенки является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости.

Как в первой, так и во второй группе обнаружены значительные изменения некоторых параметров иммунной системы по сравнению с контрольной группой (табл.). Так, состояние Т-клеточного звена иммунитета характеризовалось статистически значимым повышением процентного содержания популяции лимфоцитов CD14+. Общее количество В-лимфоцитов в процентном выражении снижалось в обеих группах больных, что соответствует данным других исследований.

Напротив, повышение процентного содержания Т-лимфоцитов у пациентов 1 группы указывает на меньшую выраженность специфического клеточно-опосредованного иммунитета. Как известно, основная функция В-лимфоцитов — превращение в плазматические клетки при связывании с антигенами и последующая секреция специфических антител, но для этого необходимо участие клеток CD14. В настоящее время большой интерес представляет изучение антимикробных пептидов, обеспечивающих реализацию защитных и приспособительных реакций организма при инфицировании и стрессорном воздействии. Антимикробные пептиды представляют собой небольшие катионные пептиды, которые воздействуют на микроорганизмы путем нарушения проницаемости мембран, образуя ионные каналы. Они синтезируются только нейтрофилами, что позволяет считать их специфическими клеточными маркерами этих клеток. Активация нейтрофилов при инфекционных и воспалительных процессах приводит к быстрому высвобождению дефензинов. Дефензины проявляют хемотаксическую, иммуномодулирующую и цитотоксическую активности. Как видно из табл., изменения концентрации антимикробных пептидов носили однонаправленный характер. Так, уровень дефензинов в первой группе увеличивался в 4,7 раза, а во второй группе — в 1,5 раза по сравнению с группой контроля. Концентрация нейтрофильной эластазы в обеих группах была повышена в 2,7 и 1,3 раза соответственно. При хроническом заболевании пародонта ассоциированной ССЗ увеличение количества дефензинов в плазме крови приводило к уменьшению микробицидного потенциала. Известно, что действие дефензинов не ограничивается только противомикробными свойствами. Они являются мощными хемоаттрактантами для моноцитов, а также обеспечивают эффекторную фазу адаптивного иммунитета посредством рекрутирования Т-лимфоцитов. Увеличение содержания дефензинов

на фоне роста уровня эластазы при сочетанной форме заболевания приводит к нарушению смены клеточных субпопуляций в очаге воспаления, усилению нейтрофильной инфильтрации.

Как известно, под воздействием нейтрофильной эластазы происходит усиленная экспрессия интерлейкин-8, который способствует большему притоку нейтрофилов и удлиняет период жизни нейтрофилов до 12 часов вместо 8 час. В результате, нейтрофилы превращаются основными посредниками, участвующие в повреждение эндотелиальных клеток сосудов. Недавние исследования показали, что инфицирование *P. gingivalis* и его эндотоксины индуцирует экспрессию молекул эндотелиальной клеточной адгезии, таких как ИЛ-8, ИЛ-6, MCP-1 и TLR-4. на поверхности эндотелиальных клеток, инициируя аутоиммунные механизмы, которые могут играть определенную роль в прогрессировании и развитии атеросклероза. Кроме того, эластаза нейтрофилов разрушает антитела, компоненты комплемента и тем самым нарушает фагоцитоз. При высокой активности эластазы в очаге воспаления и отсутствии баланса с соответствующими ингибиторами плазмы крови происходит альтерация клеточных и тканевых структур, увеличивается в размерах очаг воспаления. Таким образом создаётся «порочный круг», при котором воспалительный ответ организма способствует повреждению тканей и персистенции инфекции.

Таблица 1 Биохимические и иммунологические показатели больных хроническим гингивитом ассоциированной атеросклерозом сосудов

| Параметры                                 | Контрольная<br>Группа<br>(n=14) | Больные ХГ<br>ассоциированный<br>АС (n=31) | Больные АС<br>без патологии<br>пародонта<br>(n=33) |
|-------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Дефензины, нг/мл                          | 41,62±2,81                      | 194,46±9,68*                               | 63,32±5,79*                                        |
| Эластаза нейтрофилов,<br>нг/мл            | 67,43±5,48                      | 178,86±10,73*                              | 86,49±9,01*                                        |
| Элафин, нг/мл                             | 29,83±3,74                      | 22,4±3,5*                                  | 43,78±3,85*                                        |
| Эндотоксин, МЕ/мл                         | 0,1±0,03                        | 58,24±4,79*                                | 21,83±2,21*                                        |
| С-реактивный белок<br>(СРБ) мг/л          | 1,58±0,14                       | 10,78±1,04*                                | 29,63±1,82*                                        |
| Липополисахарид-связывающий белок, мкг/мл | 6,57±0,42                       | 24,76±1,69*                                | 11,34±0,87*                                        |
| CD14+, %                                  | 16,05±0,62                      | 19,54±1,63                                 | 17,16±0,79                                         |
| В-лимфоциты, %                            | 33,35±2,74                      | 19,54±1,73*                                | 24,52±1,58*                                        |
| Т-лимфоциты, %                            | 52,42±1,93                      | 59,64±1,83                                 | 57,6±1,82                                          |

Примечание : \* - достоверность различий  $P < 0,05$  при сравнение с

Элафин относится к эпителиальным ингибиторам протеиназ. Элафин является мощным, субстрат-специфическим, полностью обратимым ингибитором нейтрофильной эластазы. Элафин инактивирует эластазу, связываясь с остатком серина в каталитическом центре этого фермента. Элафин относится к семейству серпинов, участвует в инактивации эластазы, обладает микробицидной активностью, преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий. Основными индукторами синтеза элафина являются ИЛ-1, ФНО-α, нейтрофильная эластаза и катепсин G. При исследовании концентрации элафина у обследуемых пациентов нами было обнаружено, что в первой группе она была ниже чем в контрольной и 2 группы больных, тогда как во 2 группе больных, где отсутствовала сопутствующая патология пародонта его уровень повышался в 1,5 раза. По мнению некоторых авторов, при низкой концентрации ингибиторов эластазы, как мы видим в наших исследованиях отношение шансов ускорения развития атеросклероза было выше, а при высокой концентрации несомненно говорит об ускорении дегградации сосудистой стенки.

Как известно, эндотоксин — липополисахарид (ЛПС), входящий в состав внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, обладает широким спектром различных видов биологической активности. ЛПС взаимодействует с ЛПС-связывающим белком (LBP) и транспортируется в печень. Клетки Купфера и моноциты активируются и секретируют медиаторы воспаления. Это является условно начальным этапом развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Наиболее высокий уровень LBP отмечен в первой группе пациентов (повышение в 3,8 раз), в первой группе (повышение в 1,7 раза). Комплекс «липополисахарид + LBP + CD14+», образующийся при связывании липополисахарида, сам по себе способен к активации мононуклеарных фагоцитов с последующим выделением медиаторов воспаления. Таким образом, клетки системы мононуклеарных фагоцитов и LBP в составе комплекса «липополисахарид + LBP + CD14+» способны к взаимной стимуляции, что становится одной из причин поддержания воспалительного процесса. LBP вырабатывается в организме в ответ на поступления липополисахарида грамотрицательной флоры. Уровень эндотоксина имел и в первой и второй группе пациентов схожую динамику. Повышение уровня эндотоксина является маркером развития инфекционного процесса у пациентов сочетанной формой заболевания и обусловлено синдромом избыточного бактериального роста и нарушением детоксицирующей функции печени. Таким образом, иммунные сдвиги в организме можно расценить как вторичный иммунодефицит, затрагивающий как клеточное, так и гуморальное звенья. Значимое повышение содержания антимикробных пептидов в обеих группах больных свидетельствует об активации врождённого иммунитета, а именно функции нейтрофилов.

#### ВЫВОДЫ

1. Осложнение ССЗ ассоциированной хронической болезнью пародонта приводит к заметным изменениям иммунного статуса организма, что могут быть результатом эндотоксинной агрессии.
2. Полученные данные дают основание для использования дефензина, нейтрофильной эластазы и липополисахарид-связывающего белка как дополнительных биомаркеров бактериальных инфекций, а эндотоксина — в качестве количественного маркера динамики и степени тяжести повреждения эндотелия сосудов..
3. Аверьянов, А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких / А. В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т. 6, № 4. - С. 3-8.
4. Иващенко Ю.Ю. Оценка клинко-лабораторных показателей у больных с патологией зубочелюстной системы на фоне ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.46, 14.00.21 // Саратов, мед. ун-т. - Саратов, 2006. - 26 с.
5. Максименко А.В., Турашев А.Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии: Атеросклероз и дислипидемии. Журнал Атеросклероз и Дислипидемии, 2011. - 4-17 с.
6. Макушева Н.В. Клиническое и диагностическое значение оценки стоматологического статуса у пациентов с атеросклеротическими поражениями сонных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Уфа, 2011. - 23 с.
7. Орехова Л.Ю., Гудкова А.Я., Бармашева А.А. Влияние хронической сердечной недостаточности на состояние микроциркуляции в полости рта и основные показатели стоматологического здоровья // Пародонтология. - 2010. - № 2. - С. 70-70.
8. Орехова Л.Ю., Попов Д.А., Горбачева И., Сычева Ю., Кузнецов Е.И. Особенности

дифференциальной диагностики ИБС, стенокардии в практике врача-стоматолога // Пародонтология. - 2009. - № 4. - С. 22-25.

9. *Полторак Н.А.* Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т. - М., 2007. - 36
10. Щупакова А.Н. Окулич В.К. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Вестник ВГМУ. - 2016. - Том 15, №2. - С. 17-26.
11. *Юдина Н.А., Веялкина Н.Н., Шерстюк Г.В., Юрага Т.М.* Экспериментальное обоснование влияния хронического воспалительного процесса в ротовой полости на развитие ишемической болезни // Медицина. - 2008. - № 4. - С. 78-81.
12. Elevated serum neutrophil elastase is related to prehypertension and airflow limitation in obese women / M. M. El-Eshmary [et al.] // BMC Womens Health. - 2011 Jan. - Vol. 11, N 1. - P. 1.
13. 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.
14. 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.
15. Elafin: an elastase-specific inhibitor of human skin. Purification, characterization, and complete amino acid sequence / O. Wiedow [et al.] // J. Biol. Chem. - Vol. 265, N 25. - P. 1475-1479.
16. Elastin fragmentation and atherosclerosis progression: the elastokine concept / P. Maurice [et al.] // Trends. Cardiovasc. Med. - 2013 Aug. - Vol. 23, N 6. - P. 211-221.
17. Gardiner, P. J. Neutrophil elastase inhibitors / P. J. Gardiner // Eur. Respir. Rev. - 2002. - Vol. 12. - P. 373-374.
18. Paczek, L. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process / L. Paczek, W. Michalska, I. Bartłomiejczyk // Age. Abnormal levels of serum anti-elastin antibodies in patients with symptomatic carotid stenosis / P. Tzvetanov [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. - 2014 Jan. - Vol. 116. - P. 9-12.
19. 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 Peri- odontol 2013;84(4 Suppl.): S24-29.
20. Nicoloff, G. Elastin degradation products among obese children with family history of arterial hypertension / G. Nicoloff, P. Christova // Diabetologia Croatica. - 2003. - Vol. 32, N 1. - P. 25-28.
21. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 and a half years in the Rotterdam study / R. van Leeuwen [et al.] // Arch. Ophthalmol. - 2003 Apr. - Vol. 121, N 4. - P. 519-526.
22. Serum elastase activity, serum elastase inhibitors, and occurrence of carotid atherosclerotic plaques: the Etude sur le Vieillissement Arteriel (EVA) study / M. Zureik [et al.] // Circulation. - 2002 Jun. - Vol. 105, N 22. - P. 2638-2645.