

8. Dahlback, B. The protein C anticoagulant system // In: The molecular basis of blood diseases. Stamatogakkopoulos G., Nienhuis A.W., Majerus P.W., Warmus H. (eds) / B. Dahlback, J. Stenflo. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. - P. 599.
9. Protein C, an antithrombotic protein, is reduced in hospitalized patients with intravascular coagulation / J.H. Griffin, D.F. Mosher et al // Blood. - 1982. - Vol. 60. - P. 261-264.
10. Kisiol, W. Proteolytic activation of protein C from bovine plasma / W. Kisiol, L.H. Ericsson, E.W. Davice // Biochem. - 1976. - Vol. 15. - P. 4893-4900.
11. Miletich, J.P. Detection of single chain protein C in human plasma / J.P. Miletich, L. Sherman, J.G.J. Brose // Blood. - 1983. - Vol. 62. - P. 306.
12. Seghatchian, M.J. Hypercoagulability, inflammatory cytokines disseminated intravascular coagulation and hyperfibrinolysis / M.J. Seghatchian, M.M. Samama, S.P. Hecker // In: Hypercoagulable states. - New York, London, Tokyo: CRS Press. - 1996. - P. 311-325.
13. Protein C activity in healthy volunteers influence of age, sex, smoking and oral contraceptives / R.C. Tait, I.D. Walker, S.L. Islam et al. // Thromb. Haemost. - 1993. - Vol. 70. - P. 281-285.

УДК 616.314.17- 002 -036.17: [616.005.1 -08.155.2 -092] 07 (045)

О РОЛИ НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО МЕХАНИЗМА ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕМ ПАРОДОНТИТЕ

Е.В. Понукалина, Н.В. Булкина, И.Н. Карпенко

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»

В современной стоматологии проблема возникновения атипичных форм воспалительных заболеваний пародонта, а именно, быстро прогрессирующего пародонтита (БПП) приобрела особо важное значение вследствие все большего распространения данной патологии. В статье рассматривается одно из важных звеньев патогенеза - нарушение процессов микроциркуляции у больных БПП, развитие эндотелиальной дисфункции с последующим ухудшением клинической картины заболевания, стоматологического статуса, качества жизни пациентов.

Ключевые слова: быстро прогрессирующий пародонтит, микроциркуляция, патогенез.

DISTURBANCES OF THE VASCULAR THROMBOCYTE MECHANISM OF HEMOSTASIS IN PATHOGENESIS OF THE MICROCIRCULATORY DISORDERS IN RAPIDLY PROGRESSIVE PERIODONTITIS

E.V. Ponukalina, N.V. Bulkina, I.N. Karpenko

Saratov State Medical University

*In modern stomatology the problem of atypical forms of inflammatory periodontal diseases origination, namely of rapidly progressive periodontitis (RPP), has got special importance due to its widespread. The article presents one of the important parts of the pathogenesis- the disturbance of microcirculation processes caused by the decrease of blood clot resistency of a vascular wall in pathogenesis of microcirculatory disorders in patients with RPP. These disturbances are predetermined by endothelial dysfunction with the subsequent degradation of the clinical presentation of disease, the stomatologic status and quality of patients life. **Key words:** rapidly progressive periodontitis, microcirculation, pathogenesis.*

В настоящее время, несмотря на очевидные успехи науки и повышение в целом качества лечения пародонтита, распространенность данного заболевания неуклонно растет. Заболевания пародонта являются одними из наиболее распространенных патологических состояний, приводящих к потере зубов. Важной проблемой является поражение лиц молодого возраста. По данным литературы [7], в 10 % случаев диагностируется атипичная форма воспалительных заболеваний - быстро прогрессирующий пародонтит (БПП).

Патогенез БПП многообразен и сложен. Существенную роль играют микробные и иммунные механизмы, развитие системного воспалительного процесса, усиление продукции цитокинов (ИЛ-1, ФНО α , ПГЕ), вызывающих повреждение сосудистой стенки, в частности нарушение микроциркуляции, нарастание числа спавшихся капилляров, пристенное выпадение бесструктурных электронноплотных масс, образование тромбов, нарушение трофического транспорта через сосудистую стенку и т. д. [7]. Одним из механизмов патогенеза нарушений микроциркуляции при БПП является активация процессов ПОЛ, сопровож-

дающаяся дезинтеграцией и дестабилизацией мембран эндотелиоцитов, что приводит к нарушению их функциональной активности, развитию дисбаланса между антиагрегантными и проагрегантными факторами, вырабатываемыми в эндотелии, сдвигам антикоагулянтной и фибринолитической активности эндотелия. По данным литературы известно, что равновесие между интенсивностью ПОЛ и активностью антиоксидантной системы в организме определяет осуществление сложных, жизненно важных мембранных механизмов клеточного метаболизма различных тканей. Интенсификация процессов ПОЛ приводит к изменению состава клеточных мембран, нарушению их проницаемости, дисбалансу электролитов в клетках [5,9]. Так, уже на ранних стадиях заболевания наблюдаются активация процессов липопероксидации и накопление избыточного количества перекисей липидов, сопровождающиеся усилением агрегации тромбоцитов, тромбообразованием за счет высвобождения из эндотелия тромбоцит - активирующего фактора, вызывающего накопление адгезивных детерминант на клетках крови и их массовую адгезию на эндотелии [4]. Это усугубляет микроциркулятор-

ные и реологические расстройства в тканях, замыкая порочный круг активации свободно-радикального окисления [4, 6].

Известно, что развитие системных и местных воспалительных реакций сопровождается выраженным повреждением эндотелиальных клеток. В них возникают первые субмикроскопические изменения, в частности, в митохондриях – увеличение их размеров, набухание, частичная деструкция или полное разрушение крист митохондрий, вымывание их матрикса либо его замещение мелкогрануляционным материалом. Система эндоплазматического ретикулула подвергается редукции. В цитоплазме увеличено число лизосомоподобных телец, наблюдается накопление в них липидов, в эндотелии нарушаются межклеточные контакты. Медиаторы воспаления вызывают нарушения сосудистого кровотока в венозном и артериальном звеньях системы микроциркуляции. Так, наблюдаются венозный застой, замедление кровотока, появление интенсивного цианотичного фона слизистой оболочки десен, изменения количества и формы функционирующих венозных капилляров, которые можно рассматривать как функциональные признаки нарушения гемоциркуляции пародонта [2].

Одновременно отмечено развитие стойкой гиперемии, которой сопутствуют нарушение проницаемости сосудистых стенок и миграция в межклеточные пространства ПМЯЛ, макрофагов. Макрофаги способны секретировать как факторы роста и миграции фибробластов, так и фактор, детерминирующий рост эндотелия. Резкое повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к нарушению демпферной функции пародонта [7, 8].

Биохимические сдвиги в эндотелиальных клетках сосудов характеризуются угнетением активности некоторых ферментов в эндотелии капилляров: дыхательных, ферментов терминального окисления (НАДН, НАДФ-Н-ДГ), аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) и щелочной фосфатазы. Такие изменения в эндотелии капилляров служат первыми признаками начала их повреждения [2].

Таким образом, возникающие морфологические повреждения, метаболические сдвиги в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла пародонта вызывают впоследствии тяжелые необратимые функциональные нарушения эндотелиоцитов, проявляющиеся в значительном изменении их вазорегулирующей и антитромбогенной активности, в прогрессирующей эндотелиальной дисфункции [8] и нарушении агрегационной активности тромбоцитов.

Цель работы заключалась в изучении роли и значения нарушений функциональной активности тромбоцитов и антиагрегационной способности сосудистой стенки в механизмах расстройств микроциркуляции у больных БПП тяжелой степени в период обострения.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 40 больных (из них 26 женщин и 14 мужчин) с БПП тяжелой степени тяжести, в возрасте от 17 до 35 лет. Средний возраст пациентов составил 25 лет. Обследование пациентов проводилось в медицинском центре «Здоровье» (г. Саратов), ММУ «Стоматологической поликлиника № 3» (г. Саратов), стоматологической поликлиники СВМИ (г. Саратов). В качестве контроля были проведены исследования антитромбогенной активности сосудистой стенки у лиц с интактным пародонтом (9 женщин и 6

мужчин) без сопутствующей висцеральной патологии. Средний возраст обследуемых лиц составил 24 года. Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. С обследуемых пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В среднем продолжительность заболевания у всех обследованных лиц составляла от 4 до 6 лет. Основные жалобы данных пациентов были различны в зависимости от того, на какой стадии заболевания они обращались за стоматологической помощью. В 90 % случаев первичное обращение было уже на поздних стадиях заболевания с жалобами на выраженную подвижность зубов, кровоточивость, отек и боль в деснах, гноетечение из пародонтальных карманов. Критериями постановки диагноза БПП и включение пациентов в группу обследованных лиц являлись данные клинического, рентгенологического и микробиологического исследований, которые позволили выявить черты, характерные для данного заболевания: молодой возраст, при рентгенологическом исследовании – генерализованное поражение костной ткани альвеолярных отростков челюстей (полное разрушение кортикальных пластинок, обширные очаги остеопороза с нечеткими границами, что свидетельствует об активности воспалительно-деструктивного процесса); при этом наблюдалась убыль костной ткани более чем на 2/3 длины корней зубов. В 10 % случаев заболевание приводит к системным проявлениям, включая снижение массы тела, депрессию, общее недомогание. Во время обострения процесса в тканях пародонта определяется острая воспалительная реакция, проявляющаяся ростом грануляций и разрастанием десны. В период ремиссии острые воспалительные явления стихают.

Антиагрегационную активность сосудистой стенки изучали с помощью макрометода определения антиагрегационной активности сосудистой стенки (Балуда В.П. с соавт., 1983) [2]. Принцип определения основан на создании кратковременной (3 мин.) локальной ишемии, вызванной наложением манжеты сфигмоманометра на плечо испытуемого и созданием в ней давления, превышающего систолическое давление на 10 мм рт. ст., что ведет к высвобождению из неповрежденного эндотелия сосудов здоровых людей в кровь ингибиторов агрегации тромбоцитов – простациклина, оксида азота, и других антитромбогенных субстанций (манжеточная проба) [1]. Оценка суммарной антиагрегационной активности сосудистой стенки осуществлялась путем регистрации АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после проведения манжеточной пробы с последующим вычислением индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС) путем деления степени агрегации тромбоцитов до манжеточной пробы на показатели агрегации тромбоцитов после окклюзии сосуда. В условиях физиологической нормы данный индекс может колебаться от 1,3 до 1,8 усл.ед. [1]. Уменьшение этого показателя по данным литературы свидетельствует о снижении антитромбогенного потенциала сосудистой стенки и угрозе тромбообразования [1].

Изучение агрегационной активности тромбоцитов проводилось в обогащенной тромбоцитами плазме по методу З.А.Габбасова и др. (1989) двухканальным лазерным анализатором агрегации тромбоцитов 230 LA «BIOLA» (Россия) при помощи компьютера и спе-

циализированной MS Windows- совместимой программы «Aggr» (НПФ «Биола»). В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 2,5 мкМ (Фирма «Реанал», Россия). Запись кривых агрегации тромбоцитов производилась в пробах обогащенной тромбоцитами плазме, взятой до и после наложения манжеты. Оценка агрегационной способности кровяных пластинок осуществлялась по основным показателям кривой светопропускания (максимальной степени агрегации, максимальной скорости агрегации) и кривой средневзвешенного радиуса тромбоцитов (максимальному размеру образующихся тромбоцитарных агрегатов, максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов).

Статистическая обработка производилась на компьютере IBM PC AT при помощи программ Statistica 6.0. Проверялись гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса). Большинство наших данных не соответствует закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовался U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении агрегационной активности тромбоцитов и антиагрегационной способности эндотелия сосудов в контрольной группе относительно здоровых лиц были зафиксированы показатели, соответствующие физиологическим возрастным нормам. Так, в образцах плазмы крови, взятой после кратковременной окклюзии сосуда, установлено достоверное снижение изучаемых показателей агрегации тромбоцитов: максимального размера образующихся тромбоцитарных агрегатов, максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, максимальной степени агрегации (табл. 1). Индекс ААСС составил в контрольной группе 1,65 усл.ед. Полученные данные свидетельствуют о нормальной антиагрегационной активности эндотелия сосудов у здоровых лиц, обусловленной усилением секреции в кровь простациклина, оксида азота, эндотелина [1,11].

При проведении дальнейших исследований представлялось целесообразным установить патогенетическую взаимосвязь между степенью тяжести клинических проявлений изучаемой патологии и выраженностью эндотелиальной дисфункции, одним из проявлений которых является нарушение антитромбогенных свойств сосудистой стенки. Оказалось, что развитие тяжелых поражений пародонта у лиц молодого возраста сопровождается выраженными сдвигами как агрегационной способности тромбоцитов, так и антитромбогенного потенциала эндотелия.

При исследовании показателей агрегации тромбоцитов в пробах крови, полученных до наложения манжеты, было установлено значительное угнетение агрегационной способности кровяных пластинок. Большинство изучаемых показателей было достоверно ниже аналогичных величин в контрольной группе обследованных лиц. Так, максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов снизился до 1,80 у.е. с 3,04 ($p_{\text{Ne}}=0,003$); максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов уменьшилась с 3,83 до 1,59 у.е. ($p_{\text{Ne}}=0,01$), а максимальная степень агрегации упала с 46,0 % до 24,0 % ($p_{\text{Ne}}=0,009$) (табл.1). Полученные данные свидетельствуют о значительном угнетении агрегационной активности тромбоцитов при тяжелой степени заболевания.

После проведения манжеточной пробы у данных пациентов все показатели агрегационной способности тромбоцитов как по кривой светопропускания, так и по кривой средневзвешенного радиуса тромбоцитов, достоверно возросли по сравнению с таковыми величинами в пробах крови до окклюзии сосудов. Так, максимальная степень агрегации тромбоцитов увеличилась с 24,0 % до 55,8 % ($p_2=0,0002$), максимальная скорость агрегации с 29,1 у.е. достигла 60,0 у.е. ($p_2=0,0001$). Одновременно возрос максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов с 1,8 у.е. до 2,52 у.е. ($p_2=0,0008$), а максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов увеличилась с 1,59 у.е. до 3,13 у.е. ($p_2=0,007$). Полученные результаты оказались также достоверно выше показателей агрегации тромбоцитов после проведения веноокклюзионного теста у здоровых людей (табл.1). При расчете индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных с БПП было установлено его выраженное уменьшение (в 3,8 раза) по сравнению с нормальной величиной. Данный показатель составил всего лишь 0,43 усл.ед. ($p_1=0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования патологии пародонта и усугубления тяжести клинических проявлений у пациентов формируется выраженная недостаточность антиагрегационного потенциала сосудистой стенки в виде снижения синтеза и секреции в кровотоке эндотелиоцитами ингибиторов агрегации тромбоцитов - простациклина, эндотелиального фактора расслабления - оксида азота, эндотелинов [1,11]. При этом возникает риск тромбообразования, однако в исходных образцах плазмы (до веноокклюзионного теста) нами зафиксировано снижение агрегационных свойств кровяных пластинок, что отражает сложный характер проявлений эндотелиальной дисфункции и нарушений межклеточных взаимодействий между тромбоцитами, эндотелиоцитами у больных с БПП.

Обнаруженный нами факт угнетения функциональных свойств тромбоцитов указывает на определенную фазность изменений агрегационного потенциала крови по мере усугубления тяжести клинических проявлений патологии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции. Обнаруженные сдвиги и некоторая функциональная неполноценность тромбоцитов могут быть результатом описанных выше ключевых звеньев патогенеза развития данной патологии. Так, известно, что активация процессов липопероксидации в мембранных структурах сопровождается их дефрагментацией, нарушением структуры ганглиозидов – важнейших составных компонентов рецепторов тромбоцитов, эндотелиоцитов с последующим их сбрасыванием или шеддингом под действием как активных форм кислорода, так и продуктов ПОЛ [8,10]. В свою очередь, повреждение рецепторного аппарата мембран тромбоцитов может приводить к нарушению процессов их нервной и гуморальной регуляции, угнетению их адгезивных и агрегационных свойств.

Выводы

1. При тяжелой степени тяжести развития быстро прогрессирующего пародонтита у лиц молодого возраста выявлено выраженное снижение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки на фоне формирующегося угнетения функциональной активности тромбоцитов.

2. Одним из патогенетических механизмов нарушений микроциркуляции при тяжелой степени тяжести поражений пародонта является выраженная эндотелиальная дисфункция в виде развития дисбаланса между секретируемыми проагрегантами и дезагрегантами, приводящая к значительным

нарушениям сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звеньев системы гомеостаза, гемореологическим расстройствам, усугубляющим ишемические и гипоксические повреждения тканей пародонта с последующей активацией процессов ПОЛ.

Таблица 1.

Показатели агрегационной способности тромбоцитов у больных с БПП

	Контроль		Больные БПП	
	До манжеты n=5	После манжеты n=5	До манжеты n=14	После манжеты n=16
Максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов, усл. ед.	3.04 (2.28; 3.60)	1.85 (1.52; 2.15) Z ₂ =2.09; P ₂ =0.036715	1.80 (1.48; 2.15) Z ₁ =2.92; p ₁ =0.003542	2.52 (2.02; 2.92) Z ₁ =2.15; p ₁ =0.031804; Z ₂ =3.35; P ₂ =0.000819
Максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, усл. ед.	3.83 (2.30; 4.12)	1.36 (0.52; 2.19) Z ₂ =1.98; P ₂ =0.047203	1.59 (0.89; 2.42) Z ₁ =2.50; p ₁ =0.012430	3.13 (2.12; 3.98) Z ₁ =2.19; p ₁ =0.028658; Z ₂ =3.37; P ₂ =0.000759
Максимальная степень агрегации, %.	46.0 (43.1; 51.1)	27.9 (19.7; 34.0) Z ₂ =1.98; P ₂ =0.047203	24.0 (15.4; 30.6) Z ₁ =2.59; p ₁ =0.009534	55.8 (33.6; 76.5) Z ₁ =2.23; p ₁ =0.025785; Z ₂ =3.66; P ₂ =0.000254
Максимальная скорость агрегации, усл. ед.	37.3 (32.2; 41.5)	25.1 (15.5; 30.0) Z ₂ =1.46; P ₂ =0.143673	29.1 (18.6; 35.0) Z ₁ =1.30; p ₁ =0.194925	60.0 (43.3; 69.9) Z ₁ =2.72; p ₁ =0.006433; Z ₂ =3.78; P ₂ =0.000155

Примечания: в каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили(25%;75%)
Z₁,p₁ – по сравнению с группой контроля;
Z₂,P₂ – по сравнению с показателями до манжеты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балуда, В.П. Профилактика тромбозов / В.П. Балуда, И.И. Деянов, В.Ф. Киричук. – Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1992. – С. 147 - 155.
2. Безрукова, Н.В. Агрессивные формы пародонтита / Н.В. Безрукова, А.И. Грудянов. – М., 2005. – С. 11 - 29.
3. Волгарев, М.Н. Перекисное окисление липидов, полиненасыщенные жирные кислоты и артериальная гипертензия / М.Н. Волгарев, М.А. Самсонов, В.Б. Покровский // Вопросы питания. – 1993. – №2. – С. 4 - 10.
4. Григорьян, А.С. Болезни пародонта / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 11 - 237.
5. Дмитриева, Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии / Л.А. Дмитриева. – М.: МЕДпресс, 2001. – 3 с.
6. Кодола, Н.И. Пародонтит: ультраструктура десны и пульпы / Н.И. Кодола. – Киев. – 1980. – С. 16-20; 34, 53 - 54.
7. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова. – М.: Полимедиа Пресс, 2004. – С. 98, 170 - 209, 221 - 254.
8. Чеснокова Н.П. Типовые патологические процессы / Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, Г.Е. Брилли и др. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2001. – 323 с.
9. Шатилина, Л.В. Перекисное окисление липидов как механизм регуляции агрегационной активности тромбоцитов / Л.В. Шатилина // Кардиология. – 1993. – №10. – С. 25 - 27.
10. Инфекционный процесс / Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов, Е.В. Понукалина и др. // – М.: Изд-во «Академия естествознания», 2006. – 434 с.
11. Киричук, В.Ф. Физиология крови / В.Ф. Киричук. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2005. – С. 70 - 100.

УДК 618.2:612.15-07(045)

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

О.Н. Хижнякова, Е.В. Понукалина

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»

*Изменения реологических свойств крови изучались у 91 женщины с физиологически протекающей беременностью. Контрольную группу составила 21 небеременная женщина. При физиологическом течении гестации наблюдаются динамические изменения гемореологических показателей: фазные изменения вязкости цельной крови и вязкости плазмы, увеличение вязкости сыворотки крови. Эти изменения носят адаптационный характер и способствуют формированию оптимальных условий для роста и развития плода. **Ключевые слова:** гемореологические показатели, беременность.*