

УДК 616.31:616.127-005.8-085.212.3:547.587.11

Смельянов Д.В., Гальчинська В.Ю.

Клініко-імунологічні зміни тканин пародонта хворих на ішемічну хворобу серця, що приймають ацетилсаліцилову кислоту

Кафедра стоматології та терапевтичної стоматології (зав. каф. - проф. В.Ф.Кудевляк)

Харківської медичної академії післядипломної освіти ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»

Резюме. Стаття присвячена актуальній проблемі стоматології, а саме проявам у порожнині рота хворих, що страждають на ішемічну хворобу серця (ІХС), та змушені приймати затверджену стандартну терапію з цього приводу. Представлена порівняльна характеристика стоматологічного та імунологічного статусу пацієнтів з різною тривалістю прийому ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Доведено, що більш ніж 50% хворих на ІХС, які приймають АСК, мають стоматологічні скарги, а більш ніж 70% страждають на патологічні зміни твердих тканин зубів та тканин пародонта. Показано, що хворі, які приймають АСК менш, ніж 1 рік мають більш виражені зміни твердих тканин зубів та тканин пародонту за розповсюдженістю та тяжкістю клінічних проявів, що підтверджується індексними показниками. Проведення типування лейкоцитів у зшкрябах з ясен за експресією на їх поверхні кластерів диференціації виявило зростання питомого вмісту усіх досліджуваних CD - маркерів у хворих, що нещодавно приймають ацетилсаліцилову кислоту не тільки у порівнянні з нормою, а також у порівнянні з другою підгрупою. Доведена необхідність у взаємодії лікарів - інтерністів та стоматологів з метою ранньої діагностики виявлених порушень, а також розробки алгоритму їх лікування та профілактики.

Ключові слова ішемічна хвороба серця, ацетилсаліцилова кислота, пародонт.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

У останні роки особливу актуальність займають стоматологічні дослідження, що стосуються вивченню змін пародонтального комплексу при різних патологічних станах та захворюваннях організму [7-11]. Особливу цікавість визиває вивчення змін у порожнині рота пацієнтів з соматичною патологією, що змушені тривалий час або постійно приймати різноманітні лікарські засоби [1,4,9].

Сучасна медична література висвітлювала специфічні зміни у порожнині рота, які спостерігаються на тлі прийому різних лікарських препаратів (бета-адреноблокаторів, кортикостероїдів, блокаторів кальцієвих каналів та ін) [3]. Проте, досі остається відкритим питання щодо можливих стоматологічних реакцій у хворих з соматичною патологією на тлі терапії, яка включає тривалий прийом лікарських засобів [1,5]. Але, пов'язані ці патологічні зміни в порожнині рота з дією соматичного захворювання, чи вони є проявами небажаного ефекту лікарських препаратів так і залишається невивченим.

Пацієнти, що страждають на ІХС, особливо після перенесеного інфаркту міокарда повинні тривалий час, або до кінця життя приймати антиагрегаційну терапію з метою запобігання повторних ішемічних атак. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) у останні роки вважається «Золотим стандартом» та широко застосовується не тільки як лікувальний, а і як профілактичний засіб при кардіоваскулярній патології [2,5].

Проте, враховуючи відомі патогенетичні механізми розвитку ускладнень при прийомі АСК з боку інших органів та систем (наприклад - шлунково-кишкового тракту) [6], вважається необхідним вивчення її дії на органи та тканини ротової порожнини при тривалому застосуванні.

Мета дослідження: вивчення порівняльної характеристики стоматологічного статусу та імунологічних показників епітелію ясен хворих з ІХС, що з різним строком тривалості приймають препарати АСК.

Матеріал і методи дослідження

З метою визначення стоматологічного статусу було оглянуто 90 пацієнтів від 35 до 65 років, з верифікованим діагнозом ІХС, які знаходились на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України». На момент

огляду всі пацієнти протягом від 1 до 5 років регулярно приймали АСК (аспирин, кардіомагніл – 75 мг на добу), яка призначалася лікарем - кардіологом на підставі міжнародних критеріїв та стандартів діагностики та лікування МОЗ України. В залежності від тривалості лікування АСК, усі хворі були розподілені на підгрупи: 1 група - основна - 47 хворих, які приймали АСК від 1 до 4 років, та 2 група – порівняння - 43 хворих, що застосовувала АСК менш, ніж 1 рік.

У дослідження не включали пацієнтів, що палять, а також пацієнтів з активними запальними процесами в порожнині рота, з ендокринними порушеннями, захворюваннями шлунково-кишкового тракту та жінок в постклімактеричному періоді.

Пацієнтам проводили клінічне стоматологічне обстеження з визначенням індексу КРПВ (К - каріозні зуби, П - пломбовані зуби, В - видалені зуби), індексу гігієни ротової порожнини (Грина-Вермільона) та стану тканин пародонта (папілярно – маргинально - альвеолярний індекс (РМА) по Рамга %, комплексний пародонтальний індекс (КПІ) за Леусом, індекс кровоточивості за Muchle-манн). Зміни тканин пародонту діагностували на підставі систематики М.Ф.Данилевського (1994), рецесію ясен оцінювали згідно з класифікацією Miller.

Відносно кількість лімфоцитів з поверхневими маркерами CD4+, CD8+, CD4 /CD8, CD16+, CD54+ та CD95+ вивчали за допомогою непрямого імуногістохімічного методу із застосуванням пероксидази.

Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерних програм «Statistica 5 for Windows». Для обробки даних проводили аналіз відповідності отриманих даних нормальному закону розподілу випадкових величин (Гауссів розподіл). Результати подано у вигляді $M \pm m$ (M-середнє арифметичне, m- помилка середнього арифметичного). Порівняння середніх значень проводили за допомогою t критерію Стьюдента. Статистичний аналіз даних проводили при заданій достовірності (0,95), отримані результати вважали вірогідними за умови, якщо рівень значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При опитуванні 47 пацієнтів відзначали стоматологічні скарги, що складало $52,2 \pm 5,3\%$ від загальної кількості оглянутих. Згідно анамнезу, кровоточивість ясен при чистці зубів відмічали 11 ($23,4 \pm 6,2\%$) хворих 1 групи та 12 ($27,9 \pm 6,8\%$) пацієнтів групи порівняння. А співвідношення кровоточивості при прийомі твердої їжі у хворих основної групи та групи порівняння склало 2 ($4,3 \pm 2,9\%$) до 9 ($20,9 \pm 6,2$) відповідно.

На підвищену чутливість зубів хворі, що тривалий час приймають АСК, скаржилися частіше ($p < 0,05$), ніж пацієнти групи порівняння. Так, згідно анамнезу, гіперестезія 1 ступеня була притаманна 8 ($17,0 \pm 5,5$) пацієнтам основної групи, 2 ступеня - 2 ($4,3 \pm 2,9\%$) пацієнтам, а на 3 ступень страждало 3 ($6,4 \pm 3,6$) хворих зазначеної групи.

Проте, лише 3 ($7,0 \pm 3,9\%$) пацієнта групи порівняння зазначали підвищену чутливість зубів 1 ступеня, та 4 ($9,3 \pm 4,4\%$) - 2 ступеню.

Гігієнічний стан порожнини рота у всіх хворих був оцінений як задовільний. Так індекс гігієни Грина – Вермільона основної групи дорівнював $1,43 \pm 0,11$, але вірогідно не відрізнявся від показника іншої групи ($1,24 \pm 0,13$), хоча й був більший у 1,15 разів.

Індекс КРПВ у хворих, що тривалий час застосовували АСК, сягав значення $10,65 \pm 0,56$ та з вірогідністю $p < 0,05$ відрізнявся від групи порівняння, показник якої дорівнював $8,51 \pm 0,57$. Слід зазначити, що якщо по кількості запломбованих зубів пацієнти обох груп не відрізнялися, то розповсюдженість видалених зубів у хворих основної підгрупи була значно вищою.

Характерним для зазначених хворих явилось наявність некарієсних уражень зубів, а саме клиноподібних дефектів, середній показник зустрічаємості яких у основній групі у 2,6 разів перебільшував групу порівняння.

У 23 (48,9±7,3%) пацієнтів основної групи була зареєстрована рецесія ясен, середній показник якої склав 1,4 мм, що у 5,7 разів перебільшувало значення групи тих хворих, що менш, ніж 1 рік застосовують АСК.

У структурі захворювань тканин пародонта частота зустрічаємості запальних змін (гінгівіт, пародонтит) була у 92±4,1% пацієнтів групи порівняння та лише у 51±7,3% пацієнта основної групи, в яких спостерігалися не лише запальні, а й дистрофічні прояви змін тканин пародонта. Всі зареєстровані зміни тканин пародонта були підтверджені індексними показниками.

При проведенні типування лейкоцитів ясен за експресією на їх поверхні кластерів диференціації (CD- маркерів) було встановлено, що у всіх хворих з ІХС, порівняно з відомими показниками норми суттєво зростає питомий вміст CD4+ - клітин (Т – хелпери - індуктори) та CD8+ - клітин (цитотоксичні Т-лімфоцити). Імунорегуляторний коефіцієнт CD4/CD8 (співвідношення основних субпопуляцій лімфоцитів) у обстежених пацієнтів вірогідно знижувався - за рахунок більш вираженого зростання кількості CD8-клітин.

В обох групах обстежених хворих вірогідно зростає вміст клітин, що несли маркер натуральних кілерів (CD16+), але при довготривалому лікуванні АСК це підвищення було менш виразним (22,09±0,60 та 37,14±0,61 відповідно). Відомо, що натуральні кілери (NK- клітини) з імунофенотипічними маркерами CD16 проявляють цитотоксичну активність та здатність до продукції цитокінів. При тому, що в здорових яснах їх кількість дуже незначна, їх вміст може зростати з важкістю захворювання.

Згідно з нашими даними, найбільш виражена експресія ICAM-1 відзначалася в групі хворих, що нещодавно приймають АСК (49,09±0,74). Слід відзначити, що на тлі довготривалого прийому АСК цей показник був дещо нижчим (36,64±0,82) з (p<0,05).

У групах обстежених пацієнтів також зростала кількість клітин з рецептором програмування клітинної смерті (CD95+). Найбільш виразне підвищення експресії CD95 відзначалось в групі порівняння (40,05±0,63) на відміну від основної групи, де цей показник вірогідно знижувався (p<0,05) та дорівнював 31,98±1,35.

Висновки

1. Більш, ніж 70,0±4,8% хворих на ІХС які приймають АСК, мають патологічні зміни твердих тканин зубів та тканин пародонта.

2. Частотність та характер скарг, розповсюдженість некарієсної патології, зміни індексних показників тканин пародонта статистично значуще відрізняються у хворих в різні терміни застосування АСК.

3. Переважна більшість пацієнтів (77,0±1,6%), що приймають АСК менш, ніж один рік, мають більш наявні клінічні зміни у тканинах пародонта запального характеру на відміну від тих, що приймають АСК протягом довшого терміну.

4. Проведення типування лейкоцитів ясен за експресією на їх поверхні кластерів диференціації дозволило виявити зростання питомого вмісту усіх досліджуваних CD- маркерів у групі порівняння не тільки у порівнянні з нормою, а також у порівнянні з основною групою.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати свідчать про необхідність подальшого вивчення патологічних змін у тканинах пародонту у даній категорії хворих з метою ранньої діагностики виявлених порушень, а також розробки алгоритму їх лікування та профілактики.

Література

1. Мазур І.П., Передрій В.А., Дулько С.В. Фармакологічні засоби для місцевого лікування тканин пародонту / І.П.Мазур, В.А.Передрій, С.В.Дулько // Современная стоматология.-2010.-№5.-С.47-52.
2. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й. «Аспірин» як доказ ефективності антитромбоцитарної стратегії в первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань // Серце і судини. – 2005. – № 3. – С. 19-26.
3. Омарова Х.О. Совершенствование терапии болезней пародонта у пациентов, длительно принимающих глюкокортикоиды / Х.О. Омарова: автореф. на присвоение научной степени канд. мед. наук спец: 14.01.22. - М., 2003.- 17с.
4. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008) // Medicin Review.-2009.- 1 (06). – P.6-12.
5. Шумаков В.А. Ацетилсалициловая кислота: низкая доза – высокий эффект // Здоров'я України. - 2011.-№6.-с. 63-64.
6. Энтероколит, гастрит, стоматит, гингивит и кариез вызывают таблетки ацетилсалициловой кислоты / А.Л. Ураков, Н.А. Уракова, А.П. Решетников и др. // Медицинский альманах – 2008. - № 2. – С.45-47.
7. Cronin A. Periodontal disease is a risk marker for coronary heart disease? // Evid. Based Dent. – 2009. - 10(1). – P. 22.
8. Correlation between periodontal disease and coronary atherosclerotic heart disease / P. Liu, Y. Zhang, S.J. Wang et al. // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. – 2006. – Vol. 28, № 2. – P. 169-172.
9. Duan J.Y.. Effect of periodontal initial therapy on the serum level of lipid in the patients with both periodontitis and hyperlipidemia. / J.Y. Duan, X.Y. Ou-Yang, Y.X.. Zhou // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2009. – Vol. 18, № 41(Suppl. 1). – P. 36-39.
10. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis / AA Bahekar, S. Singh, S. Saha, J. Saha // Am Heart J. - 2007; 154:830–837.
11. Ryan T. Demmer and Monse Desvarieux The heart of the matter Periodontal infections and cardiovascular disease // J Am Dent Assoc 2006; 137; 14 S-20S.

Емельянов Д.В., Гальчинская В.Ю.

Клинико-иммунологические изменения тканей пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих ацетилсалициловую кислоту

Резюме. Статья посвящена актуальной проблеме, а именно проявлениям в полости рта пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которые вынуждены принимать утвержденную стандартами терапию по этому поводу. Представлена сравнительная характеристика стоматологического и иммунологического статуса пациентов с разным сроком приема ацетилсалициловой кислоты (АСК). Доказано, что более 50% пациентов с ИБС, принимающих АСК, имеют стоматологические жалобы, а более 70% страдают из-за патологических изменений твердых тканей зубов и тканей пародонта. Показано, что пациенты, принимающие АСК менее 1 года, имеют более выраженные изменения твердых тканей зубов и тканей пародонта по распространению и тяжести клинических проявлений, что подтверждено индексными показателями. Проведение типирования лейкоцитов у соскобы с десны по экспрессии на их поверхности кластеров дифференциации, выявило увеличение содержания всех исследуемых CD – маркеров у тех пациентов, которые недавно принимают АСК, не только при сравнении с нормой, а и при сравнении с другой подгруппой. Доказана необходимость во взаимодействии врачей – интернистов и стоматологов с целью ранней диагностики выявленных нарушений, а также разработки алгоритма их лечения и профилактики.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота, пародонт.

Yemelyanov D.V., Galchinska V.Yu.

Clinical and Immunological Changes of Periodontal Tissue in Patients with Coronary Artery Disease, who Take Acetylsalicylic Acid

Summary. The article focuses on an important issue, namely the oral manifestations in patients with coronary heart disease (CHD) who are forced to take an approved standard therapy for this. The comparative characteristic of dental and immunological status of patients with different periods of administration of acetylsalicylic acid (ASA). Proved that more than 50% of patients with coronary artery disease who take

aspirin have dental complaints, and over 70% are due to pathological changes of hard tissue of teeth and periodontal tissues. Shown that patients taking aspirin at least 1 year, have more pronounced changes of hard tissue of teeth and periodontal tissue to spread and severity of clinical symptoms, which is confirmed by index numbers. Conducting typing leukocytes in scrapes with the gum on the expression on the surface of clusters of differentiation, shows an increase in the content of all tested CD - markers in patients who have recently taken aspirin,

not only in comparison with the norm, and when compared to the other subgroups. The necessity of cooperation of doctors - internists and dentists for early diagnosis of violations, as well as developing an algorithm for their treatment and prevention.

Key words: coronary heart disease, acetylsalicylic acid, periodontal.

Надійшла 29.10.2012 року.

УДК 616-08+616.12-009.72+616.12-008.331.1+616.12.008.931.1+615.27

Зозуляк Н.В.

Протекція ендотелію судин у хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією шляхом застосування донатора оксиду азоту L-аргініну (Тівортін) та метаболітогтропного препарату Мексикор

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Метою нашого дослідження було оцінити ефективність лікування хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією на тлі застосування базової терапії та її комбінації з донатором оксиду азоту L-аргініном (Тівортін) та метаболітогтропним препаратом Мексикор. Було обстежено 55 хворих на стабільну стенокардію III ФК з артеріальною гіпертензією. Встановлено, що у досліджуваних хворих препарати Тівортін та Мексикор здатні значно зменшувати прояви ендотеліальної дисфункції, покращувати продукцію ендогенного вазодилатора – оксиду азоту.

Ключові слова: стабільна стенокардія, артеріальна гіпертензія, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

В організмі людини існують численні механізми регуляції гемодинамічного гомеостазу, які включають групи пресорних та депресорних систем, що збалансовані у фізіологічних умовах та забезпечують стабільність гомеостазу. Порушення рівноваги цих систем призводить до розвитку багатьох серцево-судинних захворювань. Основною ланкою патогенезу розвитку стабільної стенокардії (СС) та артеріальної гіпертензії (АГ) є пошкодження ендотелію судин з формуванням ендотеліальної дисфункції, вираженість якої залежить від тривалості захворювання, вираженості АГ, наявності атерогенних дисліпідемій, ефективності медикаментозної терапії та її ангіопротекторної здатності. Поєднання СС та АГ кумулює фактори ризику пошкодження судинного русла і тому потребує активної корекції [1, 2].

За сучасними уявленнями ендотелій є активним ендокринним органом. Він синтезує субстанції, важливі для контролю згортальної системи крові, регуляції тону та артеріального тиску, фільтраційної здатності нирок, скоротливої активності серця, метаболічного забезпечення мозку; а також контролює дифузію води, йонів, продуктів метаболізму. Більшість функцій ендотелію опосередковані синтезом оксиду азоту (NO), який є одним із медіаторів ендотелій-залежної вазодилатації. В умовах відносного дефіциту NO відбувається активація iNOS з гіперпродукцією оксиду азоту. Проте збільшення утворення NO може перетворитись з адаптаційного механізму в ланку патогенезу розвитку ендотеліальної дисфункції. Надлишок оксиду азоту інактивує залізовмісні білки, до яких належать і дихальні ферменти мітохондрій, спричиняє важку вазодилатацію, посилює проникність судин та пригнічує ріст і розвиток клітин. Окрім того, в умовах гіперпродукції NO та підвищеного рівня окисного стресу призводить до підвищеної продукції токсичного пероксинітриду, який здатний стимулювати процеси апоптозу. Відомо, що високі рівні вільних радикалів підвищують проапоптозну активність, натомість низькі рівні – сповільнюють [5, 8].

Таким чином з метою корекції ендотеліальної дисфункції та попередження подальшого прогресування СС та АГ необхідно використовувати препарати, здатні нормалізувати рівні оксиду азоту, підвищити активність антиоксидантних систем організму, знизити рівень окисного стресу та підвищити ефективність антиангінальної та антигіпертензивної терапії. У зв'язку з цим поряд із традиційною терапією перспективним є застосування донатора оксиду азоту L-аргініну (Тівортін) та метаболітогтропного препарату (Мексикор).

Тівортін має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як регулятор процесів енергозабезпечення, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-2 і MCP-1, запобігаючи утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1. Тівортін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що L-аргінін здатен поліпшувати ендотелій-залежну вазодилатацію, підвищувати толерантність до фізичних навантажень, володіє антиоксидантними властивостями [1, 4, 7, 8].

Серед метаболітогтропних засобів особливий інтерес представляє собою препарат Мексикор. Принциповою відмінністю мексикору від інших цитопротекторів є його здатність прямо підвищувати енергосинтезуючу функцію мітохондрій шляхом збільшення доставки і споживання сукцинату ішемізованими клітинами, реалізації феномена швидкого окислення янтарної кислоти сукцинатдегідрогеназою. Існує достатня доказова база, що мексикор на тлі базової терапії покращує ендотелій-залежну вазодилатацію плечової артерії, прискорює процес нормалізації АТ, сприяє зменшенню клінічних проявів СС, знижує вміст ліпопероксидів у крові [3].

Проте немає даних за вплив терапії тівортіном та мексикором на ендотеліальну дисфункцію за умови поєднаної патології – СС III ФК та АГ.

Мета: оцінити ефективність лікування хворих на стабільну стенокардію III ФК з артеріальною гіпертензією шляхом корекції ендотеліальної дисфункції на тлі застосування базової терапії та її комбінації з донатором оксиду азоту L-аргініном (Тівортін) та метаболітогтропним препаратом (Мексикор).

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 55 хворих на стабільну стенокардію III ФК з супутньою артеріальною гіпертензією, середній вік яких становив 59,4 (±1,7) роки. Серед них чоловіків було 36 хворих (65,5 %),