

# ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.314.17-002.1-07:612.115.1/.2(043.2)(045)

## НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПРОТЕИНА С У БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ

**В.Ф. Киричук, Т.В. Симонян**

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»

*Цель работы - установление роли системы протеина С в нарушении свертывания крови и фибринолиза у больных различными формами пародонтита.*

*До начала специфического лечения у больных хроническим пародонтитом имеются нарушения в системе протеина С, которые обуславливают расстройства в процессе свертывания крови: падает активность протеина С, уменьшается резистентность активного фактора Va, увеличивается резерв плазминогена, снижается суммарная антитромбиновая активность крови, в том числе активность антитромбина III. Степень выраженности сдвигов системы протеина С определяется тяжестью хронического пародонтита: чем тяжелее протекает заболевание, тем большие нарушения происходят в системе протеина С. Наиболее выраженные угнетения показателей в системе протеина С выявлены у пациентов с быстропрогрессирующим пародонтитом. Снижение активности протеина С у больных хроническим пародонтитом обусловлено его потреблением в процессе внутрисосудистого свертывания крови, отмеченного при данном заболевании. **Ключевые слова:** пародонтит, протеин С, свертывание крови, фибринолиз.*

## DISTURBANCES IN PROTEIN C SYSTEM IN PATIENTS SUFFERING FROM PERIODONTITIS

**V.F. Kirichuk, T.V. Simonyan**

Saratov State Medical University

*The present research is focused on defining the role of protein C system in the process of blood coagulation and fibrinolysis in patients suffering from different forms of periodontitis.*

*The beginning of specific course of treatment in patients with chronic periodontitis there have been diagnosed disturbances in protein C system, the latter being the reason for blood coagulation disorders, such as: the decrease of protein C activity, the decrease of active factor Va resistance, the increase of plasminogen reserve, the decrease of total antithrombin blood activity, antithrombin III activity including. The degree of changes in protein C system depends on the severity degree of chronic periodontitis: the more severe disease is the more severe disorders it causes in protein C system. The most evident symptoms of depression of indices in protein C system were observed in patients with quick-progressive periodontitis. The decrease of protein C activity is caused by its consumption in the process of intravascular blood coagulation is characteristic periodontitis. **Key words:** periodontitis, protein C, blood coagulation, fibrinolysis.*

Протеин С – витамин-К-зависимый гликопротеин, концентрация которого в плазме крови составляет 2-6 мкг/мл [9, 11] и зависит от ряда факторов – возраста, пола, ряда заболеваний [13]. В крови протеин С циркулирует в форме неактивного профермента, превращение которого в активный фермент, сериновую протеазу, происходит под влиянием тромбина, фактора Ха [10].

Функция активированного протеина С заключается в ингибировании факторов VIIIa и Va. Он также способен усиливать фибринолитическую активность, образуя комплекс с ингибитором тканевого актива-

тора плазминогена, образуемого эндотелием одновременно с тканевым активатором плазминогена [2, 8, 12].

Показано, что коагуляционное звено системы гемостаза у больных хроническим генерализованным пародонтитом нарушено, в частности, за счет снижения антикоагулянтной активности крови, в том числе антитромбина III, а также угнетения антикоагулянтной активности эндотелия сосудов [3, 4, 5, 6, 7]. В то же время не исследован характер сдвигов в таком важном звене естественных антикоагулянтов, как система протеина С.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение роли системы протеина С в патогенезе нарушений в процессе свертывания крови у больных хроническим пародонтитом в фазах обострения и ремиссии.

#### Материалы и методы

Обследованы 82 больных пародонтитом, из которых у 14 пациентов был хронический локализованный пародонтит тяжелой степени тяжести в фазе обострения, у 12 – в фазе ремиссии, у 16 – хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести в фазе обострения, у 15 – в фазе ремиссии. 12 больных имели быстро прогрессирующий пародонтит. Контрольную группу составили 15 практически здоровых донора – добровольца. Возраст обследованных как основной, так и контрольной групп колебался от 16 до 52 лет, средний возраст составил  $34,6 \pm 1,4$  года.

В диагностике заболеваний пародонта исследовали классификацию, принятую на XVI Пленуме Всесоюзного общества стоматологов (1983). Для объективной оценки состояния тканей пародонта в процессе наблюдения и лечения больных использовали следующие тесты: определение гигиенического индекса (J. Greene Vermillion, 1960) и интенсивности кровоточивости десневой борозды зондовой пробой (Muhlemann H.R., 1971), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (Parma G., 1960), пародонтальный индекс (Russel A., 1967), рентгенологическое исследование зубочелюстной системы – ортопантограмма, прицельная внутриротовая рентгенограмма отдельных групп зубов (Рабухина И.А., 1991).

Для исследования показателей системы протеина С использовались коммерческие наборы реагентов фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул) для определения тромбинового времени («Тромбо-тест»), активности антитромбина III («Антитромбин-тест»), резерва плазминогена по уровню индуцированного стрептокиназой эуглобулинового фибринолиза («Фибринолиз-тест»), активности протеина С («Парус-тест»), резистентности фактора Va к действию активированного протеина С («Фактор V-PC-тест»).

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью пакета программ «MED STAT».

#### Результаты исследований

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у пациентов хроническим локализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести в фазе обострения выявлены нарушения в системе протеина С. Так, активность протеина С в значительной степени снижена ( $p_1 < 0,01$ ) по сравнению с группой контроля. Величина тромбинового времени при этом значительно укорочена ( $p_1 < 0,001$ ). Это свидетельствует о наличии в кровотоке у больных активного тромбина, который активирует протеин С. Отмеченное же снижение активности протеина С у данной группы больных может быть следствием его потребления в процессе внутрисосудистого свертывания крови, отмеченного у больных с заболеваниями пародонта [3, 4, 5, 6, 7]. Резистентность плазменного фактора Va к протеину С статистически достоверно снижена ( $p_1 < 0,02$ ). Одновременно происходит уменьшение резерва плазминогена в крови ( $p_1 < 0,02$ ), вероятно, вследствие его потребления, так как фибринолитическая активность крови и активность активаторов

плазминогена у больных пародонтитом увеличена [1, 3, 4, 5, 6]. Активность антитромбина III также снижена ( $p_1 < 0,02$ ) по сравнению с данными группы контроля.

В фазе ремиссии хронического локализованного пародонтита тяжелой степени тяжести не происходит восстановления показателей системы протеина С, так как имеются статистически достоверная разница в их величине по сравнению с данными группы контроля и ее отсутствие по сравнению с пациентами в фазе обострения заболевания (таблица 1).

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что у больных хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести в фазе обострения заболевания также наблюдается снижение активности протеина С ( $p_1 < 0,01$ ), что можно расценивать как следствие его потребления при внутрисосудистом свертывании крови, наблюдаемом у больных хроническим генерализованным пародонтитом [1, 3, 4, 5, 6]. Величина тромбинового времени при этом статистически достоверно сокращалась ( $p_1 < 0,001$ ), что свидетельствует о наличии в крови у данной группы пациентов активного фермента тромбина – активатора протеина С. Резистентность плазменного фактора Va к протеину С статистически достоверно ( $p_1 < 0,02$ ) снижена. Резерв плазминогена в крови также статистически достоверно снижался ( $p_1 < 0,01$ ) вследствие его потребления в связи с тем, что при хроническом генерализованном пародонтите усилена активность системы фибринолиза [1, 3, 4, 5, 6]. Активность естественного антикоагулянта антитромбина III статистически достоверно снижена ( $p_1 < 0,001$ ) также, вероятно, вследствие его потребления в процессе внутрисосудистого свертывания крови.

В фазе ремиссии у больных хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести не происходит восстановления показателей системы протеина С, в связи с чем имеются статистически достоверная разница в их величине по сравнению с группой контроля и ее отсутствие по сравнению с данными группы пациентов в фазе обострения (таблица 2).

Данные, представленные в таблице 3, свидетельствуют, что у больных быстро прогрессирующим пародонтитом активность системы протеина С нарушена. При этом активность протеина С статистически достоверно снижена ( $p_1 < 0,01$ ), в крови имеется активный фермент тромбин, так как тромбиновое время сокращено ( $p_1 < 0,001$ ), то есть имеются условия для активации протеина С. Резистентность плазменного фактора Va к протеину С снижена ( $p_1 < 0,02$ ), а резерв плазминогена уменьшен ( $p_1 < 0,01$ ). Активность естественного антикоагулянта антитромбина III снижена ( $p_1 < 0,001$ ). Изменения в показателях системы протеина С можно рассматривать как следствие их потребления во время внутрисосудистого свертывания крови.

**Заключение.** Таким образом, у больных хроническим пародонтитом тяжелой степени тяжести в фазе обострения в патогенезе нарушений коагуляционного звена гемостаза значительное место занимают изменения в системе протеина С, сопровождающиеся, с одной стороны, активацией ее компонентов, с другой, – их потреблением в процессе внутрисосудистого свертывания крови. В фазе ремиссии заболевания не происходит восстановления показателей системы протеина С.

Таблица 1

**Показатели системы протеина С у больных хроническим локализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести (M±m)**

Показатели	Тромбиновое время, с	Активность антитромбина III, %	Резерв плзминогена, %	Активность протеина С, НО	Резистентность Va фактора, НО
Больные					
Контроль (n=15)	15,2±0,7	104,1±7,3	105,5±8,5	0,80±0,09	1,32±0,21
В фазу обострения (n=14)	11,5±0,4 p <sub>1</sub> <0,001	78,8±5,2 P <sub>1</sub> <0,02	74,7±4,4 p <sub>1</sub> <0,02	0,56±0,06 p <sub>1</sub> <0,01	0,71±0,07 p <sub>1</sub> <0,02
В фазу ремиссии (n=12)	12,4±0,03 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> >0,05	83,1±4,8 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	81,0±5,1 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> >0,05	0,62±0,04 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	0,83±0,06 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> >0,05

Примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с контролем,  
p<sub>2</sub> – по сравнению с данными в фазе обострения.

Таблица 2

**Показатели системы протеина С у больных хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести (M±m)**

Показатели	Тромбиновое время, с	Активность антитромбина III, %	Резерв плзминогена, %	Активность протеина С, НО	Резистентность Va фактора, НО
Больные					
Контроль (n=15)	15,2±0,7	104,1±7,3	105,5±8,5	0,80±0,09	1,32±0,21
В фазу обострения (n=19)	10,8±0,5 p <sub>1</sub> <0,001	76,6±5,3 p <sub>1</sub> <0,001	74,2±6,3 p <sub>1</sub> <0,01	0,54±0,04 p <sub>1</sub> <0,01	0,69±0,05 p <sub>1</sub> <0,02
В фазу ремиссии (n=15)	11,2±0,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	77,8±4,9 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	77,4±5,1 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	0,62±0,05 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> >0,05	0,74±0,03 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> >0,05

Примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с контролем,  
p<sub>2</sub> – по сравнению с данными в фазе обострения.

Таблица 3

**Показатели системы гемостаза и протеина С у больных быстро прогрессирующим пародонтитом (M±m)**

Показатели	Тромбиновое время, с	Активность антитромбина III, %	Резерв плзминогена, %	Активность протеина С, НО	Резистентность Va фактора, НО
Больные					
Контроль (n=15)	15,2±0,7	104,1±7,3	105,5±8,5	0,80±0,09	1,32±0,21
Больные (n=12)	10,9±0,4 p <sub>1</sub> <0,001	74,9±6,0 p <sub>1</sub> <0,001	72,3±4,9 p <sub>1</sub> <0,01	0,52±0,03 p <sub>1</sub> <0,01	0,66±0,05 p <sub>1</sub> <0,02

Примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с контролем.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

- Апальков, И.П. Роль нарушений в микроциркуляции в патогенезе хронического генерализованного пародонтита и их коррекция методом комбинированной КВЧ-терапии. Автореф. дис.... канд. мед. наук / И.П. Апальков. – Саратов, 2004. – 26 с.
- Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. – М., Медицина, 1988, 520 с.
- Микроциркуляторные нарушения у больных хроническим генерализованным пародонтитом и их коррекция методом КВЧ-терапии / В.Ф. Киричук, А.В. Лепилин, И.П. Апальков, Н.Л. Ерокина // Бюл. сибирской медицины. – 2003. - № 2. – С. 99-102.
- Киричук, В.Ф. Сравнительная характеристика коагуляционного звена системы гемостаза у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с заболеваниями гастродуоденальной области / В.Ф. Киричук, Н.С. Симонян // Гемореология в микро- и макроциркуляции. Матер. междунар. конф. – Ярославль, 2005. – С. 146.
- Киричук, В.Ф. Сравнительная характеристика коагуляционного звена системы гемостаза у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с заболеваниями гастродуоденальной области / В.Ф. Киричук, Н.С. Симонян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2005. - № 4 (10). – С. 35-47.
- Киричук, В.Ф. Нарушения процесса свертывания крови у больных хроническим генерализованным пародонтитом при сочетании с эрозивным поражением гастродуоденальной области / В.Ф. Киричук, Н.С. Симонян, В.Ю. Широков // Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Матер. Всерос. конф. – Ярославль, 2005. – С. 45-46.
- Симонян Н.С. Нарушения коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с воспалительными заболеваниями гастродуоденальной области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Н.С. Симонян. – Саратов, 2006. – 26 с.

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 parodontitis, 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 поражаемость 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, ФНОБ, 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-