

Н.А. Терёхина¹, О.Г. Горячева¹, Ю.А. Петрович², С.Э. Реук¹, М.А. Зубарев¹

Исследование α_1 -антитрипсина, орозомукоида и церулоплазмينا в крови и ротовой жидкости при инфаркте миокарда и пародонтите. Подтверждение роли пародонтита как фактора риска инфаркта миокарда

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Показано наличие связи патогенеза пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний, а определение содержания белков острой фазы воспаления в ротовой жидкости при инфаркте миокарда представляется важным для клиники неинвазивным методом диагностики. Результаты собственных исследований изменения содержания трех белков острой фазы воспаления: церулоплазмينا, α_1 -антитрипсина и орозомукоида в ротовой жидкости и плазме крови при пародонтите и инфаркте миокарда позволяют считать пародонтит ещё одним фактором риска сердечно-сосудистой патологии, кроме хорошо известных гипертонии, курения, сахарного диабета.

Ключевые слова: белки острой фазы, инфаркт миокарда, ротовая жидкость, пародонтит, кровь

N.A. Terekhina¹, O.G. Goryacheva¹, Yu.A. Petrovich², S.E. Reuk¹, M.A. Zubarev¹

The investigation of α_1 -antitripsin, orozomukoid and ceruloplasmin in peripheral blood and oral fluid. Parodontitis is one of more risk factors of cardiovascular diseases

¹ Vagner's Perm State Medical Academy, 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20-1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

This article presence the connection between parodontitis and cardiovascular diseases, and definition of the maintenance of acute phase proteins in an oral fluid at patients with acute myocardial infarction is obviously important for clinic. Results of own researches of change of the maintenance of three acute phase proteins: ceruloplasmin, α_1 -antitripsin and orosomucoid in an oral fluid and blood plasma at parodontitis and myocardial infarction allow to consider the parodontitis as one more risk factor of a cardiovascular pathology, except well-known hypertension, smoking, a diabetes.

Key words: acute phase proteins, myocardial infarction, oral fluid, parodontitis, blood

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), несмотря на современные технологии диагностики и лечения, продолжают лидировать по распространенности, инвалидизации и смертности населения. Острый инфаркт миокарда (ИМ) занимает печально лидирующее положение среди всех летальных исходов, обусловленных кардиологической патологией. Количество факторов риска

развития ИМ все возрастает. Факторы риска ССЗ приводят к эндотелиальной дисфункции и инициируют воспалительную реакцию. Определение содержания белков острой фазы (БОФ) воспаления в плазме крови используют в диагностике, оценке эффективности терапии, прогнозировании коронарных катастроф и в качестве маркеров факторов риска [1, 3, 4, 5].

В исследованиях последних лет к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относят пародонтит [8, 9, 14, 15]. Показано, что у больных ИМ показатели липидного спектра и результаты обследования полости рта были значительно хуже. Выявлена тес-

Для корреспонденции: Терёхина Наталья Александровна, д-р мед. наук., зав. каф. биохимии ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России. E-mail: terekhina@list.ru

ная взаимосвязь между рентгенологически идентифицированными периодонтальными повреждениями и развитием атеросклероза коронарных сосудов.

Цель исследования — сравнение изменений содержания БОФ воспаления в ротовой жидкости (РЖ) и плазме крови больных ИМ и больных с хроническим генерализованным пародонтитом для подтверждения роли пародонтита как фактора риска ИМ.

Методика

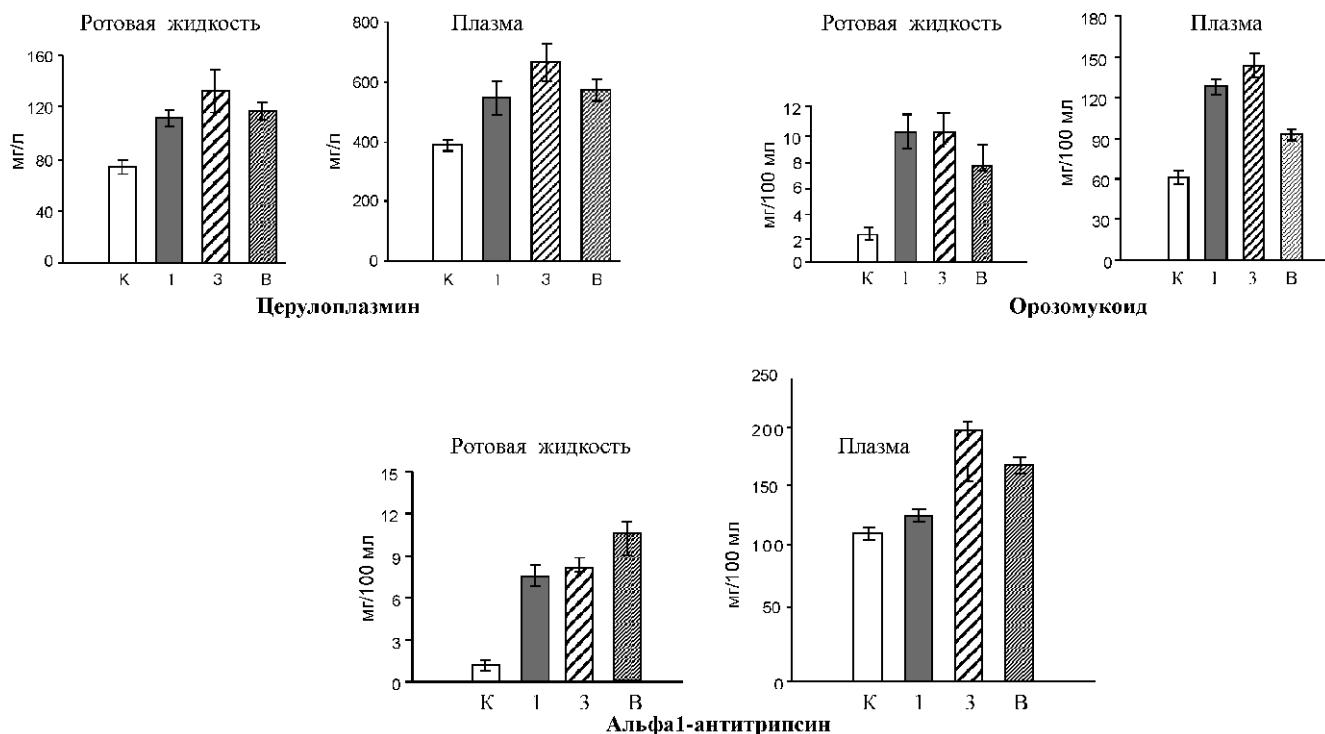
Уровень трех БОФ воспаления: кислого α_1 -гликопротеина (орозомукоида), α_1 -антитрипсина и церулоплазмينا исследовали в плазме крови и РЖ 59 больных крупноочаговым ИМ в динамике на первые, третьи, 14-е — 16-е сутки заболевания и у 10 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП). РЖ собирали после ополаскивания полости рта водой утром до еды, затем 10 мин центрифугировали при 3000 об./мин. Уровень орозомукоида и α_1 -антитрипсина в надосадочной жидкости определяли турбидиметрическим методом иммунохимического анализа [10]. Содержание церулоплазмينا определяли по методу [2]. Принцип метода основан на окислении пара-фенилендиамина при участии церулоплазмينا. Ферментативную реакцию останавливали добавлением фтористого натрия и по оптической плотности образующихся продуктов судили о концентрации церулоплаз-

мина. Контролем служила плазма крови и РЖ 36 практически здоровых людей. Возраст здоровых испытуемых, больных ИМ и больных пародонтитом находился в пределах 40—70 лет. Материалы обработаны статистически.

Результаты и обсуждение

У здоровых людей содержание церулоплазмينا в 5 раз, орозомукоида в 18 раз, α_1 -антитрипсина почти в 100 раз выше в плазме крови, чем в РЖ (рис.1). В РЖ при ХГП содержание церулоплазмينا и орозомукоида достоверно увеличивается до $105,7 \pm 6,6$ мг/л ($p < 0,001$) и $5,2 \pm 0,75$ мг/дл ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с контролем: $74,1 \pm 5,7$ мг/л и $3,42 \pm 0,50$ мг/дл. Уровень α_1 -антитрипсина обнаруживает тенденцию к снижению $0,54 \pm 0,24$ мг/дл по сравнению с контролем $1,22 \pm 0,36$ мг/дл ($p > 0,05$), что может способствовать повышению активности агрессивных протеиназ в очаге воспаления и поддержанию хронического воспаления тканей пародонта.

Мы впервые сопоставили характер клинического течения ИМ с уровнем маркеров воспаления БОФ в РЖ и плазме [5], учитывая, что изменения биохимических параметров РЖ могут преимущественно отражать морфологические и функциональные нарушения пародонта при пародонтите, а биохимические нарушения в плазме крови связаны с нарушениями при ИМ.



Содержание церулоплазмينا, орозомукоида и альфа1-антитрипсина в плазме крови и ротовой жидкости больных инфарктом миокарда. По оси абсцисс: К — контроль; 1 — первые сутки заболевания; 3 — третьи сутки заболевания; В — время выписки из стационара

Так, в первые сутки ИМ содержание церулоплазмينا увеличено в 1,5 раза в плазме и РЖ по сравнению с уровнем у здоровых людей (рисунок). На третьи сутки уровень церулоплазмينا в плазме крови и РЖ возрастал ещё больше. К моменту выписки больного из стационара на 14-е — 16-е сутки после перенесенного ИМ он сохранялся повышенным у 60% пациентов. На основе анализов церулоплазмينا разработан патент РФ неинвазивного способа диагностики окончания острого воспаления в зоне некроза при ИМ [5]. По патенту при содержании в РЖ церулоплазмينا ниже 106 мг/л диагностируют завершённость острого воспаления в зоне некроза. Способ можно использовать при оценке рубцевания в зоне некроза в подостром периоде ИМ, что подтверждено данными ЭКГ при выписке пациента из стационара. Повышенное содержание церулоплазмينا в РЖ свидетельствует о незавершенности острой фазы воспаления в зоне некроза в подострую стадию ИМ. Эти данные следует учитывать при уточнении времени выписки пациента из лечебного учреждения.

В плазме крови и РЖ при ИМ содержание орозумокоида достоверно увеличено в 2,0—2,5 раза и не нормализуется к моменту выписки больного из стационара (рисунок).

На первые сутки ИМ содержание α_1 -антитрипсина в плазме крови достоверно не отличается от значений здоровых лиц. На третьи сутки ИМ содержание этого белка в 1,5 раза выше, чем через сутки, на 14-е — 16-е сутки в 1,5 раза выше контроля. В РЖ уровень α_1 -антитрипсина в острый период ИМ увеличен в 6—7 раз, при выписке больного почти в 10 раз превышает уровень контроля. В РЖ рост данных показателей по отношению к контролю в несколько раз выше, чем в крови.

Таким образом, развитие ИМ приводит к системной и локальной воспалительной реакции, в результате чего концентрация БОФ изменяется как в плазме крови, так и в РЖ, причём их амплитуда и характер в определённой степени зависят от выраженности заболевания, размеров зоны инфаркта. Резкое изменение содержания БОФ в РЖ в остром периоде ИМ может быть использовано в качестве дополнительного критерия острого коронарного события.

Здесь уместно упомянуть, что неинвазивное получение РЖ безболезненно, атравматично в любом возрасте, методы анализа БОФ надёжны, доступны рядовым клинико-биохимическим лабораториям. Особую ценность анализ РЖ представляет при многократных повторных определениях у больного в динамике заболеваний. Исследование РЖ важно не только в теоретическом плане. Оно имеет диагностическое и прогностическое значение. Важно, что рост уровня

БОФ в РЖ может быть маркером нарушений стоматологического и общемедицинского профиля, а также предвестником возможных коронарных катастроф.

Переходя к обсуждению значений обнаруженных изменений, отметим, что во многих работах, опубликованных в последние годы, высказывается мнение о ХГП как факторе риска ССЗ. При пародонтите возникает системное воспаление, дисфункция эндотелия, имеется патогенетическая взаимосвязь с атеросклерозом, в результате чего повышается риск ССЗ [15]. Применяя мета-анализ, нашли, что заболевания, связанные с хроническими инфекциями, в их числе пародонтит, являются факторами риска инсульта, как и давно известные факторы риска инсульта гипертония, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и фибрилляция предсердий [13]. Аналогичны результаты наблюдений, согласно которым пародонтит является фактором риска ИМ и других ССЗ [8, 9, 14]. Метаболический синдром, высокая гиперхолестеринемия и окислительный стресс с накоплением продуктов перекисного окисления липидов, способствуют возникновению пародонтита и ССЗ [7]. Основываясь на плетизмографическом определении отношения скорости кровотока к эндотелиально-независимому вазодилататору ацетилхолину и к эндотелиально-независимому вазодилататору нитропруссиду натрия у 48 пациентов с пародонтитом и 53 лиц без пародонтита, а также на повышении содержания интерлейкина-6 и циркулирующего С-реактивного белка, авторы заключили, что пародонтит ассоциирован с фактором риска патологии коронарных артерий сердца [11]. Этим представлениям соответствуют материалы, подтверждающие, что в основе пародонтита как фактора риска ишемической болезни сердца и вызываемых им ССЗ, лежат механизмы развития воспаления, нарушения гемостаза и дисметаболизма липидов, генерируемые бактериями и их эндотоксинами [12]. Подтверждено, что у больных ХГП достоверно выше риск возникновения ССЗ, чем у людей без пародонтита [6]. К такому выводу авторы пришли, проанализировав 29 публикаций разных авторов, исследовавших ИМ, болезни коронарных артерий и летальные исходы ССЗ.

Можно выделить два основных механизма, определяющих значение ХГП как факторов риска ССЗ: бактериальный и атеросклеротический. Особо важна роль пародонтальных патогенов *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* и других грамотрицательных бактерий и их эндотоксинов. После поступления в ток крови они инфицируют эндотелий сосудов и атеросклеротические бляшки сосудов, способствуют ишемии миокарда, увеличивают синтез агрессивных БОФ воспаления. Взаимодействуя с тканями пародонта, микробы и их эндотоксины повышают выделение цитокинов, провоспалительных интерлейкинов, фактора некроза опухоли, вызывающих гиперемии, нарушающих метабо-

лизм, проницаемость сосудов, антиоксидантную защиту, характерные для воспаления, снижают иммунный ответ организма на микробный антиген. Все это создает условия для развития ССЗ и убеждает, что кроме классических факторов риска ИМ (гипертонии, курения, сахарного диабета), пародонтит занимает существенное место в ряду факторов риска ИМ, а определение БОФ воспаления в РЖ и крови позволяет оценить степень риска. Полноценная профилактика и терапия пародонтита могут снизить количество, либо смягчить выраженность ИМ и других кардиологических катастроф.

Список литературы

1. **Богова О.Т., Чукаева И.И.** Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // Росс. кардиологический журнал. — 2003. — №4. — С. 95–97.
2. **Камышиников В.С.** Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник: В 2 т. Т. 2. 2-е изд.-е. — Минск: Интерпрессервис, 2003. — 463 с.
3. **Ким Л. Б., Калмыкова Е.Ю.** Диагностическое и прогностическое значение сывороточного церулоплазмينا // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — №5. — С. 13–18.
4. **Терёхина Н.А., Горячева О.Г., Зубарев М.А.** Прогностическое значение параметров антиоксидантной защиты при инфаркте миокарда // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — №9. — С. 48.
5. **Терёхина Н.А., Зубарев М.А., Горячева О.Г., Реук С.Э.** Способ диагностики окончания процесса острого воспаления в зоне некроза при инфаркте миокарда // Патент на изобретение №2362998 Зарегистрирован 27 июля 2009 г.
6. **Blaizot A., Vergnes J.N., Nuwwareh S.** et al. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies // *Int. dent. j.* — 2009. — Vol. 59, №4. — P. 197–209.
7. **Bullon P., Morillo J.M., Ramirez-Tortosa M.C.** et al. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? // *J. dent. res.* — 2009. — Vol. 88, №6. — P. 503–518.
8. **Cronin A.** Periodontal disease is a risk marker for coronary heart disease? // *Evid. based dent.* — 2009. — Vol. 10, №1. — P. 22.
9. **Cueto A., Mesa F., Bravo M.** et al. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults // *J. Periodontal Res.* — 2005. — Vol. 40, №1. — P. 36–42.
10. **Dati F., Schumann G., Thomas L.** Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470) // *Eur. j. clin. chem. clin. biochem.* — 1996. — Vol. 34. — №6. — P. 517–520.
11. **Higashi Y., Goto C., Hidaka T.** et al. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 206, №2. — P. 604–610.
12. **Luis-Delgado O., Echevarria-Garcia J.J., Berini-Ayres L., Gay-Escoda C.** Periodontitis as a risk factor in patients with ischemic heart disease // *Med. oral.* — 2004. — Vol. 9, №2. — P. 131–137, 125–131.
13. **Palm F., Urbanek C., Girau A.** Infection, its treatment and the risk for stroke // *Curr. vasc. pharmacol.* — 2009. — Vol. 7, №2. — P. 146–152.
14. **Persson G.R., Persson R.E.** Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk // *J. Clin. Periodontol.* — 2008. — Vol. 35. — Suppl. 8. — P. 362–379.
15. **Tonetti M.S.** Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials // *J. Clin. Periodontol.* — 2009. — Vol. 36. — P. 15–19.

Поступила 29.01.12

Сведения об авторах:

Горячева Ольга Георгиевна — аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России

Петрович Юрий Александрович — д-р мед. наук, засл. деят. науки РФ, проф. ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Реук Светлана Эльмировна — канд. мед. наук, доцент каф. биохимии ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России

Зубарев Михаил Анатольевич — д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России