

УДК 615.2:616.12-008.331.1+616.316-008.8

## ОСОБЕННОСТИ СВОЙСТВ И СОСТАВА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Николаев Н.А., Маршалок О.И., Недосеко В.Б.

*Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»*

Подробная информация об авторах размещена на сайте «Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**Исследование посвящено проблеме состояния органов и тканей полости рта и, в частности, ротовой жидкости у больных гипертонической болезнью на фоне проводимой терапии, с использованием одного, двух или трех препаратов. Выявлены признаки существенного неблагоприятного влияния проводимой терапии на состав и свойства ротовой жидкости. У лиц, подвергающихся длительному воздействию регулирующих артериальное давление лекарственных средств, уменьшается скорость секреции ротовой жидкости, изменяются ее электролитный состав и реакция. В результате ротовая жидкость утрачивает значительную часть протективных свойств, что является фактором ухудшения стоматологического здоровья этой категории больных.**

В последние годы всё большее значение приобретает диагностика изменений, встречающихся у стоматологических пациентов, страдающих соматической патологией и вынужденных регулярно и длительно принимать лекарственные средства [3]. При этом связаны ли стоматологические изменения с патологическим воздействием соматического заболевания, являются ли они проявлением нежелательного эффекта лекарственного средства или на стоматологическую ситуацию влияют одновременно оба эти фактора, часто так и остается невыясненным.

Известны специфические изменения в полости рта, возникающие на фоне приема различных препаратов (бета-адреноблокаторов, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов и др.) [2]. Например, типичным является эффект гиперплазии десны с увеличением относительного содержания коллагеновых компонентов в её соединительной ткани на фоне длительного применения высоких доз нифедипина, при этом эпителиальная гиперплазия происходит не посредством стимуляции про-

лиферативной активности кератоцитов, а за счет пролонгации жизни клеток через редукцию апоптоза. [1]. Однако вопросы возможных стоматологических реакций на уровне субстратов, в частности – изменение свойств ротовой жидкости на фоне комбинированной терапии, включающей длительный одновременный прием препаратов разных групп, до настоящего времени подробного освещения не получили.

Оценке физико-химических свойств ротовой жидкости у больных гипертонической болезнью на фоне хронического приема одного, двух или трех антигипертензивных препаратов посвящено настоящее исследование.

### **Материал и методы**

В исследование включено 90 больных гипертонической болезнью I-II стадии (ВНОК, 2004), с зарегистрированным стажем АГ не менее 10 лет (средний стаж 15,4±5,1 года, медиана 14 лет), старшего трудоспособного возраста (40-59 лет; средний возраст выборки 49,6 лет; медиана 49 лет), в том числе 60 – получающие хроническую антигипертензивную фарма-

котерапию в течение не менее 12 месяцев до момента включения в исследование (основная группа), 30 – не принимающие антигипертензивных лекарственных средств (группа сравнения). В зависимости от схемы антигипертензивной терапии больных основной группы стратифицировали в 3 подгруппы (монокомпонентной, двух- и трехкомпонентной терапии соответственно). Кроме того, больных основной группы и группы сравнения стратифицировали в возрастные подгруппы (40-49 и 50-59 лет). В свою очередь, больных в каждой из подгрупп дополнительно стратифицировали по полу.

Схема антигипертензивной терапии включала: монотерапию ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – подгруппа 1; комбинированную терапию иАПФ и диуретиком (ДУ) – подгруппа 2; комбинированную терапию иАПФ, ДУ и  $\beta_1$ -адреноблокатором (ББ) – подгруппа 3. В качестве средств комбинированной терапии использовали: липофильный иАПФ эналаприл в химической форме эналаприла малеата (ренитек, *Merck Sharp & Dohme B.V.*), ДУ индапамид (арифон, *Servier*; индап, *PRO MED. CS Praha*), селективный липофильный ББ метопролол в химической форме метопролола тартрата (эгилок, *Egis Pharmaceuticals Ltd.*). Выбор лекарственных средств и их препаратов в рамках настоящего исследования основывали на их типичности, эффективности и изученности.

Наблюдение за больными осуществляли в условиях кардиологического стационара (МУЗ «Городской клинический кардиологический диспансер», г. Омск), с выполнением объема исследований, соответствующего требованиям ОСТ 91500.11.0002-2002. Стоматологическое исследование и изучение свойств ротовой жидкости выполняли на базах МУЗ «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 1» (г. Омск) и кафедры терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрава».

В соответствии с дизайном исследования, у участников исследования однократно выполняли стоматологическое обследование, включающее оценку стомато-

логического статуса и развернутое исследование физико-химических свойств ротовой жидкости.

Статистическую значимость результатов исследования оценивали методами параметрической и непараметрической статистики. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Pierson ( $\chi^2$ ), информационной статистики Callback. Проверка гипотезы о различии в независимых выборках осуществлялась по критериям Wald-Wolfowitz и Mann-Whitney. Для проверки гипотезы о различии в связанных выборках использовался критерий Wilcoxon (Matched Pairs Test). Статистическая обработка материала, построение графиков и таблиц производились с использованием программных пакетов статистической обработки данных SPSS 13.0 и StatSoft Statistica 6.0 for Windows.

#### Результаты исследования

При оценке физико-химических свойств ротовой жидкости изучали pH, вязкость, скорость секреции и поверхностное натяжение ротовой жидкости, а также количественно оценивали содержание в ней основных электролитов (натрия, калия, кальция, фосфора) и белка.

Установлено, что у больных АГ на фоне монотерапии эналаприлом в возрастной группе больных 40-49 лет (1 возрастная группа) скорость секреции составляла 0,17 мл/мин, а у больных 50-59 лет (2 возрастная группа) она возрастала до 0,19 мл/мин. Показатель pH был незначимо большим в 1 возрастной группе (7,20 против 7,17). Вязкость ротовой жидкости была значимо большей у лиц 40-49 лет, чем в возрасте 50-59 лет – (0,94 спз и 0,84 спз соответственно). Поверхностное натяжение ротовой жидкости статистически не значимо увеличивалось с возрастом, так в 1 возрастной группе оно составляло 58,47 мН/м, а во 2 возрастной группе – 63,29 мН/м. Концентрация общего  $\text{Ca}^{2+}$  была большей в 1 возрастной группе (0,07 г/л), чем во второй (0,05 г/л). Наибольшие значения концентрации активного  $\text{Ca}^{2+}$  отмечались в ротовой жидкости у лиц 1 возрастной группы – 0,0005 г/л (во 2 возрастной группе – 0,0004 г/л). Концентрация  $\text{Na}^+$  и  $\text{P}^{3+}$  в ротовой жидкости в возрастных груп-

пах была практически одинаковой. Концентрация в ротовой жидкости  $K^+$  была незначимо большей в 1 возрастной группе (0,94 г/л), чем во 2 возрастной группе (0,93 г/л). Концентрация в ротовой жидкости белка была значимо большей у лиц 1 возрастной группы (1,25 мг/мл против 1,19 мг/мл).

У участников исследования получающих битерапию (эналаприл + гидрохлортиазид) значение рН статистически незначимо увеличивалось с 6,93 в 1 возрастной группе до 7,12 во второй. Вязкость ротовой жидкости была наибольшей во 2 возрастной группе (0,92 спз против 0,88 спз), как и поверхностное натяжение ротовой жидкости (63,04 мн/м против 62,0 мн/м). Концентрация общего  $Ca^{2+}$  в ротовой жидкости была одинаковой в возрастных группах (0,05 г/л), в то время как значения показателя, характеризующего концентрацию активного  $Ca^{2+}$  оказались незначимо большими в 1 возрастной группе (0,0004 г/л против 0,0003 г/л). Концентрации  $Na^+$  и  $K^+$  в ротовой жидкости незначимо увеличивались с возрастом. Значения показателя, характеризующего концентрацию  $P^{3+}$ , было значимо большим в 1 возрастной группе (0,19 г/л против 0,16 г/л), как и содержание общего белка в ротовой жидкости (1,38 мг/мл против 1,18 мг/мл).

У участников исследования получающих тритерапию (эналаприл + гидрохлортиазид + метопролол) значение показателя рН было значимо большим во 2 возрастной группе, чем в первой (7,08 и 6,85 соответственно), также, как и значение показателя, характеризующего поверхностное натяжение ротовой жидкости (60,33 мн/м против 60,02 мн/м). Вязкость ротовой жидкости была наибольшей в 1 возрастной группе (1,29 спз против 0,86 спз). Концентрация общего и активного  $Ca^{2+}$  была одинаковой в обеих возрастных группах. Концентрации  $Na^+$  и  $K^+$  в ротовой жидкости были незначимо большими в 1 возрастной группе, тогда как концентрации  $P^{3+}$  и белка – во 2 возрастной группе (0,21 г/л против 0,17 г/л).

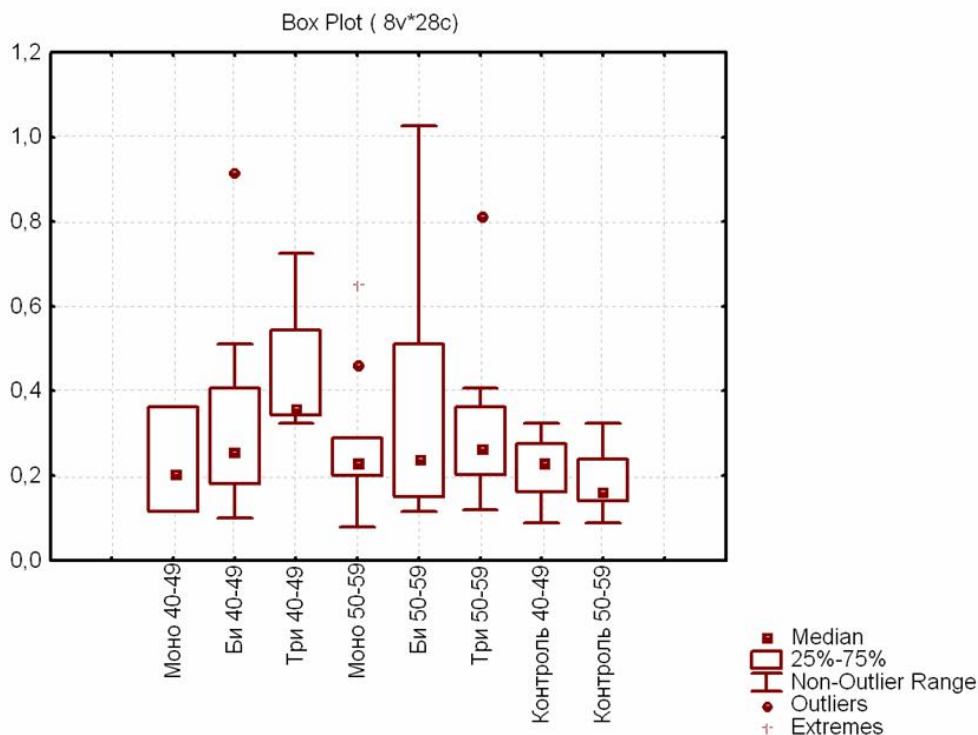
### Обсуждение

Полученные в исследовании результаты продемонстрировали, что у больных АГ на фоне проводимой фармакотерапии терапии значимо меняются физико-химические свойства ротовой жидкости. Так медианное значение рН оказалось наибольшим в группе больных, получающих монотерапию (7,2), и последовательно снижалось пропорционально увеличению количества принимаемых препаратов (7,1-7,0 на фоне битерапии, 7,1-6,8 на фоне тритерапии), при этом в выборке больных 40-49 лет эта тенденция становилась статистически значимой (Wald-Wolfowitz Test;  $p=0,047$ ). Вязкость ротовой жидкости возрастала у лиц получающих тритерапию (0,97 спз), в то время как в группах моно- и битерапии ее значения были меньшими и практически одинаковыми (0,89 и 0,88 спз).

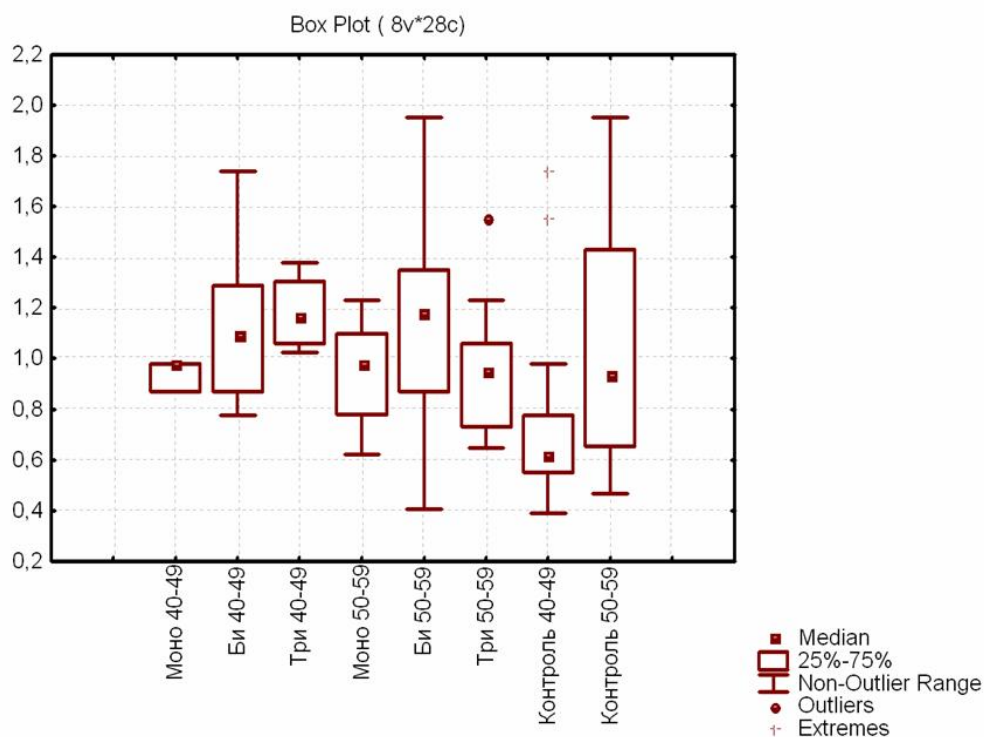
Еще более заметной оказалась динамика соотношения в ротовой жидкости концентраций  $Na^+$  и  $K^+$ . У больных 40-49 лет медианные значения концентрации  $Na^+$  (рис. 1), соответствуя показателю контроля в выборке получающих монотерапию, значимо повышались у больных на фоне битерапии (Wald-Wolfowitz Test;  $p=0,04$ ), и еще более заметно на фоне трехкомпонентной терапии (Wald-Wolfowitz Test;  $p=0,0012$ ). Та же тенденция, хотя несколько менее выраженная, наблюдалась у больных 50-59 лет.

Концентрация  $K^+$ , напротив, в целом соответствовала значениям контроля, при этом размах ее двуквартильной выборки в группах исследования оказался меньшим, чем у участников исследования не получающих фармакотерапию (рис. 2).

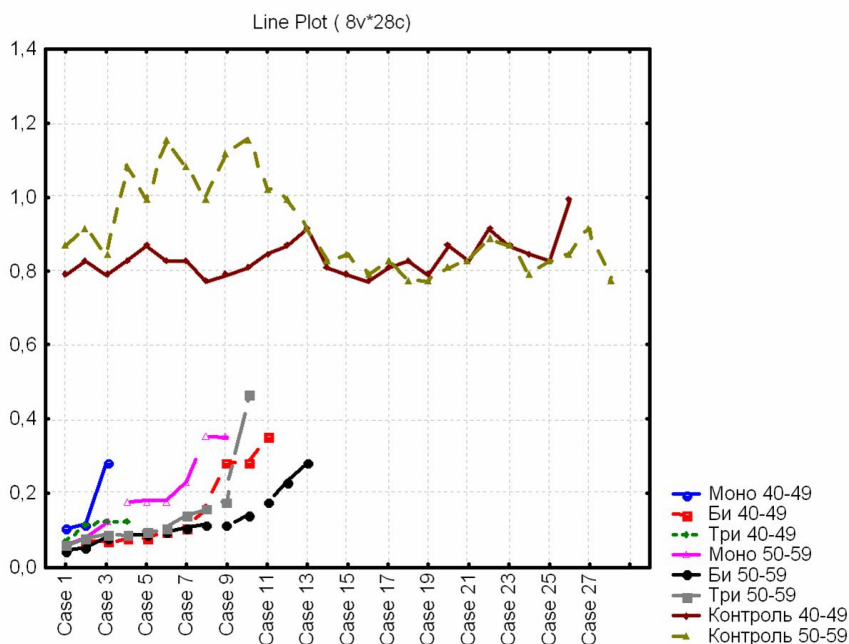
Но наиболее показательным оказалось изменение скорости секреции ротовой жидкости (рис. 3). У больных АГ получающих фармакотерапию, во всех выборках всех возрастных групп скорость секреции ротовой жидкости была значимо меньшей (Wald-Wolfowitz Test; во всех случаях  $p<0,0001$ ), чем в контроле.



**Рис. 1.** Box Plot распределение концентрации  $\text{Na}^+$  (г/л) в ротовой жидкости участников исследования в зависимости от вида фармакотерапии, в сравнении с контролем (участники исследования, не получающие фармакотерапию).



**Рис. 2.** Box Plot распределение концентрации  $\text{K}^+$  (г/л) в ротовой жидкости участников исследования в зависимости от вида фармакотерапии, в сравнении с контролем (участники исследования, не получающие фармакотерапию)



**Рис. 3.** Line-Plot распределение скорости секреции ротовой жидкости (мл/мин) в сериях наблюдений в зависимости от вида фармакотерапии, в сравнении с контролем (участники исследования, не получающие фармакотерапию).

Интересно, что снижение скорости секреции ротовой жидкости не сопровождалось значимым изменением поверхностного натяжения и вязкости ротовой жидкости, при стабильном количественном содержании в ней белка.

Таким образом, выполненное исследование позволило выявить существенное неблагоприятное влияние проводимой антигипертензивной фармакотерапии на состав и свойства ротовой жидкости. При этом у лиц, подвергающихся длительному воздействию антигипертензивных средств, уменьшение скорости, а, следовательно, и объема секреции ротовой жидкости, при изменении ее электролитного состава и снижении рН приводит к тому, что ротовая жидкость утрачивает значительную часть протективных свойств, что не может не отразиться на состоянии стоматологического здоровья этой категории больных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдуазимова, Л.А. Влияние неблагоприятных факторов медеплавильного производства на состав и свойства ротовой жидкости / Л.А. Абдуазимова, С.А. Зуфаров, У.К. Ибрагимов // *Стоматология*, 2001. - N 4. - С. 17-20.
2. Бобокалонова. З.М. Клинико-функциональная характеристика изменений слизистой оболочки полости рта и пародонта при гипертонической болезни : дис. ... канд. мед. наук / З.М. Бобокалонова (ТИППМК).
3. Терапевтическая стоматология: Учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. Е.В. Боровского. – М.: «Медицинское информационное агентство», 2003. – 840 с.

**FEATURES OF PROPERTIES AND STRUCTURE OF THE ORAL LIQUID AT SICK  
OF HYPERTONIC ILLNESS ON THE BACKGROUND OF COMBINED  
PHARMACOTHERAPY**

Nikolayev N.A., Marshalok O.I., Nedoseko V.B.  
*Omsk state medical academy of Roszdrav, Omsk*

Research is devoted to a problem of a condition of bodies and fabrics of an oral cavity and, in particular, to an oral liquid at sick by hypertonic illness on a background of spent therapy, with use of one, two or three preparations. Attributes of essential adverse influence of spent therapy on structure and properties of an oral liquid are revealed. At the persons, adjusting medical products exposed to long influence arterial pressure, speed of secretion of an oral liquid decreases, the structure and reaction change it electrolytes. As a result the oral liquid loses a significant part of protective properties that is the factor of deterioration of stomatologic health of this category of patients.