

## **ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЕКТОР-МЕТОДИКИ**

**Ошноков К.А., Брагин Е.А., Барычева Л.Ю.**

*ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, Россия (355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310), e-mail: emxadik@mail.ru*

В последние годы большое внимание уделяется совершенствованию этиопатогенетической терапии воспалительных заболеваний пародонта. Целью исследования явилась оценка эффективности лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом с применением ультразвуковой системы «Vector» на основании динамики интерлейкинов десневой жидкости. Обследовано 135 человек с хроническим генерализованным пародонтитом, в том числе 45 пациентов с пародонтитом легкой степени, 43 – с пародонтитом средней степени, 45 – с пародонтитом тяжелой степени. Установлено, что прогрессирование пародонтита сопровождается увеличением провоспалительных интерлейкинов в десневой жидкости. Определение уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-18 является информативным неинвазивным методом, позволяющим мониторировать активность воспалительного процесса в тканях пародонта, оценивать прогноз хронического пародонтита. Применение УЗ-системы «Vector» в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита способствует снижению воспалительного процесса в тканях пародонта, о чем свидетельствует снижение уровня провоспалительных интерлейкинов, сохраняющееся в течение 6 месяцев после лечения.

Ключевые слова: пародонтит, провоспалительные цитокины, патогенетическое значение, мониторинг лечения.

## **CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS DURING TREATMENT USING VECTOR-PROCEDURE**

**Oshnokov A.K., Bragin E.A., Barycheva L.Y.**

*GBOU VPO "Stavropol state medical university" Health Ministry of Russian Federation, 355017, Stavropol, Russia (355017, Stavropol, Mira street, 310), e-mail: emxadik@mail.ru*

In recent years, much attention is paid to the improvement of etiopathogenetic therapy of inflammatory periodontal diseases. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of treatment of patients with chronic generalized periodontitis using ultrasonic system «Vector» on the basis of the dynamics of interleukins gingival fluid. The study involved 135 people with chronic generalized periodontitis including 45 patients with mild periodontitis, 43 - with periodontitis moderate, 45 - with severe periodontitis. It was found that the progression of periodontal disease is accompanied by an increase in pro-inflammatory interleukins in the gingival fluid. Determination of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18 is an informative non-invasive method to monitor the activity of the inflammatory process in periodontal tissues, to assess the prognosis of chronic periodontitis. The use of ultrasonic system «Vector» in the treatment of chronic generalized periodontitis reduces inflammation in the periodontal tissues, as evidenced by the reduction of pro-inflammatory interleukins, continued for 6 months after treatment.

Keywords: periodontitis, proinflammatory cytokines, pathogenetic significance, monitoring of treatment.

Повышение эффективности лечения заболеваний пародонта – одна из актуальных проблем в практике врача-стоматолога [3]. К настоящему времени сформировалась цитокиновая концепция развития хронического пародонтита [2, 6, 8]. Активированные пародонтогенными микробами моноциты и макрофаги продуцируют каскад провоспалительных цитокинов, способствующих повреждению тканей пародонта, ремоделированию и резорбции кости [5, 6, 7, 8, 9].

Выявлено повышение концентрации отдельных интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8) в сыворотке крови и десневой жидкости (ДЖ) у пациентов с пародонтитом [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Существует мнение о прогностически неблагоприятном значении длительной гиперпродукции иммунных медиаторов в развитии хронического воспаления в пародонте [6].

В последние годы все большее внимание уделяется совершенствованию этиопатогенетической терапии воспалительных заболеваний пародонта. В публикациях последних лет показана высокая клиническая эффективность ультразвуковой системы «Vector» в комплексной терапии хронического пародонтита [3]. Однако отсутствуют данные о динамике провоспалительных цитокинов на фоне лечения и в ходе отдаленного наблюдения пациентов, получавших лечение с использованием системы «Vector».

**Цель исследования:** оценка эффективности лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом с применением ультразвуковой системы «Vector» на основании динамики интерлейкинов десневой жидкости.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находилось 135 человек (70 мужчин и 65 женщин) с хроническим генерализованным пародонтитом в возрасте от 22 до 65 лет. В группу I вошли 45 пациентов с пародонтитом легкой степени, в группу II – 47 пациента с пародонтитом средней степени, в группу III – 43 пациентов с пародонтитом тяжелой степени. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Обследование и лечение больных проводилось на базе стоматологической клиники «Центр образовательной и клинической стоматологии профессора Брагина», г. Ставрополь.

Критерии включения: хронический генерализованный пародонтит в стадии обострения, отсутствие профессиональной гигиены перед обследованием и системных заболеваний.

Оценку стоматологического статуса и базисное лечение осуществляли в соответствии с общепринятыми критериями. Состояние гигиены полости рта, количество зубного налета определяли с помощью упрощенного индекса гигиены ОНI-S, n- Green – Vermittion. Распространенность воспалительных изменений в тканях пародонта – с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса РМА в модификации Parma.

Стандартное лечение пациентов с обострением хронического генерализованного пародонтита включало профессиональную гигиену полости рта, а также проведение местной противовоспалительной терапии с использованием 0,02 % раствора хлоргексидина и геля «Метрогил Дента».

Удаление зубных отложений осуществляли с применением ультразвуковой системы «Vector».

Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-18 в десневой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «Вектор-Бест». Иммунологическое обследование проводили до лечения, а также через 21 день, 3 месяца и 6 месяцев после лечения.

Для статистического анализа данных использовали пакет программ «Primer of Biostat 4,0», Attestat 10.5.1.». Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерии Крускала – Уоллиса, Ньюмена – Кейлса, Данна. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** При определении содержания ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости выявлено повышение показателей у пациентов с легкой ( $26,4 \pm 4,50$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), среднетяжелой ( $40,7 \pm 4,45$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) и тяжелой ( $62,0 \pm 13,0$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) степенью пародонтита по сравнению с контрольной группой ( $13,1 \pm 3,64$  пг/мл) (таблица).

Известно, что ИЛ-1 $\beta$  обладает повреждающим действием на ткани пародонта, а его уровень в ДЖ коррелирует с потерей альвеолярной кости и является эффективным показателем для оценки воспаления тканей пародонта [9]. В ряде исследований показано, что уровень ИЛ-1 $\beta$  может быть использован в качестве биомаркера воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта [2]. Увеличение тяжести пародонтита сопровождается увеличением ИЛ-1 $\beta$  в ДЖ, снижение содержания ИЛ-1 $\beta$  свидетельствует об успешности лечения [8, 9].

Содержание ИЛ-6 в ДЖ увеличивалось у пациентов всех групп ( $p < 0,05$ ). Максимальные уровни ИЛ-6 отмечались у больных с тяжелой степенью пародонтита ( $3,0 \pm 0,15$  пг/мл) с достоверными отличиями от пациентов с легкой ( $1,7 \pm 0,45$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) и средней ( $2,3 \pm 0,51$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) степенью тяжести заболевания. Показатели ИЛ-6 у здоровых пациентов составили  $1,4 \pm 0,37$  пг/мл.

Высокие концентрации ИЛ-6 в воспаленных тканях десны подтверждены в современных иммуногистохимических исследованиях [6]. Показано увеличение экспрессии мРНК ИЛ-6 у пациентов с заболеваниями пародонта, установлена роль ИЛ-6 в резорбции кости [5, 6].

Уровень ФНО- $\alpha$  в ДЖ достоверно повышался у больных с легкой ( $28,4 \pm 6,85$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), среднетяжелой ( $40,5 \pm 5,83$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) и тяжелой ( $47,0 \pm 6,00$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) степенью пародонтита по сравнению с контрольной группой ( $13,8 \pm 2,53$  пг/мл).

Большинство исследователей считают ФНО- $\alpha$  одним из основных интерлейкинов, участвующих в патогенезе заболеваний пародонта [6, 8]. Установлено, что ФНО- $\alpha$  индуцирует выработку металлопротеиназ, способствуя деструкции коллагена и костной резорбции [8].

При определении ИЛ-18 в ДЖ выявлено повышение его уровня у пациентов всех групп. Показатели ИЛ-18 у здоровых людей составили  $10,5 \pm 1,83$  пг/мл, при легкой степени пародонтита достигали  $16,5 \pm 2,15$  пг/мл, при пародонтите средней тяжести –  $20,5 \pm 3,17$  пг/мл, при тяжелой степени заболевания –  $24,5 \pm 1,90$  пг/мл.

В единичных литературных источниках показано, что ИЛ-18 может участвовать в периодонтальной деструкции и прогрессировании пародонтита, существует мнение о целесообразности его определения для оценки эффективности лечения [5, 7].

При сравнительной характеристике уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от тяжести пародонтита, максимальные показатели ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-18 в десневой жидкости отмечались у пациентов с тяжелой степенью пародонтита ( $p < 0,05$ ).

При динамическом анализе показателей интерлейкинов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом установлено снижение провоспалительных цитокинов в ДЖ, сохранявшееся в течение 6 месяцев после терапии с применением ультразвуковой системы «Vector».

Показатели ИЛ-1 $\beta$  достоверно уменьшались у больных с пародонтитом легкой, среднетяжелой и тяжелой формой заболевания (таблица). При этом уровень ИЛ-1 $\beta$  при легкой форме пародонтита существенно приблизился к показателям у здоровых людей и достоверно не отличался от контрольных значений при обследовании через 21 день ( $19,2 \pm 3,80$  и  $13,1 \pm 3,64$ ), 3 месяца ( $15,2 \pm 2,00$  и  $13,1 \pm 3,64$ ) и 6 месяцев ( $16,3 \pm 3,00$  и  $13,1 \pm 3,64$ ) после лечения.

При определении ИЛ-6 у пациентов с легкой и тяжелой степенью пародонтита достоверное уменьшение показателей определялось уже через 21 день после терапии, у пациентов со среднетяжелой формой пародонтита динамика была отсроченной и регистрировалась только при обследовании через 3 месяца. Следует отметить, что у пациентов всех групп через 3 и 6 месяцев после лечения уровни ИЛ-6 в ДЖ были сопоставимыми с показателями у здоровых людей.

Группа обследованных		ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	ИЛ-18 (пг/мл)
Пародонтит легкой степени (n=45)	до лечения	$26,4 \pm 4,50^*$	$1,7 \pm 0,45^*$	$28,4 \pm 6,85^*$	$16,5 \pm 2,15^*$
	через 21 день	$19,2 \pm 3,80^{**}$	$1,5 \pm 0,40^{**}$	$18,5 \pm 4,90^{**}$	$14,7 \pm 1,72$
	через 3 месяца	$15,2 \pm 2,90^{**}$	$1,4 \pm 0,30^{**}$	$16,2 \pm 3,70^{**}$	$14,0 \pm 1,92$
	через 6 месяцев	$16,3 \pm 3,00^{**}$	$1,5 \pm 0,45^{**}$	$17,3 \pm 3,40^{**}$	$10,1 \pm 1,50$
Пародонтит средней степени (n=47)	до лечения	$40,7 \pm 4,45^*$	$2,3 \pm 0,51^*$	$40,5 \pm 5,83^*$	$20,5 \pm 3,17^*$
	через 21 день	$31,4 \pm 4,80^{**}$	$2,0 \pm 0,40^*$	$31,6 \pm 5,20^{**}$	$13,7 \pm 1,25^{**}$
	через 3 месяца	$26,2 \pm 3,60^{**}$	$1,6 \pm 0,40^{**}$	$27,5 \pm 4,10^{**}$	$12,1 \pm 1,30^{**}$
	через 6 месяцев	$28,2 \pm 3,40^{**}$	$1,7 \pm 0,50^{**}$	$29,3 \pm 4,50^{**}$	$12,9 \pm 2,21^{**}$
Пародонтит тяжелой степени (n=43)	до лечения	$62,0 \pm 13,0^*$	$3,0 \pm 0,15^*$	$47,0 \pm 6,00^*$	$24,5 \pm 1,90^*$
	через 21 день	$45,2 \pm 7,80^{**}$	$2,4 \pm 0,50^{**}$	$31,8 \pm 5,90^{**}$	$18,7 \pm 2,16^{**}$
	через 3 месяца	$37,2 \pm 5,90^{**}$	$1,8 \pm 0,40^{**}$	$27,3 \pm 4,70^{**}$	$16,5 \pm 2,10^{**}$

	через 6 месяцев	39,3±6,0*/**	1,9±0,50**	29,8±4,40*/**	14,2±1,87**
Здоровые (n=30)		13,1±3,64	1,4±0,37	13,8±2,53	10,5±1,83

\* –  $p < 0,05$  – по сравнению с контрольной группой; \*\* –  $p < 0,05$  – по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена – Кейлса, критерий Данна).

Снижение показателей ФНО- $\alpha$  в течение 6 месяцев после лечения установлено у пациентов всех групп. Однако только у больных с пародонтитом легкой степени тяжести уровень ФНО- $\alpha$  в динамике наблюдения не отличался от контрольных значений и составил 18,5±4,90 пг/мл через 21 день, 16,2±3,70 пг/мл через 3 месяца и 17,3±3,40 пг/мл через 6 месяцев после лечения.

Показатели ИЛ-18 достоверно снижались у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания, получавших лечение с использованием vector-методики, у больных с легкой формой пародонтита – имели тенденцию к снижению. При этом во всех группах больных значения ИЛ-18 существенно приближались к показателям ИЛ-18 в контрольной группе с отсутствием достоверных отличий при обследовании через 21 день, 3 и 6 месяцев после терапии.

**Заключение.** Таким образом, прогрессирование пародонтита сопровождается увеличением провоспалительных интерлейкинов в десневой жидкости, что подтверждает их патогенетическое значение в процессах воспаления и ремоделирования костной ткани.

Определение уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-18 является информативным неинвазивным методом, позволяющим мониторировать активность воспалительного процесса в тканях пародонта, оценивать прогноз хронического пародонтита.

Применение УЗ-системы «Vector» в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита способствует снижению воспалительного процесса в тканях пародонта, о чем свидетельствует снижение уровня провоспалительных интерлейкинов, сохраняющееся в течение 6 месяцев после лечения.

### Список литературы

1. Антонова И.Н., Левин М.Я., Косова Е.В., Николаева Е.Н., Назаров П.Г. Регулирующая роль цитокинов в развитии воспалительного процесса при острой фазе хронического катарального гингивита у спортсменок / И.Н. Антонова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13. – №4. – С.46-51.
2. Волкова М.Н., Янченко В.В. Исследование интерлейкина 1 $\beta$ , интерферона  $\gamma$ , интерлейкина 2 в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом, хроническим гингивитом и периодонтально здоровых // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т.10. – № 4. – С.56-60.

3. Лукиных Л.М., Круглова Н.В. Хронический генерализованный пародонтит. Часть II. Современные методы лечения и профилактики // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С.140-142.
4. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронического пародонтита / А.К. Ошноков, Е.А. Брагин, Л.Ю. Барычева, З.Ф. Хараева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 4 (36). – С. 380-381.
5. Современные иммуноморфологические аспекты диагностики заболеваний пародонта / Л.Ю. Островская [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 9 (3). – С.453-456.
6. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in the gingival tissue of patients with periodontitis / K. Noh [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2013. – № 6. – P. 847-851.
7. Effectiveness of non-surgical treatment to reduce IL-18 levels in the gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease / B.O. De Campos [et al.] // Brazilian Dental Journal. – 2012. – № 23 (4). – P. 428-432.
8. Gupta G. Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator- II: Inflammatory mediators, host-response modifiers and chair side diagnostic aids // J. Med. Life. – 2013. – № 6 (1). – P.7-13.
9. Yaghobe S., Khorsand A., Paknejad M. Comparison of Interleukin-1 $\beta$  Levels in Gingival Crevicular Fluid and Peri-Implant Crevicular Fluid and Its Relationship with Clinical Indexes // Journal of Dentistry of Tehran University of Medical Sciences. – 2013. – № 10 (1). – P. 1-9.

**Рецензенты:**

Федько Н.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь;

Калмыкова А.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь.