

## ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЕКТОР-МЕТОДИКИ

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

*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: for\_ludmila@inbox.ru*

В последние годы большое внимание уделяется совершенствованию этиопатогенетической терапии воспалительных заболеваний пародонта. Цель исследования: оценка эффективности лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом с применением ультразвуковой системы «Vector» на основании динамики интерлейкинов десневой жидкости. Обследованы 135 человек с хроническим генерализованным пародонтитом: 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 IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL18, IL10 является информативным неинвазивным методом, позволяющим мониторировать активность воспалительного процесса в тканях пародонта. Применение УЗ-системы «Vector» в комплексной терапии заболевания способствует снижению уровня провоспалительных интерлейкинов в течение 6 месяцев после лечения.

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

## DYNAMICS OF CITOKINES IN GINGIVAL FLUID IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS DURING COMPLEX THERAPY WHEN USING VECTOR-METHODS

Oshnokov A.K., Bragin E.A., Barycheva L.Yu.

*FGBO VO «Stavropol state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Stavropol, e-mail: for\_ludmila@inbox.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 when using ultrasonic system «Vector» on the basis of the dynamics of interleukins gingival fluid. The study involved 135 people with chronic generalized periodontitis: 45 patients with mild periodontitis, 43 – with periodontitis moderate, 45 – with severe periodontitis. It has been found that the progression of periodontal disease is accompanied by an increase in pro-inflammatory interleukins in the gingival fluid. Determination of IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL18, IL10 is an informative non-invasive method to monitor the activity of the inflammatory process in periodontal tissues. The use of ultrasonic system «Vector» in the treatment of chronic generalized periodontitis reduces inflammation in the periodontal tissues within 6 months after treatment.

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

Распространенность воспалительных заболеваний пародонта в России и в мире неуклонно растет, пораженность населения достигает 80% и более, сопровождается потерей зубов и ухудшением течения многих хронических соматических заболеваний, что определяет проблему профилактики и лечения хронического пародонтита как одну из самых значимых медицинских и социальных проблем [1, 3].

В последние десятилетия сформировалась и получила развитие цитокиновая концепция развития хронического генерализованного пародонтита [2, 4, 5, 6]. Активированные пародонтопатогенными микробами, иммунокомпетентные клетки синтезируют широкий спектр провоспалительных медиаторов, способствующих

повреждению тканей пародонта, ремоделированию и резорбции кости, определяя сценарий развития заболевания [4, 5, 6].

В последние годы все большее внимание уделяется совершенствованию терапевтической тактики при воспалительных заболеваниях пародонта [1, 3]. Большое значение имеют современные ультразвуковые и лазерные методы, которые стали неотъемлемой частью комплексного лечения больных с хроническим генерализованным пародонтитом [1].

**Цель исследования.** Определение эффективности комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита с использованием методики VECTOR на основании динамики определения цитокинов в десневой жидкости.

**Материал и методы исследования.** В работе использованы данные, полученные при обследовании и лечении 135 человек (70 мужчин и 65 женщин) с хроническим пародонтитом (ХП) в возрасте от 22 до 65 лет. У 45 пациентов диагностировался ХП легкой степени (группа I), у 47 – ХП средней степени (группа II) и у 45 – ХП тяжелой степени (группа III).

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

В исследование не были включены пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями в декомпенсированной стадии, сахарным диабетом, острыми и хроническими инфекциями, аутоиммунными, аллергическими и онкологическими заболеваниями, а также пациенты, злоупотребляющие курением или алкоголем. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц с интактным пародонтом.

Для оценки состояния тканей пародонта использовали клинические индексы – папиллярно-маргинально-альвеолярный (РМА), пародонтальный индекс Рассела (PI) и индекс кровоточивости зубодесневой борозды (SBI).

Стандартное лечение пациентов с обострением хронического генерализованного пародонтита включало профессиональную гигиену полости рта, а также проведение местной противовоспалительной терапии с использованием 0,02%-ного раствора хлоргексидина и геля «Метрогил Дента». Удаление зубных отложений в основной группе осуществляли с применением ультразвуковой системы «Vector».

Содержание IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6, IL17, IL18, IL4, IL10 в десневой жидкости (ДЖ) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «Вектор-Бест».

Диспансерное наблюдение с мониторингом клинических и иммунологических показателей проводили через 21 день, 3 и 6 месяцев после осуществленного лечения.

Для статистического анализа данных использовали пакет программ «Primer of Biostat 4,0», Attestat 10.5.1.». Количественные значения с распределением, отличным от нормального, представляли в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Me (Q1-Q)). Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерии Ньюмена—Кейлса, Данна. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициентов линейной корреляции Спирмэна. Для оценки риска развития хронического пародонтита вычисляли отношение шансов с определением 95% доверительного интервала, строили кривые Каплана—Майера с оценкой достоверности различий с помощью логрангового критерия с поправкой Йетса.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При определении содержания интерлейкинов в десневой жидкости до лечения выявлено увеличение показателей провоспалительных цитокинов – ИЛ1 $\beta$ , TFN $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ17, ИЛ18 у больных всех клинических групп, зависящее от тяжести заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Содержание цитокинов в десневой жидкости у пациентов с хроническим пародонтитом

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа I (n=45)	Группа II (n=47)	Группа III (n=43)	P
ИЛ1 $\beta$ , пг/мл	18,0 (15,0-20,9)	27,6 (23,9-31,3)*	42,9 (37,0-48,7)*	59,9 (53,7-66,0)*	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
TFN $\alpha$ , пг/мл	34,3 (29,4-39,1)	42,9 (38,8-47,1)*	54,2 (48,9-59,6)*	64,3 (56,2-72,5)*	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
ИЛ6, пг/мл	2,49 (1,78-3,19)	4,22 (3,25-5,19)*	5,41 (4,67-6,11)*	7,57 (6,04-9,15)*	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
ИЛ17, пг/мл	9,55 (7,36-11,7)	14,9 (13,4-16,4)*	24,3 (20,3-28,3)*	33,6 (28,7-38,7)*	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
ИЛ18, пг/мл	1,40 (1,04-1,76)	2,11 (1,72-2,45)	3,95 (3,40-4,50)*	7,24 (6,38-8,11)*	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
ИЛ4, пг/мл	11,6 (9,26-13,9)	5,47 (4,67-6,27)*	5,73 (4,77-6,69)*	15,0 (13,5-16,5)*	$p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
ИЛ10, пг/мл	10,2 (8,40-11,7)	5,03 (4,45-5,62)*	6,58 (5,69-7,47)*	13,4 (12,1-14,7)*	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$

- —  $p < 0,05$  – по сравнению с контрольной группой,  $p_{I-II}$ ,  $p_{I-III}$ ,  $p_{II-III}$  – достоверность межгрупповых различий (критерий Ньюмена—Кейлса, критерий Данна),  $n$  – число пациентов

При определении ИЛ4 и ИЛ10 в ДЖ у пациентов с пародонтитом легкой и средней степени тяжести отмечалось уменьшение показателей по сравнению с контрольной группой.

При этом содержание противовоспалительных интерлейкинов при тяжелой форме заболевания достоверно возрастало,  $p < 0,05$ .

По данным корреляционного анализа установлена положительная связь средней силы между IL1 $\beta$ , IL18, IL10 и папиллярно-маргинально-альвеолярным индексом (РМА), пародонтальным индексом Russel (PI) и индексом кровоточивости Mühlemann (SBI), низкая связь между IL6, IL17, IL4 и РМА, PI, SBI. Установлена сильная положительная связь между TNF $\alpha$  и РМА, PI, SBI.

При вычислении отношения шансов не выявлено достоверных различий для IL6, IL17 и IL4 по сравнению с контролем. Установлена высокая предсказательная ценность показателей IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL18, IL10 для верификации воспалительного процесса в пародонте (табл. 2).

Таблица 2

Вероятность воспалительного процесса в пародонте в зависимости от цитокинового статуса десневой жидкости

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)
IL1 $\beta$ > 2,5 пг/мл	13,8 ( $p < 0,0001$ ) 25пг/мл
TNF $\alpha$ > 38 пг/мл	3,69 ( $p < 0,01$ ) 38 пг/мл
IL18 > 3,1 пг/мл	15,2 ( $p < 0,0001$ ) 3,1 пг/мл
IL10 > 9,7 пг/мл	3,95 ( $p < 0,0001$ ) 3,95 пг/мл

Учитывая установленные причинно-значимые взаимосвязи, для мониторинга эффективности терапии на 2-м этапе исследования в ДЖ определяли показатели IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL18, IL10 в сроки – 21 день, 3 и 6 месяцев после окончания терапии.

Показатели IL1 $\beta$  на фоне лечения уменьшались у больных всех клинических групп. При хроническом пародонтите легкой степени содержание IL1 $\beta$  в десневой жидкости не отличалось от контрольных значений в течение 3 месяцев; у пациентов, получавших базисную терапию в сочетании с методикой «Vector», – в течение полугода (табл. 3).

Таблица 3

Показатели IL1 $\beta$  у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне различных схем лечения

Группа обследованных		n	Базисная терапия	N	Базисная терапия в комплексе с Vector-методикой
Хронический пародонтит легкой степени	до лечения	45	27,6 (23,0–31,3)*	45	27,6 (23,0–31,3)*
	через 21 день	20	20,5 (17,1–23,9)**	25	21,0 (17,4–24,7)**
	через 3 месяца	20	19,1 (15,5–22,5)**	25	16,4 (14,4–18,4)**
	через 6 месяцев	20	28,2 (19,4–36,9)*	25	18,3 (14,7–21,9)**/♦
Хронический пародонтит средней степени	до лечения	47	42,9 (37,0–48,7)*	47	42,9 (37,0–48,7)*
	через 21 день	20	26,6 (23,4–29,7)**	27	22,5 (18,6–26,4)**
	через 3 месяца	20	28,5 (26,3–31,7)**	27	17,1 (14,1–20,1)**/♦
	через 6 месяцев	20	40,8 (35,5–45,9)**	27	18,5 (15,9–20,3)**/♦

Хронический пародонтит тяжелой степени	до лечения	43	59,9 (53,7–66,0)*	43	59,9 (53,7–66,0)*/**
	через 21 день	20	42,7 (35,2–50,1)*/**	23	44,8 (37,7–51,9)*/**
	через 3 месяца	20	27,3 (23,0–31,5)*/**	23	26,6 (22,3–30,9)**
	через 6 месяцев	20	57,4 (51,8–62,9)*	23	30,2 (25,4–34,9)*/**/*
Здоровые (n=30)		18,0 (15,0–20,9)			

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

У больных с хроническим пародонтитом средней степени тяжести на фоне базисной терапии содержание IL1 $\beta$  имело тенденцию к снижению, однако не достигало контрольных значений. В группе с использованием Vector-методики нормальные показатели определялись в течение всего периода диспансерного наблюдения.

При хроническом пародонтите тяжелой степени у больных, получавших только базисное лечение, концентрация IL1 $\beta$  отчетливо снижалась только через 3 месяца после лечения. Однако полной нормализации показателей не произошло. У пациентов, пролеченных с использованием методики «Vector», снижение содержания IL1 $\beta$  регистрировалось как через 3, так и через 6 месяцев.

При определении TNF $\alpha$  у пациентов с легкой степенью пародонтита результаты лечения на фоне базисной терапии и комплексного лечения с использованием методики «Vector» оказались практически одинаковыми с нормализацией показателей в течение полугода (табл. 4).

Таблица 4

Показатели TNF $\alpha$  у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне различных схем лечения

Группа обследованных		n	Базисная терапия	N	Базисная терапия в комплексе с Vector-методикой
Хронический пародонтит легкой степени	до лечения	45	42,9 (38,8–47,1)*	45	42,9 (38,8–47,1)*
	через 21 день	20	32,6 (28,9–36,2)**	25	28,1 (24,8–21,4)**
	через 3 месяца	20	33,3 (32,3–38,3)**	25	27,9 (24,7–31,1)**
	через 6 месяцев	20	35,3 (32,3–38,3)**	25	34,5 (27,9–41,5)**
Хронический пародонтит средней степени	до лечения	47	54,2 (48,9–59,6)*	47	54,2 (48,9–59,6)*
	через 21 день	20	43,9 (39,7–48,2)*/**	27	40,7 (34,6–46,7)**
	через 3 месяца	20	37,8 (34,8–39,8)**	27	34,2 (30,9–37,4)**
	через 6 месяцев	20	42,8 (39,8–45,8)**	27	39,9 (37,6–42,3)**
Хронический пародонтит тяжелой степени	до лечения	43	64,3 (56,2–72,5)*	43	64,3 (56,2–72,5)*
	через 21 день	20	54,5 (46,9–62,0)*/**	23	53,2 (45,3–61,1)*/**
	через 3 месяца	20	40,1 (35,9–44,3)*/**	23	37,9 (33,2–42,6)**
	через 6 месяцев	20	49,1 (44,9–53,3)*/**	23	45,2 (41,5–49,6)**
Здоровые (n=30)		34,3 (29,4–39,1)			

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

У пациентов с пародонтитом средней степени тяжести, получавших только базисную терапию, показатели нормализовались лишь через 3 месяца после лечения. У пациентов, получавших лечение с использованием методики «Vector», содержание TNF $\alpha$  достигало

контрольных значений уже к 21-му дню после лечения и не отличалось от показателей у здоровых людей на протяжении всего периода наблюдения.

При хроническом пародонтите тяжелой степени нормальные уровни TNF $\alpha$  в условиях применения Vector-методики регистрировались через 3 и 6 месяцев после окончания лечения. На фоне базисной терапии нормализации показателей не произошло.

Показатели IL18 при легкой степени тяжести пародонтита у пациентов обеих групп приближались к контрольным значениям. Однако в группе с применением Vector-методики достоверные отличия от здоровых людей определялись через 21 день, 3 и 6 месяцев, тогда как в группе сравнения – только через 21 день и 3 месяца. На протяжении всего периода наблюдения в опытной группе регистрировалась положительная динамика по сравнению с показателями до лечения (табл. 5).

Таблица 5

Показатели IL18 у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне различных схем лечения

Группа обследованных		n	Базисная терапия	N	Базисная терапия в комплексе с Vector-методикой
Хронический пародонтит легкой степени	до лечения	45	2,10 (1,72–2,45)*	45	2,1 (1,72–2,45)*
	через 21 день	20	1,61 (1,30–1,92)	25	1,26 (1,12–1,40)**
	через 3 месяца	20	1,89 (1,58–2,20)	25	1,45 (1,28–1,62)**
	через 6 месяцев	20	2,15 (1,81–2,48)*	25	1,75 (1,60–1,90)**/*
Хронический пародонтит средней степени	до лечения	47	3,95 (3,40–4,50)*	47	3,95 (3,40–4,50)*
	через 21 день	20	2,16 (1,79–2,52)**	27	2,16 (1,88–2,44)**
	через 3 месяца	20	2,21 (1,93–2,49)**	27	2,17 (1,91–2,13)**
	через 6 месяцев	20	3,40 (2,61–4,19)*	27	2,22 (2,02–2,42)**/*
Хронический пародонтит тяжелой степени	до лечения	43	7,24 (6,38–8,41)*	43	7,24 (6,38–8,41)*
	через 21 день	20	3,76 (3,09–4,42)**	23	2,34 (2,00–2,67)**
	через 3 месяца	20	4,24 (3,87–5,80)**	23	2,23 (1,92–2,53)**
	через 6 месяцев	20	5,35 (4,55–6,14)**	23	2,44 (2,21–2,68)**/*
Здоровые (n=30)			1,4 (1,04–1,76)		

Снижение содержания IL18 у пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести на фоне базисной терапии сохранялось в течение 3 месяцев, у пациентов основной группы – на протяжении полугода.

При хроническом пародонтите тяжелой степени у больных, получавших только базисную терапию, показатели IL18 достигали контрольных значений только через 3 месяца после лечения. У пациентов с базисной терапией в сочетании с методикой Vector уровни IL18 нормализовались через 3 и 6 месяцев диспансерного наблюдения.

При определении противовоспалительного IL10 у пациентов с легкой и средней степенью тяжести пародонтита определялось некоторое увеличение показателей. В группе с хроническим пародонтитом средней степени тяжести, получавшей только базисную терапию, содержание IL10 достигало нормальных значений только через 3 месяца после

лечения. В группе с использованием Vector-методики показатели, близкие к контрольным значениям, сохранялись как через 3, так и через 6 месяцев после его окончания (табл. 6).

Таблица 6

Показатели IL10 у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне различных схем лечения

Группа обследованных		n	Базисная терапия	n	Базисная терапия в комплексе с Vector-методикой
Хронический пародонтит легкой степени	до лечения	45	5,03 (4,45–5,62)*	45	5,03 (4,45–5,62)*
	через 21 день	20	6,68 (5,76–7,59)*/**	25	6,68 (5,57–7,78)*/**
	через 3 месяца	20	6,44 (5,65–7,23)*	25	6,94 (6,17–7,71)*/**
	через 6 месяцев	20	7,19 (6,15–8,22)*/**	25	6,70 (6,0–7,41)*/**
Хронический пародонтит средней степени	до лечения	47	6,51 (5,69–7,47)*	47	6,51 (5,69–7,47)*
	через 21 день	20	6,54 (5,82–7,24)*/**	27	6,26 (5,55–6,99)*
	через 3 месяца	20	5,60 (4,95–6,24)**	27	7,63 (6,80–8,46)
	через 6 месяцев	20	6,57 (5,70–7,43)*	27	8,18 (7,20–9,17)**
Хронический пародонтит тяжелой степени	до лечения	43	13,4 (12,1–14,7)	43	13,4 (12,1–14,7)
	через 21 день	20	8,70 (7,50–9,90)	23	10,1 (9,1–11,2)
	через 3 месяца	20	6,58 (5,96–7,20)*/**	23	10,2 (9,0–11,4)*
	через 6 месяцев	20	6,40 (5,76–7,04)*/**	23	8,71 (7,28–10,2)*
Здоровые (n=30)		10,2 (8,4–11,7)			

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

При хроническом пародонтите тяжелой степени показатели IL10 оказались более высокими, что, вероятно, связано с преобладанием функции Т-хелперов 1-го типа. При этом в опытной группе нормализация показателей сохранялась более длительно – в течение полугода.

### Выводы:

1. Хронический пародонтит сопровождается увеличением провоспалительных цитокинов (IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6, IL17, IL18) в десневой жидкости, зависящим от степени тяжести воспалительно-деструктивных процессов в пародонте. Синтез противовоспалительных цитокинов (IL4, IL10) при пародонтите легкой и средней степени тяжести уменьшается, при пародонтите тяжелой степени – увеличивается, что свидетельствует о Th1-поляризации иммунного ответа на начальных этапах воспаления и увеличении функции Th2 при прогрессировании процесса.

2. У пациентов с хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести на фоне терапии с использованием методики «Vector» отмечается снижение IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL18 и увеличение IL10 с нормализацией показателей в течение 6 месяцев после лечения. У пациентов, получавших только базисную терапию, нормальный уровень показателей регистрируется в более короткие сроки – в течение 3 месяцев.

3. При хроническом пародонтите тяжелой степени показатели провоспалительных цитокинов на фоне комплексного лечения с использованием методики «Vector»

нормализуются через 3 и 6 месяцев после лечения. При использовании только базисной терапии нормализации показателей не происходит.

### Список литературы

1. Зюлькина Л.А., Суворова М.Н., Емелина Г.В., Кузнецова Н.К., Воробьева Е.Е., Кавтаева Г.Г. Современное состояние вопроса использования физиотерапевтических методов в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22536>.
2. Ошноков А.К., Брагин Е.А., Барычева Л.Ю., Хараева З.Ф. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронического пародонтита / // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. Т. 9. – № 4 (36). – С. 380–381.
3. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л.М. Цепов, Е.А. Михеева, Н.А. Голева и др. // Пародонтология. – 2010. – Т. 15. № 1. – С. 3–7.
4. 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.
5. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression / J.S. Kinney, T. Morelli, M. Oh et al. // Journal of Clinical Periodontology. – 2014 – № 2 (41). – P. 113–120.
6. Ozlem O.O. Inflammatory Cytokines and the Pathogenesis of Periodontal Disease Immunome Res. – 2015. – 11:093. doi:10.4172/1745-7580.1000093.