

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ ПЕРЕД ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ

Шаймарданов Т.Н., Герасимова Л.П., Чемикосова Т.С., Камиллов Ф.Х.

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: terstom.ufa@rambler.ru*

Проведено комплексное клинико-рентгенологическое обследование 121 пациента перед дентальной имплантацией. Интенсивность кариеса составила  $6,81 \pm 0,97$ , средняя степень тяжести хронического генерализованного пародонтита выявлена у 60 человек, у них учтены показания к дентальной имплантации. Перед дентальной имплантацией у 37 пациентов в возрасте 35–44 года с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести проведено исследование провоспалительных цитокинов в пародонтальных карманах. 37 пациентов без патологии пародонта послужили контрольной группой. У всех пациентов определена минеральная плотность кости (МПК). Уровень воспалительных цитокинов – интерлейкина 1 бета (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина – 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) определяли методом твердофазного иммунодифференциального анализа. Оценку МПК осуществляли с использованием прибора "Omniseinse 7000S @". Проведенные исследования состояния МПК в основной группе выявили 3 группы – с физиологическим уровнем МПК 43,24 %, со сниженным уровнем МПК – 35,14 %, с выраженным снижением МПК – 21,62 % пациентов. В контрольной группе МПК было на физиологическом уровне. Установлено что при хроническом пародонтите в пародонтальных карманах содержание провоспалительных цитокинов прямо пропорционально увеличивается более чем в 2 раза в зависимости от снижения МПК у пациентов перед дентальной имплантацией.

Ключевые слова: хронический пародонтит, провоспалительные цитокины, минеральная плотность кости, дентальная имплантация.

## EVALUATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS, DEPENDING ON THE MINERAL DENSITY OF BONE PRIOR TO DENTAL IMPLANTS

Shaimardanov T.N., Gerasimova L.P., Chemikosova T.S., Kamilov F.Kh.

*FPBEIHE "Bashkir state medicaluniversity" of the Ministry of Health of Russian Federation, Ufa, e-mail: terstom.ufa@rambler.ru*

Conducted comprehensive clinical and radiological обследование 121 the patient before dental implants. The intensity of caries stood at  $6,81 \pm 0,97$  average severity of chronic generalized periodontitis was diagnosed in 60 people, they have taken into account the indications to dental implantation. Before dental implantation, 37 patients aged 35–44 years with chronic generalized periodontitis of moderate severity the study of proinflammatory cytokines in the periodontal pockets. 37 patients without periodontal disease served as the control group. All patients identified bone mineral density (BMD). Levels of inflammatory cytokines interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin – 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) was determined by solid-phase immunodepressantnoe analysis. Assessment of IPC was carried out using the device "Omniseinse 7000S @". The conducted research of a condition IPC main group identified 3 groups with normal level of the IPC 43,24 %, with a reduced level of МПК – 35,14 %, with a pronounced decrease of the IPC is the 21,62 % of the patients. In the control group, IPC was at the physiological level. Found that in chronic periodontitis and in periodontal pockets, the concentration of Pro-inflammatory cytokines are directly proportional to increases by more than 2 times depending on the reduction in BMD in patients before dental implantation.

Keywords: chronic periodontitis, pro-inflammatory cytokines, bone mineral density, dental implant.

Актуальной проблемой современной стоматологии является хронический пародонтит, который характеризуется высокой распространенностью, прогрессирующим течением и разрушительными последствиями для зубочелюстной системы человека [4, 7]. Современные источники литературы трактуют пародонтит как воспалительный процесс

инфекционного, травматического и инфекционного характера, отягощенного чаще всего соматической патологией. Широкое распространение получила в последние годы цитокиновая концепция развития хронического воспаления в пародонте [6]. Выявлено повышение концентрации отдельных интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-18) в сыворотке крови и в десневой жидкости (ДЖ) у пациентов с пародонтитом, установлена их роль в процессах воспаления, ремоделирования и резорбции костной ткани [1–5]. Проблема участия цитокинов остается до конца не решенной. Изучение иммунологических механизмов патогенеза хронического пародонтита позволяет сделать вывод о том, что клинические проявления заболевания в большей степени зависят от активности клеток иммунитета, чем от прямого воздействия микроорганизмов, и неадекватный иммунный ответ определяет патологические изменения при хроническом пародонтите [7,8,11–15].

Клиническими наблюдениями установлено частое сочетание соматической патологии с различными формами хронического генерализованного пародонтита (ХГП). Особое внимание в этом отношении привлекает системный остеопороз [1,3, 8–10]. Остеопоротические изменения скелета достаточно рано затрагивают кости челюсти, усугубляя деструкцию альвеолярной кости и соединительной ткани пародонта [1, 2, 10]. Увеличение тяжести хронического поражения пародонта происходит по мере снижения минеральной плотности кости [4]. Однако метаболические реакции, направленные на компенсаторное усиление остеогенеза альвеолярной кости, отличающегося высокой пластичностью, не могут не отражаться на деятельности системы регуляции обмена минеральных веществ в костной ткани в целом [6]. Хотя имеющиеся данные позволяют утверждать, что снижение минерализации скелета усиливают патологические изменения в пародонте, сложность и многогранность этой проблемы обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

Одним из распространенных методов коррекции дефектов зубного ряда, применяемых в современной стоматологии, является дентальная имплантация. Вместе с тем, в условиях патологии пародонта, планирование и проведение дентальной имплантации вызывает определенные сложности. Успех имплантационного лечения хронического пародонтита связан с функциональным состоянием организма, а также характером течения местных и общих метаболических процессов при приживлении имплантатов. Несмотря на очевидный прогресс данного метода лечения, появляется все больше сведений о риске осложнений, особенно отдаленных. Чем более стабилен имплантат, и чем больше выражена его интеграция с костью, тем меньше вероятность развития инфекции. Важное значение при этом имеют особенности фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма кости с характером течения раннего постимплантационного периода, играющих существенную роль в процессах

интеграции имплантата. Ингибирование костной резорбции, активация минерализации и костеобразования могут оптимизировать остеоинтеграцию дентальных имплантатов. С этих позиций представляют интерес клинические исследования, демонстрирующие, что у пациентов с заболеваниями пародонта, приводящими к выпадению зубов, выявляются пониженные показатели минеральной плотности костной ткани.

Прогрессирование пародонтита приводит к значительной потере зубов, в связи с чем растет необходимость в дентальной имплантации, при которой необходимо учитывать как состояние минеральной плотности кости, так и данные цитокинового профиля ротовой жидкости.

**Цель исследования** – оценить уровень провоспалительных цитокинов десневой жидкости в зависимости от минеральной плотности кости (МПК) перед дентальной имплантацией.

#### **Материал и метод исследования**

Проведено комплексное обследование 121 пациента, обратившихся на клиническую базу кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО с целью дентальной имплантации. Использовали стандартные схемы обследования на основе рекомендаций ВОЗ (1985), рассчитывались индексы КПУ, ОНi-S, CPITN, РМА, проводили рентгенологические методы исследования – ортопантомографию (ОПТГ) на аппарате GRANEX<sup>(R)</sup>Novus и объемную томографию на рентгеновской установке PlanmedaProMax 3DMax (конусно-лучевой компьютерный томограф – КЛКТ).

Из 121 пациента 37 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести в возрасте 35–44 года составили основную группу исследования провоспалительных циткинов. Контрольную группу составили 37 пациентов той же возрастной группы без клинических признаков пародонтита.

Уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1-бетта (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина – 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО  $\alpha$ ) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (набор реагентов ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) на полуавтоматическом анализаторе «Униплант». Материал для исследования цитокинов забирали из пародонтальных карманов в основной группе, в контрольной группе – из зубодесневой борозды с помощью бумажных штифтов.

Оценку МПК предплечья и большеберцовой кости у 74 пациентов основной и контрольной групп осуществляли с использованием прибора "Omniseinse 7000S@" фирмы "SunlightMedicalLtd" (Израиль), определяющего скорость прохождения ультразвуковой волны (SOS, м/с) и осуществляющего пересчет результатов по Т-критерию, согласно общеевропейской программе базы данных. При необходимости осуществляли

двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДХА) на аппарате "Explorer" (США) костей предплечья, проксимального отдела бедра и поясничного отдела позвоночника (L1-L4).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft), оценивали медиану (Me), верхний и нижний квартили (Q1-Q3), рассчитывали статистическую значимость по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

### **Результаты исследования**

В процессе сбора анамнеза у 121 пациента перед дентальной имплантацией, согласно критериям отбора, в исследуемую группу установили следующее: по возрасту моложе 35 лет и старше 44 лет было 15 человек, с хроническими заболеваниями в стадии обострения (желудочно-кишечного тракта, патологии сердечно-сосудистой системы, заболевания почек и др.) – 16 человек, сахарный диабет – 7 человек, онкозаболевания – 3 человека, системный остеопороз – 6 человек. При стоматологическом обследовании установлено потеря зубов более 3 на одной половине челюсти – у 6 человек, тяжелая степень тяжести пародонтита у 7 человек.

При изучении стоматологического статуса 60 предварительно санированных пациентов – кариес и его осложнения выявлены у 100 % обследованных. Интенсивность кариозного процесса – индекс КПУ составил –  $6,81 \pm 0,97$ , где П –  $4,31 \pm 0,86$ , У –  $2,5 \pm 1,08$ .

Нами установлено, что частота кариеса у мужчин и женщин были одинаковой. Показатели интенсивности кариеса зубов обследованных были умеренными и не отличались у мужчин и женщин.

У 60 обследованных установлена средняя степень тяжести хронического генерализованного пародонтита. Индекс ОНі – S составил  $0,21 \pm 0,07$ , индекс критерия оценки зубного налета –  $0,06 \pm 0,01$ , глубина карманов  $3,6 \pm 0,83$ .

На ОПТГ обследованных выявлено снижение высоты межзубных перегородок на  $\frac{1}{3}$ , а в некоторых группах зубов на  $\frac{1}{2}$ . На КЛКТ – снижение краевых отделов альвеолярных отростков челюстей до  $\frac{1}{2}$  длины корней зубов, разрушение замыкательной и кортикальной пластинки в боковых и фронтальных отделах верхней и нижней челюстей. Единичные пародонтальные карманы. Вторичное частичное отсутствие зубов.

Проведенные исследования позволили распределить пациентов основной группы на 3 подгруппы: 1 – с физиологическим уровнем МПК (Т-индекс более  $-1,0$  SD); 2 – со сниженной МПК (Т-индекс ниже  $-1,0$  SD, но более  $-2,5$  SD); 3 – с выраженным снижением МПК (Т-индекс менее  $-2,5$  SD). Первую группу составили 16 пациентов (43,24 %), вторую – 13 (35,14 %), третью – 8 (21,62 %). Таким образом, у 56,76 % больных ХГП было выявлено

снижение МПК. В контрольной группе МПК составило T-score > -1,0SD, т. е. на физиологическом уровне.

Проведены исследования содержания провоспалительных интерлейкинов у пациентов контрольной и основной групп и получены данные их содержания в жидкости десневой борозды и пародонтальных карманов (см. табл.).

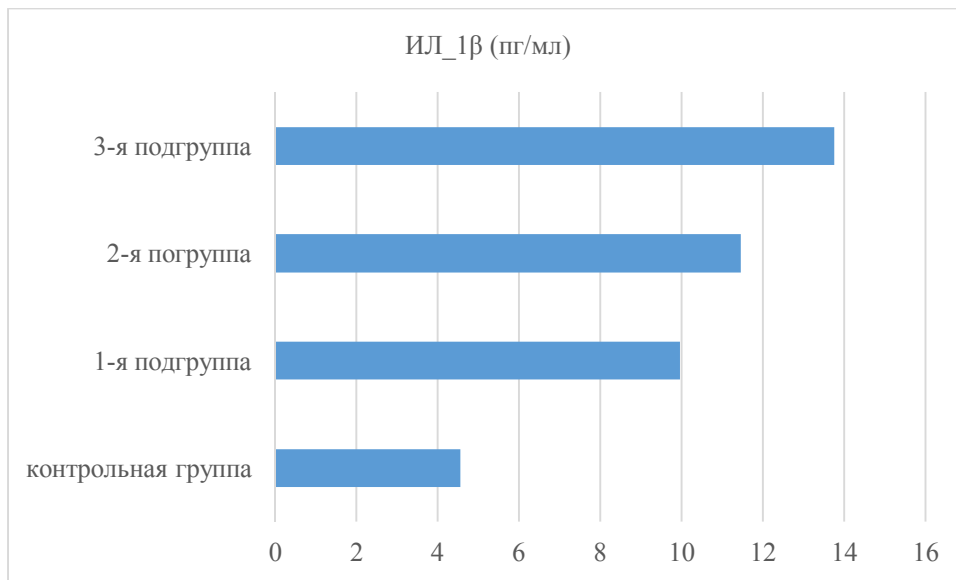
Содержание провоспалительных цитокинов в различных участках зубодесневой борозды и пародонтальных карманов в зависимости от минеральной плотности костной ткани, Me ( $Q_1$ – $Q_3$ )

Состояние МПК	Группы больных	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл
T-score > -1,0 n = 37	Контрольная группа	4,55 [3,55–4,90]	0,12 [0,09–0,15]	0,84 [0,66–1,09]
1-я подгруппа T-score > -1,0 n=16	Основная группа	9,95* [9,05–13,10]	0,89* [0,82–1,45]	1,80* [1,39–2,14]
2-я подгруппа T-score от -1,0 до -2,5; n = 13	Основная группа	11,45* [9,80–14,40]	1,28* [0,97–1,46]	2,02* [1,46–2,18]
3-я подгруппа T-score < -2,5; n = 8	Основная группа	13,75*** [11,65–16,55]	1,44*** [1,04–1,87]	2,26*** [1,98–2,56]

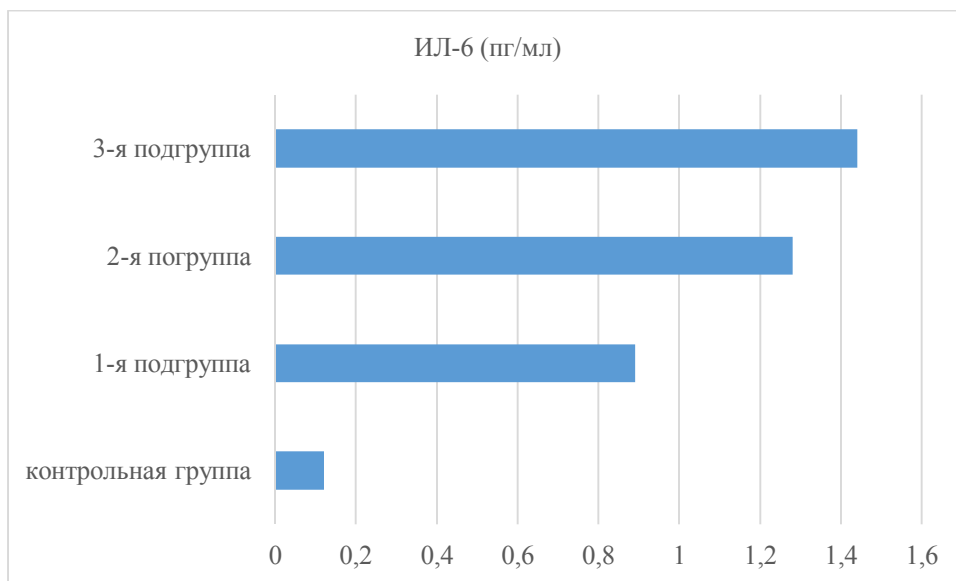
Примечание: \*) p < 0,05 между содержанием цитокинов в контрольной и основной группе; \*\*) p < 0,05 по сравнению с 1-й группой; \*\*\*) p < 0,05 – по сравнению со 2-й группой.

Показатели провоспалительных цитокинов в десневых бороздах пациентов контрольной группы были приняты за показатели нормы.

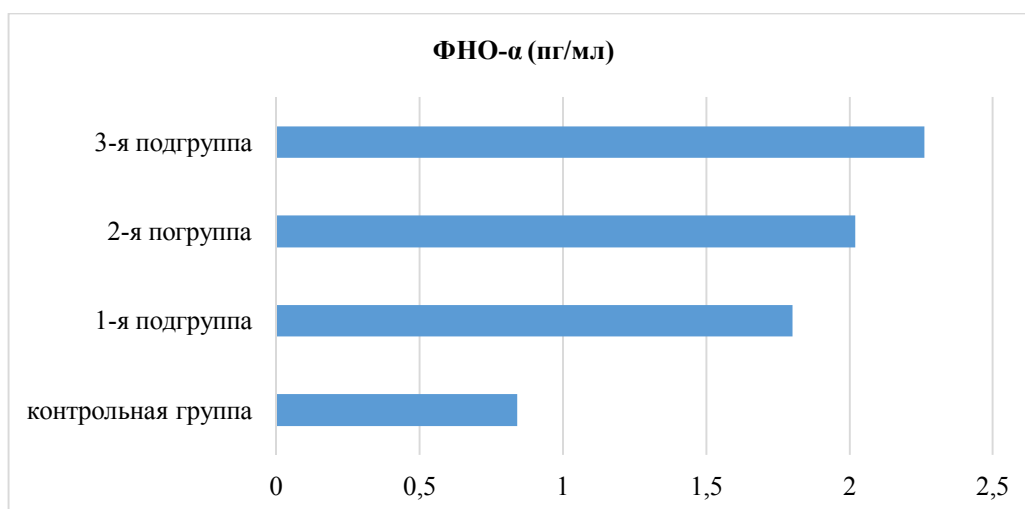
При ХГП в пародонтальных карманах увеличение уровней цитокинов выражено в разной степени. Содержание ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  у всех 3 подгрупп пациентов повышалось более чем в 2 раза, а ИЛ-6 – в 7,5–8 раз по сравнению с контролем (рис. 1–3).



*Рис. 1. Показатель содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1β в пародонтальных карманах пациентов основной и контрольной группы в зависимости от состояния минеральной плотности кости*



*Рис. 2. Показатель содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 в пародонтальных карманах пациентов основной и контрольной группы в зависимости от состояния минеральной плотности кости*



*Рис. 3. Показатель содержания провоспалительного цитокина ФНО-α в пародонтальных карманах пациентов основной и контрольной группы в зависимости от состояния минеральной плотности кости*

Статистически значимые различия в содержании цитокинов в пародонтальных карманах в зависимости от величины снижения МПК выявились между пациентами 1-й и 3-й подгрупп, характеризую в определенной степени наличие патогенетических причинно-следственных связей развития ХГП и остеопенического синдрома.

### **Заключение**

При ХГП содержание провоспалительных цитокинов в пародонтальных карманах прямо пропорционально увеличивается (ИЛ-1β, ФНО-α более чем в 2 раза, а ИЛ-6 в 7,5–8 раз) по сравнению с десневой жидкостью в зубодесневых бороздах зубов без клинических признаков пародонтита у пациентов контрольной группы с физиологическим уровнем МПК. Показатели уровня провоспалительных цитокинов и минеральную плотность кости следует учитывать перед проведением дентальной имплантации.

### **Список литературы**

1. Артушкевич В.Г. Остеопороз в клинике болезней пародонта. Часть 2: генерализованный пародонтит и системный остеопороз // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 28–51.
2. Артушкевич В.Г. Влияние системного остеопороза на развитие генерализованного пародонтита // Лечение и профилактика. – 2012. – № 2(3). – С. 42–47.
3. Артюнов С.Д. Две стороны одной проблемы: остеопороза в практике врача стоматолога, пародонтита в практике врача терапевта // Ортодонтия. – 2007. – № 4. – С. 8–12.

4. Артюнов С.Д. Характер поражения пародонта при системной потере минеральной плотности кости // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 23–26.
5. Блашкова С.Л., Василевская Е.М. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне ишемической болезни сердца до и после аортокоронарного шунтирования // Пародонтология. – 2015. – Т. 20. – № 4(77). – С. 28–32.
6. Волчегорский И.А., Корнилова Н.В., Бутюгин И.А. Сравнительный анализ состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в слюне больных хроническим пародонтитом легкой и средней тяжести // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 24–27.
7. Дмитриева Л.А., Мкртумян А.И., Артушкевич В.Г. Минеральная плотность костной ткани и состояние минерального обмена у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом // Стоматология. – 2009. – № 6. – С. 24–28.
8. Островская Л.Ю. Современные иммуноморфологические аспекты диагностики заболеваний пародонта // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 9(3). – С. 453–456.
9. Янушевич О.О., Дмитриева Л.А., Ревазова З.Э. Пародонтит XX века. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 366с.
10. Lopes E. Association between osteoporosis and periodontal disease / E. Lopes, F.H. Loureiro, F. Ade [et al.] // Rev. Bras. Gynecol. Obstet. – 2008. – Vol. 30. – No. 18. – Pp. 379–384.
11. Starka M. Parodontites a osteoporosis // Progresdent. – 2001. – Vol. 2. – Pp. 6–8.
12. De Campos B. O. Effectiveness of non-surgical treatment to reduce IL-18 levels in the gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease / B.O. De Campos, R.G. Fischer, A. Gustafsson, K.M. S. Figueredo // Brazilian Dental Journal. – 2012. – Vol. 23. – No. 4. – Pp. 428–432.
13. 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. – Vol. 6. – No. 1. – Pp. 7–13.
14. Noh K. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in the gingival tissue of patients with periodontitis / K. Noh, M. Jung, S. H. Kim [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2013. – No. 6. – Pp. 847–851.
15. 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. – Vol. 10. –No. 1. – Pp. 1–9.