

УДК 616.314.17-008.1+616-008.9-08:615.03

## ИЗМЕНЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕПАРАТОВ, ПОВЫШАЮЩИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,  
г. Симферополь, Украина*

В статье приведены данные собственного исследования, целью которого было изучение динамики про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом под влиянием комплексного лечения с применением препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, метаболический синдром, цитокины, лечение.

**Введение.** Проблема повышения эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита (ГП) у больных с проявлениями инсулинорезистентности тканей, предшествующей клинической манифестации сахарного диабета, является для стоматологов актуальной в связи с тем, что распространенность ГП и метаболического синдрома (МС) возрастает [3, 5, 7]. Системные гормональные и метаболические нарушения, сопровождающие МС, способствуют активации воспаления в тканях пародонта, микроциркуляторным нарушениям, изменениям минерального обмена и метаболизма костной ткани, что требует разработки патогенетически обоснованного лечения заболеваний пародонта у данной категории больных [2, 6, 9, 16].

В настоящее время врачами-стоматологами широко используются разнообразные методы лечения ГП, способствующие устранению проявлений воспаления в тканях пародонта. Но отсутствие воздействия на патогенетические механизмы формирования воспалительных изменений в тканях пародонта, которые обусловлены инсулинорезистентностью, может способствовать увеличению продолжительности лечения и повышению вероятности рецидивов ГП [1, 4, 11].

Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что развитие патологического процесса у больных пародонтитом сопровождается дисбалансом цитокинов в жидкости десневых каналов, который характеризуется значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – и менее выраженным снижением содержания противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4) [8, 13]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ФНО- $\alpha$  также расцениваются как локальные регуляторы, увеличивающие резорбцию костной ткани. Установлено, что ИЛ-4 подавляет остеопороз, что обуславливает необходимость использования в комплексном лечении ГП остеотропной терапии, способствующей повышению адаптационных и компенсаторных возможностей костной ткани [14]. Для МС характерно состояние системного хронического слабовыраженного воспаления, сопровождающееся усилением выработки адипоцитами жировой ткани провоспалительных цитокинов, в т.ч. ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , что в свою очередь способствует изменению иммунологической реактивности и развитию признаков иммунного воспаления [10, 12, 15].

Проблема наличия цитокинового дисбаланса, его особенностей, степени выраженности у больных ГП на фоне МС при отсутствии признаков собственно сахарного диабета практически не изучена. Не изучена и возможность снижения выраженности воспалительно-деструктивных изменений в пародонте под влиянием патогенетической терапии с применением препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину.

**Цель исследования.** Изучение динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных ГП в сочетании с МС на фоне комплексного лечения с использованием препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину.

**Материалы и методы.** Обследовано 96 пациентов с ГП хронического течения I–II степени тяжести на фоне МС. Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Диагноз МС устанавливался на основании критериев Международной федерации диабета, принятых в 2005 г. (пересмотрены в 2009 г.).

Критериями исключения из исследования являлись: установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Контрольную группу составили 33 больных с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков МС. В группу сравнения были включены 32 чел. с ГП без сопутствующей общесоматической патологии. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу: мужчины в возрасте 40–55 лет.

Концентрацию интерлейкинов в ротовой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител. Применялись наборы реактивов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1бета-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. ИФА проводился с использованием микропланшетного фотометра для ИФА LabLine-022 (Австрия).

В зависимости от используемых методов лечения больные основной группы исследо-

вания были разделены на 3 подгруппы: подгруппа А, подгруппа В, подгруппа С. Всем больным основной группы проводилось первичное пародонтологическое лечение (ППЛ). Пациентам подгруппы А ППЛ дополнялось местной медикаментозной терапией с использованием инстилляций и аппликаций с 5 % раствором мексидола № 14, обладающим антиоксидантным, антигипоксическим, цитопротекторным и непрямым противовоспалительным действием, а также повышающим чувствительность тканей к инсулину. С целью системной остеотропной терапии использовали препарат «Кальцит» по 1 таб. 3 раза в день в течение 6 мес. Учитывая, что особенностью патогенеза ГП на фоне МС является активация системного воспаления, обусловленная каскадом метаболических нарушений, вызванных снижением чувствительности тканей к инсулину, в комплексном лечении этой группы больных нами был использован препарат метформин («Сиофор»): 500 мг в сут в течение 6 мес. – как наиболее перспективное лекарственное средство, используемое для лечения инсулинорезистентности и профилактики сахарного диабета.

Пациентам подгруппы В ППЛ дополнялось местным применением мексидола и остеотропной терапией с использованием препарата «Кальцит». Пациентам подгруппы С проводилось только ППЛ. Оценка эффективности лечения проводилась через 30 дней, отдаленные результаты были прослежены через 12 мес.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V. 6. Достоверным различием между полученными результатами считали значение  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Нами были изучены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в ротовой жидкости у пациентов с ГП на фоне МС, у больных с ГП, не имеющих клинических признаков инсулинорезистентности, и у лиц с клинически интактным пародонтом.

Результаты исследования уровней изучаемых цитокинов ротовой жидкости представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Уровни интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-4, фактора некроза опухоли- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов изучаемых групп (M $\pm$ m)**

Интерлейкины	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл	188,11 $\pm$ 28,52*	190,71 $\pm$ 26,52*	117,01 $\pm$ 4,38
ИЛ-6, пкг/мл	287,88 $\pm$ 24,15* **	255,22 $\pm$ 22,42*	216,51 $\pm$ 20,71
ИЛ-4, пкг/мл	5,76 $\pm$ 1,13*	6,23 $\pm$ 1,28*	11,39 $\pm$ 1,58
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	201,56 $\pm$ 9,96* **	159,25 $\pm$ 9,86*	69,65 $\pm$ 6,46

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  по отношению к группе контроля; \*\* –  $p < 0,05$  по отношению к группе сравнения.

Анализ уровня интерлейкина-1 $\beta$  в ротовой жидкости выявил достоверное его повышение в обеих группах пациентов с ГП по сравнению с группой контроля. Содержание ИЛ-1 $\beta$  в ротовой жидкости у больных основной группы (188,11 $\pm$ 28,52 пкг/мл) и группы сравнения (190,71 $\pm$ 26,52 пкг/мл) было в 1,6 раза выше, чем у лиц с интактным пародонтом (117,01 $\pm$ 4,38 пкг/мл), что согласовывается с данными литературы о характерном для ИЛ-1 $\beta$  росте при развитии ГП. В то же время при сравнении уровней ИЛ-1 $\beta$  в основной группе и у лиц с ГП без признаков МС достоверной разницы выявлено не было.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы и группы сравнения было также достоверно выше его содержания у лиц контрольной группы. Так, уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы (287,88 $\pm$ 24,15 пкг/мл) был в 1,3 раза выше уровня ИЛ-6 в ротовой жидкости лиц группы контроля (216,51 $\pm$ 20,71 пкг/мл,  $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных группы сравнения (255,22 $\pm$ 22,42 пкг/мл) – в 1,1 раза выше, чем у лиц с интактным пародонтом (216,51 $\pm$ 20,71 пкг/мл,  $p < 0,05$ ).

Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы значимо отличался и был достоверно выше, чем в группе сравнения: 287,88 $\pm$ 24,15 и 255,22 $\pm$ 22,42 пкг/мл,  $p < 0,05$ , соответственно. Достоверная разница в содержании ИЛ-6 в группах пациентов с ГП, вероятно, обусловлена особенностями

цитокинового дисбаланса в условиях инсулинорезистентности.

Определение уровня ФНО- $\alpha$  в ротовой жидкости показало достоверное повышение его содержания в обеих группах больных с ГП по сравнению с группой контроля. Уровень ФНО- $\alpha$  в ротовой жидкости больных основной группы (201,56 $\pm$ 9,96 пкг/мл) в 2,8 раза превышал таковой в группе контроля (69,65 $\pm$ 6,46 пкг/мл). Различие было достоверным и в группах пациентов с ГП. Так, в основной группе содержание ФНО- $\alpha$  составляло 201,56 $\pm$ 9,96, в группе сравнения – 159,25 $\pm$ 9,86 пкг/мл,  $p < 0,05$ , и превышало уровень данного цитокина в ротовой жидкости больных ГП без МС в 1,2 раза.

Нами было выявлено достоверное снижение содержания противовоспалительного интерлейкина-4 в ротовой жидкости пациентов основной группы и группы сравнения в сопоставлении с лицами с интактным пародонтом. Уровень ИЛ-4 в основной группе составлял 5,76 $\pm$ 1,13 пкг/мл, что в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля (11,39 $\pm$ 1,58 пкг/мл,  $p < 0,05$ ). Содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости больных группы сравнения (6,23 $\pm$ 1,28 пкг/мл) в 1,8 раза ниже, чем в контрольной группе (11,39 $\pm$ 1,58 пкг/мл,  $p < 0,05$ ). При этом содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости больных основной группы и группы сравнения достоверно не различалось.

После проведенного лечения во всех подгруппах пациентов нами наблюдалось уменьшение клинических проявлений воспали-

тельно-деструктивных изменений в пародонте, что сопровождалось достоверным снижением выраженности цитокинового дисбаланса. На фоне различных режимов лечения было достигнуто достоверное снижение в ротовой жидкости уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и увеличение содержания ИЛ-4. Однако сте-

пень достигнутых изменений цитокинов в исследуемых подгруппах была неодинаковой.

Динамика уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных ГП в сочетании с МС до и после лечения представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Изменение на фоне лечения уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом (M $\pm$ m)**

Интерлейкины	Группа А (n=33)		Группа В (n=32)		Группа С (n=31)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл	195,7 $\pm$ 24,53	146,78 $\pm$ 20,02**	183,38 $\pm$ 31,08	150,05 $\pm$ 25,25**	184,40 $\pm$ 28,98	157,07 $\pm$ 25,64**
ИЛ-6, пкг/мл	290,29 $\pm$ 19,28	225,92 $\pm$ 25,46**	289,8 $\pm$ 23,82	249,33 $\pm$ 26,41**	281,1 $\pm$ 30,99	263,98 $\pm$ 30,13*
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	203,63 $\pm$ 9,34	152,79 $\pm$ 11,29**	199,79 $\pm$ 10,75	173,13 $\pm$ 12,35**	201 $\pm$ 9,58	183,52 $\pm$ 10,93**
ИЛ-4, пкг/мл	5,56 $\pm$ 1,19	9,2 $\pm$ 1,1**	5,75 $\pm$ 1,03	8,65 $\pm$ 0,97**	6,01 $\pm$ 1,12	7,57 $\pm$ 1,29**

**Примечание.** \* – достоверность различия между уровнем интерлейкинов до и после лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различия между уровнем интерлейкинов до и после лечения ( $p < 0,001$ ).

Анализ полученных результатов показал, что уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в ротовой жидкости больных, достоверно не различавшийся до лечения, после проведенного лечения наиболее выраженно снизился в подгруппе А и составил 146,78 $\pm$ 20,02 пкг/мл. Но при этом более высокие уровни ИЛ-1 $\beta$  в подгруппе В (150,05 $\pm$ 25,25 пкг/мл) и подгруппе С (157,07 $\pm$ 25,64 пкг/мл) достоверно не отличались от достигнутого уровня в группе А. Во всех исследуемых группах снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  не достигло уровня данного показателя у лиц с интактным пародонтом.

После проведенного лечения во всех подгруппах наблюдалось достоверное снижение в ротовой жидкости уровня ИЛ-6. В подгруппе А уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости до лечения составлял 290,29 $\pm$ 19,28, после лечения он снизился в 1,28 раза и составил 225,92 $\pm$ 25,46 пкг/мл,  $p < 0,001$ . В подгруппе В уровень ИЛ-6 снизился в 1,16 раза: с 289,8 $\pm$ 23,82 до 249,33 $\pm$ 26,41 пкг/мл,  $p < 0,001$ . В подгруппе С наблюдалось наименьшее

снижение содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости на фоне лечения: с 281,1 $\pm$ 30,99 до 263,98 $\pm$ 30,13 пкг/мл,  $p < 0,05$ , т.е в 1,06 раза. Достигнутый уровень ИЛ-6 в подгруппе А был достоверно ниже, чем в подгруппе С ( $p < 0,001$ ), и достоверно ниже, чем в подгруппе В ( $p < 0,05$ ). В подгруппе В уровень ИЛ-6 был также достоверно ниже, чем в подгруппе С. При этом достигнутый результат только в подгруппе А (225,92 $\pm$ 25,46 пкг/мл) достоверно не отличался от уровня ИЛ-6 в ротовой жидкости пациентов с клинически интактным пародонтом (216,51 $\pm$ 20,71 пкг/мл,  $p > 0,05$ ).

Аналогичные изменения нами были прослежены и при анализе содержания ФНО- $\alpha$  в ротовой жидкости у пациентов после различных подходов в лечении. Наиболее выраженно снизился уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов, в комплексном лечении которых были использованы кальция цитрат, инстилляции и аппликации мексидола и метформин. Достигнутый уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов данной подгруппы, как и уровень ИЛ-6, достоверно

отличался от показателей подгрупп В и С. Так, в подгруппе А уровень ФНО- $\alpha$  после лечения составил  $152,79 \pm 11,29$  пкг/мл, что достоверно ниже, чем в группе В ( $173,13 \pm 12,35$  пкг/мл,  $p < 0,001$ ) и группе С ( $183,52 \pm 10,93$  пкг/мл,  $p < 0,001$ ). Уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов, получавших только ППЛ, был достоверно выше и при сравнении с подгруппой В ( $p < 0,05$ ). Несмотря на значительное снижение уровня ФНО- $\alpha$ , во всех исследуемых подгруппах достигнутые значения оставались достоверно выше, чем в группе контроля.

Уровни противовоспалительного ИЛ-4 до проведенного лечения в группах достоверно не различались и составляли  $5,56 \pm 1,19$ ,  $5,75 \pm 1,03$  и  $6,01 \pm 7,57$  пкг/мл для подгрупп А, В и С соответственно. После проведенного лечения во всех исследуемых группах уровень ИЛ-4 в ротовой жидкости достоверно возрос. При этом содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов подгруппы А ( $9,2 \pm 1,1$  пкг/мл) достоверно превышало данный показатель подгруппы В ( $8,65 \pm 0,97$  пкг/мл,  $p < 0,001$ ) и подгруппы С ( $7,57 \pm 1,29$  пкг/мл,  $p < 0,001$ ). Уровень ИЛ-4 в подгруппе С был достоверно ниже не только по сравнению с подгруппой А, но и подгруппой В ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем показатели ИЛ-4 после проведенного лечения не достигли уровня данного интерлейкина у лиц с интактным пародонтом.

Отдаленные результаты подтвердили высокую эффективность комплексного лечения ГП в сочетании с МС с местным и системным применением препаратов, снижающих инсулинорезистентность, и остеотропной терапии. Предлагаемый комплекс лечения позволил достигнуть стойкой клинической ремиссии ГП у подавляющего большинства пациентов подгруппы А. В подгруппах В и С выявлена нуждаемость в проведении поддерживающего пародонтологического лечения.

#### **Выводы:**

1. У больных ГП в сочетании с МС по сравнению с условно здоровыми лицами наблюдается достоверное увеличение в ротовой жидкости уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ), а также снижение ИЛ-4.

2. У больных с метаболическим синдромом установлено значительное увеличение в ротовой жидкости уровней продукции ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , превышающих аналогичные показатели в группе больных ГП без проявлений МС.

3. Использование в комплексном лечении ГП препаратов местного и системного действия, способствующих повышению чувствительности тканей к инсулину, позволило наиболее эффективно уменьшить проявления существующего дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами.

4. Высокая эффективность комплексного лечения ГП у больных с МС с применением мексидола и метформина подтверждена отдаленными результатами, которые продемонстрировали достижение стойкой ремиссии у большинства пациентов.

1. Багдасарян В. А. Индивидуальный подход к планированию и проведению этиотропной терапии воспалительных заболеваний пародонта : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 23 с.

2. Белоклицкая Г. Ф. Клинико-биохимические варианты течения генерализованного пародонтита и методы их фармакотерапии // Материалы 5-го Российского научного форума «Стоматология 2003». М. : Авииздат. 2003. С. 120–124.

3. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / А. С. Григорьян [и др.]. М. : МИА, 2004. 420 с.

4. Горбачева И. А., Курсанов А. И., Орехова Л. Ю. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом // Стоматология. 2004. № 3. С. 6–11.

5. Грудянов А. И., Овчинникова В. В. Воспалительные заболевания пародонта как фактор риска развития патологии сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) // Стоматология. 2007. № 5. С. 76–78.

6. Гударьян А. А. Частота и особенности клинических проявлений генерализованного пародонтита при различных компонентах метаболического синдрома // Вісник стоматології. 2003. № 1. С. 20–22.

7. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету і серцево-судинних захворювань : методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. К., 2009. 40 с.

8. Дмитриева Л. А. Пародонтит. М. : МЕД-пресс-информ, 2007. 504 с.
9. Захворювання пародонту / М. Ф. Данилевський [и др.]. К. : Медицина, 2008. 614 с.
10. Кайдашев И. П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение // Украинський медичний часопис. 2012. № 2 (88). С. 157–160.
11. Ковальов Э. В., Назаренко З. Ю. Корекція мікроциркуляторних порушень у яснах хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету // Український стоматологічний альманах. 2008. № 5. С. 56.
12. Кондаков И. К., Коваль С. Н., Снегурская И. А. К проблеме патогенеза метаболического синдрома. Жировая ткань и маркеры острой фазы воспаления // Артериальная гипертензия. 2009. № 3 (5). С. 39–42.
13. Мащенко И. С. Обмен цитокинов у больных генерализованным пародонтитом // Современная стоматология. 2004. № 1. С. 73–75.
14. Мельничук Г. М. Цитокиновый профиль слюны у больных генерализованным пародонтитом // Современная стоматология. 2005. № 3 (31). С. 71–73.
15. Day K. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology // Diab. Vasc. Dis. Res. 2007.-Vol. 4, № 1. P. 32–38.
16. Higher production of IL-6 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue / Bruun J.M. [et al.] // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab. 2004. Vol. 286. P. E8–E13.

**THE CHANGE OF EXPRESSION OF CYTOKINE IMBALANCE  
IN THE ORAL FLUID OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS  
IN CONJUNCTION WITH THE METABOLIC SYNDROME  
UNDER THE INFLUENCE OF DRUGS  
THAT INCREASE INSULIN SENSITIVITY**

**D.U. Kruchkov, I.G. Romanenko**

*Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Ukraine*

The article presents the data of its own research, whose goal was to study the dynamics of the levels of pro-and anti-inflammatory cytokines in the saliva of patients with generalized periodontitis in conjunction with the metabolic syndrome on a background of complex treatment with drugs that increase insulin sensitivity.

**Keywords:** generalized periodontal disease, metabolic syndrome, cytokines, treatment.