

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ НЕОПТЕРИНА И $IFN\gamma$ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Карпук И.Ю.

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Резюме. Исследования потенциальных биомаркеров в периодонтологической литературе фокусируются на анализе ротовой жидкости, где выявляется ряд потенциальных слюнных биомаркеров периодонтита. Биомаркеры должны быть простыми для анализа, выводы должны быть легко интерпретируемы и давать исчерпывающую информацию, например предугадывать начало заболевания, измерять его активность и отражать прогрессию заболевания (например от гингивита до периодонтита). Однако есть еще ряд научных, клинических и технологических задач для достижения успешного клинического применения слюнной диагностики при лечении периодонтита. Цель исследования — установить взаимосвязь неоптерина и $IFN\gamma$ в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным периодонтитом и у пациентов с непереносимостью стоматологических материалов для более полного понимания болезней периодонта. Показано, что средний уровень неоптерина у пациентов с хроническим генерализованным простым периодонтитом средней степени тяжести в стадии обострения до лечения был повышен и составил 11,6 [8,0; 15,4] нг/мл, что достоверно отличалось ($p < 0,05$) от уровня неоптерина после лечения — 5,5 [4,1; 7,1] нг/мл. Количество $IFN\gamma$ в ротовой жидкости у пациентов данной группы достоверно не изменилось до и после лечения и составило: до лечения — 6,7 [5,0; 8,7] пг/мл, а после лечения 5,5 [3,5; 7,1] пг/мл. У пациентов с хроническим генерализованным сложным периодонтитом тяжелой степени тяжести в стадии обострения до лечения уровень неоптерина был выше, чем у пациентов первой группы, и составил 8,2 [6,0; 9,9] нг/мл, что достоверно отличалось ($p < 0,05$) от результатов после лечения — 5,5 [4,1; 7,1] нг/мл. У пациентов данной группы проведение периодонтальной терапии оказывало влияние на уровень $IFN\gamma$ в ротовой жидкости, который составил: до лечения — 8,6 [7,3; 11,2] пг/мл, а после лечения — 5,4 [4,3; 6,7] пг/мл. Установлено, что индексы ОНІ-S и SBI, характеризующие состояние полости рта, взаимосвязаны с уровнями неоптерина и $IFN\gamma$. Показано, что увеличение концентрации неоптерина в ротовой жидкости и взаимосвязь его концентрации с индексом SBI у пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом является независимым биомаркером исхода лечения. У пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом установлена сильная высокозначимая корреляция $IFN\gamma$ и неоптерина в ротовой жидкости до лечения ($R = 0,82$; $p = 0,0001$) и после ($R = 0,78$; $p = 0,0001$) лечения в обеих группах.

Уровень неоптерина и $IFN\gamma$ у пациентов с жалобами на непереносимость зубопротезных материалов до снятия протезов и после снятия ортопедических конструкций достоверно не изменялся.

Ключевые слова: неоптерин, интерферон- γ , хронический периодонтит, диагностика, биомаркер

Адрес для переписки:

Карпук Иван Юрьевич
УО «Витебский государственный медицинский университет»
210602, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27.
Тел.: 8 (0212) 57-53-80.
E-mail: ikarpuk@mail.ru

Address for correspondence:

Karpuk Ivan Yu.
Vitebsk State Medical University
210602, Republic of Belarus, Vitebsk, Frunze str., 27.
Phone: 7 (0212) 57-53-80.
E-mail: ikarpuk@mail.ru

Образец цитирования:

И.Ю. Карпук «Взаимосвязь уровней неоптерина и $IFN\gamma$ у пациентов с обострением хронического периодонтита и непереносимостью стоматологических материалов» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 55-64. doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-55-64

© Карпук И.Ю., 2017

For citation:

I.Yu. Karpuk "Correlation of Neopterin and $IFN\gamma$ levels in the patients with exacerbation of chronic periodontitis and intolerance of dental materials", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 55-64. doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-55-64

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-55-64>

CORRELATION OF NEOPTERINE AND IFN γ LEVELS IN THE PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC PERIODONTITIS AND INTOLERANCE OF DENTAL MATERIALS

Karpuk I.Yu.

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Abstract. Studies of potential biomarkers in periodontology are focused on analysis of oral liquid which revealed a number of potential salivary periodontitis biomarkers. The biomarkers should be simple to perform, with easily interpretable results providing relevant information from initial stages of disease, to measure its activity, thus reflecting the disease evolution (e.g., from gingivitis to periodontitis). However there are some more scientific, clinical and technological tasks to develop successful clinical salivary diagnostics for periodontitis treatment. The purpose of our study was to assess interrelations of IFN γ and neopterin in oral fluid of the patients with chronic generalized periodontitis (CGP), aiming for more complete understanding of periodontal disorders and at patients with an intolerance of stomatologic materials. It is shown that the average levels of neopterin in exacerbated moderate-stage CGP patients was raised before treatment to 11.6 [8.0; 15.4] ng/ml, as compared with post-treatment level of 5.5 [4.1; 7.1] ng/ml ($p < 0.05$). Average amount of IFN γ in oral fluid from these patients group was 6.7 [5.0; 8.7] pg/ml before treatment, as compared to 5.5 [3.5; 7.1] pg/ml after treatment (no significant difference). Neopterin level in patients with exacerbated severe CGP before treatment was even higher than in patients of moderate/severe group, with an average of 8.2 [6.0; 9.9] ng/ml thus sufficiently exceeding post-treatment levels, i.e., 5.5 [4.1; 7.1] ng/ml ($p < 0.05$). A course of periodontal therapy in this group was associated with sufficient changes of IFN γ levels in oral fluid: appropriate levels before and after treatment were, respectively, 8.6 [7.3; 11.2] pg/ml, and 5.4 [4.3; 6.7] pg/ml. We have revealed that the OHI-S and SBI indexes characterizing conditions of oral cavity are interconnected with local neopterin and IFN γ levels. It is shown that an increased neopterin concentration in oral fluid and its correlation with SBI index in CGP patients is an independent biomarker of therapeutic effect. The patients with a CGP exhibited a highly significant correlation between initial levels of IFN γ and neopterin in oral fluid ($R = 0.82$; $p = 0.0001$), and after treatment ($R = 0.78$; $p = 0.0001$) in both groups of the patients.

Level of a neopterin and IFN γ at patients with complaints to intolerance of dentoprosthetic materials before removal of artificial limbs and after removal of orthopedic designs authentically didn't change.

Keywords: neopterin, chronic periodontitis, interferon-gamma, diagnostics, biomarker

Введение

Микробиологическая картина быстро прогрессирующего периодонтита, в равной степени как и хронического, осложнена тем, что только 50-60% видовых представителей оральной микрофлоры могут быть выращены культуральным методом. Это значит, что антибиотикотерапия в периодонтологии в большинстве своем эмпирическая, основана на использовании препаратов широкого спектра действия [2]. Этот факт указывает на необходимость поиска биомаркеров хронического периодонтита (ХП). Биомаркеры могут быть связаны с активностью заболевания, а также указывать на его дальнейшее течение и/или прогноз [2]. С этой целью предложено определять самые разнообразные маркеры тканевой деструкции и воспаления [9, 17].

Многие исследования потенциальных биомаркеров фокусируются на анализе ротовой жидкости (РЖ) [11]. Хотя ряд многообещающих биомаркеров был выявлен, анализ РЖ отражает активность заболевания в целом полости рта. Этот факт усложняет интерпретацию, однако, ряд маркеров, обнаруженных в РЖ, оказались потенциальными слюнными биомаркерами периодонтита [8].

Концепция биомаркеров появилась после признания необходимости в мониторинге статуса здоровья, восприимчивости к заболеванию, его прогрессирования, разрешения и исхода лечения. Биомаркеры были определены как «клеточные, биохимические, молекулярные или генетические изменения, по которым может быть распознан и наблюдаем нормальный, ненормальный

или обычный биологический процесс» [16]. Биомаркеры должны показывать физиологическое здоровье, патологические процессы и/или ответ на лечение.

Биомаркеры должны быть простыми для анализа, выводы должны быть легко интерпретируемы и давать исчерпывающую информацию, например предугадывать начало заболевания, измерять его активность и отражать прогрессию заболевания (например от гингивита до периодонтита). Однако есть еще ряд научных, клинических и технологических задач для достижения успешного клинического применения слюнной диагностики при лечении периодонтита [5].

Эпидемиологические исследования установили, что в гомогенной популяции с одинаковым распространением налета и уровнем гигиены полости рта болезни периодонта распределены неравномерно. Более того, клинически обыденным является то, что у некоторых пациентов не развивается периодонтит, несмотря на плохую гигиену полости рта, и в то же время те, кто имеет высокий уровень гигиены полости рта (и хорошее общее состояние организма), страдают от тяжелых форм периодонтита [15]. Люди, восприимчивые к периодонтиту, формируют чрезмерный нерегулируемый иммунный ответ к бактериям зубного налета, что ведет к разрушению тканей. Индивидуальная восприимчивость определяется сложным взаимодействием между вторичными факторами, такими как генетические и эпигенетические элементы, возраст, пол, курение, и общим здоровьем, что все в целом влияет на иммунный ответ [15].

Неоптерин [2-амино 4-гидрокси 6 (D-эритро 1,2,3-тригидроксипропил) птеридин] достаточно широко распространен в природе. История его изучения началась в 1963 г., когда неоптерин был впервые выделен из рабочей пчелы, ее личинки и маточного молочка. Производные неоптерина обнаружены у представителей различных типов и классов как животного, так и растительного мира. Это соединение выделено из бактерий, в том числе фотосинтезирующих, насекомых, млекопитающих, а также из растений. Основной интерес к неоптерину связан с его ролью маркера активации клеточного иммунитета человека.

Тем не менее биологическая роль неоптерина продолжает оставаться неясной. Неоптерин синтезируется из гуанозинтрифосфата. Фермент GTP СН I катализирует образование 7,8 – дигидронеоптеринтрифосфата из ГТФ. Отщепление

фосфорных остатков клеточными фосфатазами приводит к образованию 7,8 дигидронеоптерина, при неферментативном окислении которого и образуется неоптерин [12]. При патологических состояниях, связанных с активацией иммунной системы, концентрация неоптерина и 7,8 дигидронеоптерина в организме может значительно увеличиваться. Одними авторами приводятся значения в крови 100-250 нМ/л, другими – у пациентов с постоперативными инфекционными осложнениями отмечается уровень неоптерина в плазме 1,6 мкМ/л [3]. Первоначально полагали, что ответственными за увеличение концентрации неоптерина в организме являются Т-клетки. Однако позже было доказано, что главным его источником следует считать моноциты/макрофаги.

Ответственным за стимуляцию продукции неоптерина данными иммунокомпетентными клетками является IFN γ [4]. Однако, как показано на Т-клетках, непосредственно на активность ферментов, связанных с синтезом неоптерина, он не влияет. Наряду с этим неоптерин и 7,8-дигидронеоптерин способны стимулировать собственный синтез. Так, было отмечено, что 7,8-дигидронеоптерин увеличивает продукцию IFN γ Т-клетками [13]. Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} играет важную роль в активации макрофагов, в частности приводит к активации NADPH оксидазы. Неоптерин способствует увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в моноцитах, изменяя проницаемость их кальциевых каналов, что позволяет данным птеринам участвовать в Са-индуцированной активации этих клеток [6, 10].

Достоверное определение уровня цитокинов в биологических жидкостях сопряжено с рядом серьезных трудностей. В частности, это связано с локальной продукцией цитокинов, коротким периодом их полужизни и циркуляцией в связанном состоянии – в комплексе с другими белками. Это приводит к значительным флуктуациям в данных клинических анализов и очень условно отражает продукцию цитокинов клетками. Так как неоптерин является стабильным соединением (в окисленном состоянии), легко и точно детектируется, а основным стимулом его продукции признан IFN γ , то он способен быть дополнительным инструментом в оценке достоверного уровня IFN γ в организме [14]. Поскольку такая активация имеет место при очень широком круге патологических состояний, неоптерин как неспецифический маркер находит все большее

применение в клинической лабораторной диагностике.

Одним из принципиальных диагностических подходов на ранней стадии ХП может быть выявление иммунных нарушений, свойственных ХП, которые охватывают клеточное и гуморальное звенья иммунной системы. Мы полагаем, что информативным показателем, отражающим активацию клеточного иммунитета при ХП, является неоптерин, лучше коррелирующий с рядом показателей активности и тяжести ХП, чем ряд цитокинов [14].

В связи с вышесказанным представляет особый интерес изучение взаимосвязи уровня неоптерина и IFN γ у больных ХП и определение его роли как маркера прогрессирования воспалительно-деструктивного процесса.

Материалы и методы

Характеристика обследованных больных

До начала исследования все пациенты были осмотрены с целью определения общего состояния (определена температура тела, состояние регионарных лимфоузлов, общее самочувствие) и состояния тканей периодонта: ОНI-S, SBI, а также проводилась оценка ортопантограмм. Степень деструкции тканей периодонта определяли на основании анализа ортопантограмм и данных индекса PI (Russel). Оценку вышеперечисленных показателей проводили в первое посещение и на четырнадцатый день.

Было обследовано 50 больных с хроническим генерализованным сложным и простым периодонтитом, средней и тяжелой степеней тяжести в стадии обострения, которые были разделены на 2 группы в соответствии с международной классификацией стоматологических болезней МКБ-С-3 на основе МКБ-10 (ВОЗ, 1995) и классификацией, утвержденной Американской академией периодонтологов (1999) [16]:

1 группа — 25 больных с хроническим генерализованным простым периодонтитом средней степени тяжести в стадии обострения. Средний возраст в данной группе составил 42 [38; 47] года. Из них 8 мужчин и 17 женщин.

2 группа — 25 больных с хроническим генерализованным сложным периодонтитом тяжелой степени тяжести в стадии обострения. Средний возраст в данной группе составил 49 [43; 53] года. Из них 8 мужчин и 17 женщин.

3 группа — 20 больных с жалобами на непереносимость стоматологических материалов. Сред-

ний возраст в данной группе составил 45 [39; 51] лет. Из них 2 мужчин и 18 женщин.

Следует отметить, что большинство больных второй группы имели признаки агрессивного течения заболевания, что мы связываем с вторичной иммунной недостаточностью.

Критериями включения пациентов в опытную группу являлись: возраст 18-65 лет, минимум 18 сохранившихся зубов, за исключением 3-их моляров, частые обострения заболевания: более 4 раз в течение последних 12 месяцев, отсутствие системных заболеваний, отсутствие периодонтального лечения, системной антибактериальной и противовоспалительной терапии в течение 6 месяцев перед данным исследованием, добровольное информированное согласие.

Критериями исключения являлись: беременность, уровень мочевого кислоты в крови более 0,38 ммоль/л.

При подборе пациентов исключали больных с тяжелой соматической патологией. Обострений сопутствующих заболеваний у пациентов на момент обследования не отмечалось. Особое внимание уделялось анамнестическим данным (давность заболевания, длительность ремиссии, лечение и его результаты).

Обследование больных проводилось по единой схеме, на каждого пациента заполнялась амбулаторная карта стоматологического здоровья и разработанная карта обследования, где отмечались результаты проведенных клинических, лабораторных и дополнительных методов исследования.

При клиническом обследовании велась оценка стоматологического и общего здоровья пациента, базирующаяся на рекомендациях ВОЗ.

Основные этапы такой оценки включали:

1. Опрос с выяснением истории стоматологического и периодонтологического анамнезов (уровень мотивации и осведомленности по гигиене полости рта, регулярность повторных визитов, наличие конкретных жалоб, время их появления, продолжительность заболевания, частота обострений, характер и результаты предшествующего лечения).

2. Оценка уровня общемедицинского и семейного анамнеза (наличие сопутствующих и перенесенных заболеваний, аллергоанамнез, наследственный фактор, характер питания, профессиональные вредности).

3. Клинический осмотр включал экстраоральную (внешний осмотр), периоральную (область губ, носогубные складки) и интраоральную оценку ротовой полости.

Рентгенологическое обследование включало в себя ортопантомографию и прицельные денальные снимки. При анализе рентгенограмм фиксировался ряд определенных рентгенологических параметров: степень активности костных деструктивных изменений по характеру контура зон резорбции, их четкости, наличие очагов остеопороза; наличие поддесневых зубных отложений; состояние периодонтальной щели; состояние фуркаций; наличие нависающих краев пломб, положение краев искусственных коронок по отношению к контуру естественной коронки и относительно эмалево-цементной границы; структура ткани челюстей, анатомические особенности зубов и зубных рядов [1].

Всем пациентам проводилось традиционное базовое лечение с учетом индивидуальных особенностей, которое включало следующие мероприятия:

1. Мотивацию пациента и обучение гигиене полости рта с последующим неоднократным контролем и коррекцией до тех пор, пока не сформируются устойчивые гигиенические навыки на высоком уровне. Обучение методам чистки зубов. Пациенты проводили чистку зубов по модифицированному методу Басса для пациентов без рецессии десны, а также по методу Стилмана для пациентов с рецессией с использованием зубных паст, не содержащих в своем составе активных антисептиков.

2. Профессиональную гигиену полости рта (поэтапное инструментальное и аппаратное удаление над- и поддесневых зубных отложений, полировка зубов и пломб).

3. Устранение местных факторов, способствующих скоплению и активации действия микробного фактора (пломбирование придесневых кариозных полостей, устранение дефектов пломб, восстановление межзубных контактов).

4. Шинирование подвижных зубов.

5. Функциональное избирательное пришлифовывание.

6. Местную противовоспалительную терапию.

7. Закрытый кюретаж периодонтальных карманов.

8. Коррекцию мягких тканей преддверия полости рта.

9. Физиотерапевтические методы лечения (вакуум-массаж, гидромассаж десен).

Методика забора и подготовки к исследованию ротовой жидкости

Ротовую жидкость (РЖ) получали путем сплевывания в стерильные пробирки без стимуляции утром, натощак, без предварительной чистки зубов и полоскания.

Образцы РЖ (1-1,5 мл) центрифугировали при 7000 об/мин в течение 20 минут. Далее пробы фильтровали через нитроцеллюлозные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм.

Лабораторные методы обследования

Определение уровня неоптерина осуществляли с использованием набора реагентов методом иммуноферментного анализа (IBL International immunoassays, Hamburg, Germany).

С целью количественного определения IFN γ проводили твердофазный иммуноферментный анализ с использованием тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи STATISTICA 10.0. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), где $Q_{0,25}$ — верхняя граница нижнего квартиля, $Q_{0,75}$ — нижняя граница верхнего квартиля. Для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку применялся непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для анализа различий в двух зависимых группах по количественному признаку применялся критерий Вилкоксона. Для определения меры связи двух количественных параметров использовали анализ ранговой корреляции Spearman (непараметрический) с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

Цель исследования — установить взаимосвязь неоптерина и IFN γ в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным периодонтитом для более полного понимания болезней периодонта.

Результаты

Подавляющее большинство пациентов при обращении имели плохой или неудовлетворительный уровень гигиены. На 4-5 день практически все пациенты отмечали исчезновение симптомов обострения процесса. Через 14 дней после начала лечения у всех больных заметно улучшалось гигиеническое состояние полости рта. При этом среднее значение индекса гигиены ОНП-S в группе больных с хроническим генерализованным простым периодонтитом средней

степени тяжести в стадии обострения снизилось с 2,25 [1,83; 2,42] до 0,5 [0,5; 0,66], в группе больных с хронический генерализованным сложным периодонтитом тяжелой степеней тяжести в стадии обострения снизилось с 2,33 [2,0; 2,42] до 0,67 [0,33; 0,83].

Значительное снижение индекса гигиены ОНІ-S у больных обеих групп можно связать с мотивацией и постоянным контролем и коррекцией за соблюдением оптимальной гигиены полости рта, проведением комплекса профессиональной гигиены полости рта.

Параметры объективных тестов, характеризующих воспаление в тканях периодонта также показали позитивную динамику.

Значения индекса кровоточивости SBI при зондировании претерпели положительные изменения, что выражалось в редукции показателя: с 67,8% [58; 77,4] до 13 [9,7; 19,3] в первой группе, и с 79,6% [64,9; 87,8] до 19,1 [17; 21] во второй группе.

На четырнадцатый день параметры индекса ПИ (Russel) у пациентов первой группы снизился с 2,6 [2,4; 2,9] до 1,6 [1,4; 1,9] — более чем в 2 раза. У пациентов второй группы индекс ПИ (Russel) снизился менее выраженно — с 4,6 [4,2; 5,0] до 2,6 [2,0; 3,0], что по нашему мнению обусловлено

тем, что у них имеет место иммунодефицитная болезнь, требующая дополнительной иммунорекоррекции.

Глубина периодонтального кармана изменилась следующим образом: у пациентов первой группы — с 3,7 [3,5; 4,0] до 3,5 [3,0; 3,5], у пациентов второй группы — с 5,5 [5,0; 6,0] до 4,0 [3,5; 4,5].

По завершении курса лечения практически у всех больных обеих групп десна приобретала розовый цвет, правильную конфигурацию и плотность, значительно уменьшалось и прекратилось выделение экссудата из периодонтальных карманов, уменьшилась подвижность зубов.

Определение уровня неоптерина и IFN γ в РЖ

Уровень неоптерина и IFN γ в РЖ определяли до начала лечения и на 14 день после лечения.

При анализе полученных результатов отмечено, что средний уровень неоптерина у пациентов с ХП средней степеней тяжести до лечения был повышен и составил 8,2 [6,0; 9,9] нг/мл, что достоверно отличалось ($p < 0,05$) от таковых после лечения 5,4 [3,6; 7,2] нг/мл. Количество IFN γ в РЖ у пациентов данной группы достоверно не изменилось до и после лечения и составило до лечения — 6,7 [5,0; 8,7] пг/мл, а после лечения — 5,5 [3,5; 7,1] пг/мл (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ СРЕДНЕГО УРОВНЯ И РАЗБРОСА ЗНАЧЕНИЙ УРОВНЯ НЕОПТЕРИНА И IFN γ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПРОСТЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 1. AVERAGE LEVELS AND SCATTER LIMITS FOR NEOPTERIN AND IFN γ LEVELS IN ORAL FLUID IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED SIMPLE PERIODONTITIS BEFORE AND AFTER TREATMENT

Параметр Parameters	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p-level
Неоптерин Neopterin (ng/ml)	8,2 [6,0; 9,9]	5,4 [3,6; 7,2]	0,0001
IFN γ (pg/ml)	6,7 [5,0; 8,7]	5,5 [3,5; 7,1]	0,3

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СРЕДНЕГО УРОВНЯ И РАЗБРОСА ЗНАЧЕНИЙ УРОВНЯ НЕОПТЕРИНА И IFN γ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ СЛОЖНЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 2. AVERAGE LEVELS AND SCATTER LIMITS FOR NEOPTERIN AND IFN γ IN ORAL FLUID IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED COMPLEX SEVERE PERIODONTITIS BEFORE AND AFTER TREATMENT

Параметр Parameters	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p-level
Неоптерин Neopterin (ng/ml)	11,6 [8,0; 15,4]	5,5 [4,1; 7,1]	0,01
IFN γ (pg/ml)	8,6 [7,3; 11,2]	5,4 [4,3; 6,7]	0,04

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИЯ (SPEARMAN) УРОВНЯ ГИГИЕНЫ (ОHI-S) С УРОВНЕМ НЕОПТЕРИНА И IFN γ У ПАЦИЕНТОВ ОБЕИХ ГРУПП

TABLE 3. SPEARMAN CORRELATION BETWEEN DENTAL HYGIENE INDEX (OHI-S), NEOPTERIN AND IFN γ LEVELS IN PATIENTS FROM BOTH PERIODONTITIS GROUPS

Параметр Parameters	ОHI-S до лечения (1 гр.) OHI-S before treatment (1 group)	p-level	ОHI-S после лечения (1 гр.) OHI-S after treatment (1 group)	p-level	ОHI-S до лечения (2 гр.) OHI-S before treatment (2 group)	p-level	ОHI-S после лечения (2 гр.) OHI-S after treatment (2 group)	p-level
Уровень неоп- терина до лечения Neopterin level before treatment	0,64	0,001	0,27	0,4	0,83	0,001	0,09	0,17
Уровень неоп- терина после лечения Neopterin level after treatment	0,26	0,2	0,21	0,06	0,07	0,3	-0,12	0,07
IFN γ до лечения IFN γ level before treatment	0,48	0,002	0,25	0,1	0,69	0,0001	0,058	0,13
IFN γ после лече- ния IFN γ level after treatment	0,19	0,1	0,13	0,3	0,16	0,1	0,057	0,15

ТАБЛИЦА 4. КОРРЕЛЯЦИЯ (SPEARMAN) МЕЖДУ ИНДЕКСОМ SBI С УРОВНЕМ НЕОПТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ ОБЕИХ ГРУПП

TABLE 4. SPEARMAN CORRELATION BETWEEN SBI INDEX AND NEOPTERIN LEVEL IN PATIENTS FROM BOTH PERIODONTITIS GROUPS

Неоптерин Neopterin	SBI до лечения (1 гр.) SBI before treatment (group1)	p-level	SBI после лечения (1 гр.) SBI after treatment (group1)	p-level	SBI до лечения (2 гр.) SBI before treatment (2 group)	p-level	SBI после лечения (2 гр.) SBI after treatment (2 group)	p-level
До лечения Before treatment	0,62	0,001	0,81	0,00002	0,74	0,001	0,51	0,0001
После лечения After treatment	-0,16	0,2	0,07	0,06	0,067	0,3	0,29	0,09

Результаты показали, что уровень неоптерина в РЖ у пациентов с хроническим генерализованным сложным периодонтитом тяжелой степени тяжести до лечения был еще более высок, чем у пациентов первой группы, и составил 11,6 [8,0; 15,4] нг/мл, что достоверно отличалось ($p < 0,05$) от таковых после лечения 5,5 [4,1; 7,1] нг/мл. У пациентов данной группы проведение периодонтальной терапии снизило уровень IFN γ в РЖ, который составил:

до лечения – 8,6 [7,3; 11,2] пг/мл, а после лечения – 5,4 [4,3; 6,7] пг/мл (табл. 2).

Уровень неоптерина у пациентов 2 группы был выше в 1,4 раза, чем у пациентов 1 группы, а после лечения практически не отличался у пациентов обеих групп.

Определение уровня неоптерина и IFN γ в РЖ

Уровень неоптерина у пациентов с жалобами на непереносимость зубопротезных материалов до снятия протезов (5,5 [4,1; 7,1] пг/мл) и через

месяц после снятия ортопедических конструкций (5,1 [3,9; 6,2] пг/мл). Уровень IFN γ в РЖ данных пациентов, который составил до лечения 8,6 [7,3; 11,2] пг/мл, а после лечения 5,4 [4,3; 6,7] пг/мл. Как видно из приведенных данных, уровни неоптерина и IFN γ в РЖ достоверно не изменялись до и после снятия ортопедических конструкций.

Анализ корреляции результатов определения уровня неоптерина и IFN γ в ротовой жидкости обследованных пациентов с результатами индексной оценки уровня гигиены и воспалительных явлений в периодонте

В группе больных с хроническим генерализованным простым периодонтитом средней степени тяжести в стадии обострения анализ взаимосвязи результатов показал наличие умеренной корреляции между результатами определения уровня неоптерина в ротовой жидкости и значением индекса гигиены ОНI-S в первое посещение ($R = 0,64$; $p = 0,001$), а после лечения взаимосвязи между вышеуказанными параметрами выявлено не было ($R = 0,27$; $p = 0,2$). Выявлена значимая умеренная корреляция между количеством IFN γ в РЖ с индексом ОНI-S до лечения ($R = 0,48$; $p = 0,002$) (табл. 3).

Следует отметить, что в группе больных с хроническим генерализованным сложным периодонтитом тяжелой степени тяжести в стадии обострения анализ взаимосвязи результатов также показал наличие умеренной корреляции между результатами определения уровня неоптерина в ротовой жидкости и значением индекса гигиены ОНI-S в первое посещение ($R = 0,83$; $p = 0,001$), а после лечения взаимосвязи между вышеуказанными параметрами выявлено не было. Нами установлено наличие умеренной корреляции между концентрацией IFN γ и ОНI-S до лечения ($R = 0,69$; $p = 0,0001$) (табл. 3).

Проводя анализ взаимосвязей в группе больных с хроническим генерализованным простым периодонтитом средней степени тяжести в стадии обострения, было установлено наличие умеренной корреляции между результатами определения уровня неоптерина в ротовой жидкости и значением индекса SBI в первое посещение ($R = 0,62$; $p = 0,001$). Установлена сильная взаимосвязь между результатами определения уровня неоптерина в ротовой жидкости до лечения и значением индекса SBI после лечения ($R = 0,81$; $p = 0,00002$). Также установлено наличие взаимосвязи результатов определения IFN γ в РЖ с индексом SBI до ($R = 0,74$; $p = 0,001$) до лечения (табл. 4).

В группе больных с хроническим генерализованным сложным периодонтитом тяжелой степени тяжести в стадии обострения анализ взаимосвязи результатов также показал наличие сильной корреляции между результатами определения уровня неоптерина в ротовой жидкости и значением индекса SBI в первое посещение ($R = 0,74$; $p = 0,001$), а также умеренной корреляции между уровнем неоптерина до лечения и SBI после лечения ($R = 0,51$; $p = 0,0001$). Проведенный анализ выявил взаимосвязи результатов определения IFN γ в РЖ с индексом SBI до ($R = 0,65$; $p = 0,0001$) и после ($R = 0,43$; $p = 0,001$) лечения в обеих группах (табл. 4).

Обсуждение

Указанные выше изменения уровней неоптерина в РЖ и индексов, объективно характеризующие состояние периодонта и уровня гигиены у пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом, диктуют необходимость дальнейшего изучения этого вопроса для ранней диагностики и улучшения качества лечения данной категории больных. Увеличение концентрации неоптерина в РЖ и взаимосвязь его концентрации с индексом SBI у пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом является независимым предиктором исхода лечения.

В результате проведенного исследования становится очевидной связь повышенного содержания неоптерина в РЖ со степенью тяжести хронического генерализованного периодонтита. По нашему мнению, связь повышения концентрации неоптерина с тяжестью заболеваний периодонта и ухудшением гигиены делает тест потенциально перспективным для предварительного заключения о необходимости включения в схему лечения иммуномодуляторов.

В ходе исследования установлено, что индексы ОНI-S и SBI, характеризующие состояние полости рта, взаимосвязаны с уровнями неоптерина и IFN γ . Исходя из этого мы считаем, что увеличение концентрации неоптерина в ротовой жидкости и взаимосвязь его концентрации с индексом SBI у пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом является независимым биомаркером исхода лечения. Данный факт подтверждается наличием сильной высоко значимой корреляции IFN γ и неоптерина в ротовой жидкости до лечения ($R = 0,82$; $p = 0,0001$) и после ($R = 0,78$; $p = 0,0001$) лечения в обеих группах соответственно.

IFN γ является уникальным цитокином, обеспечивающим взаимодействие множества клеточных систем посредством контроля транскрипции большого количества генов [7]. Однако для всестороннего, комплексного понимания функционирования специфического клеточного иммунного ответа у конкретного пациента целесообразно исследование продукции множества биоактивных молекул, обеспечивающих регуляторные и эффекторные функции друг друга. Определение IFN γ и неоптерина в комплексе с другими лабораторными методами исследования позволит получить результаты, достоверно отражающие состояние иммунитета.

Заключение

Таким образом, у пациентов с хроническим генерализованным простым периодонтитом

средней степени тяжести в стадии обострения средний уровень неоптерина в ротовой жидкости до лечения был повышен и достоверно отличался ($p < 0,05$) от его уровня после лечения. Количество IFN γ в ротовой жидкости у пациентов данной группы достоверно не изменилось до и после лечения. У пациентов с хроническим генерализованным сложным периодонтитом тяжелой степени тяжести в стадии обострения уровень неоптерина до лечения был еще более высок, чем у пациентов первой группы, а после лечения снижался, как и уровень IFN γ в ротовой жидкости.

У пациентов с непереносимостью стоматологических материалов уровни неоптерина и IFN γ в РЖ достоверно не изменялись до и после снятия ортопедических конструкций.

Список литературы / References

1. Артюшкевич А.С., Латышева С.В., Наумович С.А. Заболевания периодонта. М.: Мед. лит., 2006. 328 с. [Artyushkevich A.S., Latysheva S.V., Naumovich S.A. Periodontal diseases]. Moscow: Medical Literature, 2006. 328 p.
2. Дедова Л.Н., Лапицкая А.В. Быстро прогрессирующий периодонтит: методы лечения. Ч. 2 // Стоматолог, 2014. № 1. С. 11-16. [Dedova L.N., Lapitskaya A.V. Aggressive periodontitis: current methods (part 2). *Stomatolog = Stomatologist*, 2014, no. 1, pp. 11-16. (In Russ.)]
3. Лебедев М.Ю., Пученкина Е.В. Динамика изменений содержания неоптерина и интерферона-гамма в сыворотке крови у пациентов с ожоговой травмой // Фундаментальные исследования, 2012. № 12-2. С. 294-297. [Lebedev M.Y., Puchenkina E.V. The dynamics of serum levels of neopterin and interferon-gamma in burn patients. *Fundamental' nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2012, no. 12-2, pp. 294-297. (In Russ.)]
4. Пустовалова Р.А., Петрова М.Б. Неоптерин как показатель активности воспалительного этапа раневого процесса в коже // Биомед. Химия, 2011. Т. 57, вып. 4. С. 461-468. [Pustovalova R.A., Petrova M.B. Neopterin as an indicator of activity of an inflammatory stage of a wound process in a skin. *Biomed. Himiya = Biomed. Chemistry*, 2011, Vol. 57, no. 4, pp. 461-468. (In Russ.)]
5. Baum B.J. Scientific frontiers: emerging technologies for salivary diagnostics. *Adv. Dent. Res.*, 2011, Vol. 23, no. 4, pp. 360-368.
6. Beksac K. Evaluation of pro-inflammatory cytokine and neopterin levels in women with papillary thyroid carcinoma. *Int. J. Biol. Markers*, 2016, pp. 10-16.
7. Billiau A., Matthys P. Interferon-gamma: a historical perspective. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2009, Vol. 20, no. 2, pp. 97-113.
8. Buduneli N., Kinane D.F. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 2011, Vol. 38, Suppl. 11, pp. 85-105.
9. Horz H.-P., Conrads G. Diagnosis and anti-infective therapy of periodontitis. *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2007, Vol. 5, no. 4, pp. 703-715.
10. L  e H., Anerud A., Boysen H., Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J. Clin. Periodontol.*, 1986, Vol. 13, no. 5, pp. 431-445.
11. Loos B.G., Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid? *Periodontology*, 2005, Vol. 39, pp. 53-72.
12. Magnus M.C. Maternal plasma total neopterin and kynurenine/tryptophan levels during pregnancy in relation to asthma development in the offspring. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, pp. 68-76.
13. Muller T.F. Low serial serum neopterin does not predict low risk for chronic renal graft rejection. *Pediatr. Nephrol.*, 2001, Vol. 16, pp. 11-14.

14. Ozmeriç N. Baydar T., Bodur A., Ayse B.E., Ahu U., Kaya E., Sahin G. Level of neopterin, a marker of immune cell activation in gingival crevicular fluid, saliva, and urine in patients with aggressive periodontitis. *Periodontol.*, 2002, Jul, Vol. 73, no. 7, pp. 720-725.
15. Preshaw P.M., Taylor J.J. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J. Clin. Periodontol.*, 2011, Vol. 38, Suppl. 11, pp. 60-84.
16. Wong, D.T. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. *J. Am. Dent. Assoc.*, 2006, Vol. 137, no. 3, pp. 313-321.
17. Zia A., Khan S., Bey A., Gupta N.D., Mukhtar-Un-Nisar S. Oral biomarkers in the diagnosis and progression of periodontal diseases. *Biol. Med.*, 2011, Vol. 3, no. 2, pp. 45-52.

Автор:

Карпук И.Ю. — к.м.н., докторант кафедры
клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК
и ПК УО «Витебский государственный медицинский
университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Author:

Karpuk I.Yu., PhD (Medicine), Associate Professor,
Department of Clinical Immunology and Allergology, Vitebsk
State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Поступила 21.09.2016
Принята к печати 22.09.2016

Received 21.09.2016
Accepted 22.09.2016