

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н. Б. Петрухина^{1,2}, О. А. Зорина^{1,2}, Е. В. Ших¹, Е. В. Картышева¹✉, А. В. Кудрявцев²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия

Патогенез пародонтита включает сложный иммунный воспалительный каскад, который инициируется бактериями биопленки, а восприимчивость или вероятность развития заболевания определяется реакцией организма человека, в частности, величиной воспалительного ответа и дифференциальной активацией иммунных путей. Цель исследования — разработать прогностическую модель для оценки риска развития тяжелой степени хронического генерализованного пародонтита в зависимости от содержания фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в экссудате пародонтального кармана (ПК) пациента. При клинико-инструментальном обследовании 537 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом установлено, что уровень повышения ФНО- α в содержимом ПК коррелировал со степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита (ХГП): более высокие значения цитокина соответствовали более тяжелой степени. Разработанная в программе Statistica.10 прогностическая модель дала возможность использовать уровень ФНО- α в содержимом ПК пациента в качестве прогностического критерия течения ХГП. Определено критическое значение, при превышении которого с диагностической чувствительностью 91,2% и специфичностью 70,8% можно заключить о высоком риске развития тяжелой степени ХГП. Созданное окно в программе Microsoft Excel 2010 позволяет автоматически рассчитывать риск развития тяжелой степени ХГП в зависимости от индивидуального значения концентрации ФНО- α в содержимом ПК пациента, что делает данную модель удобной для применения врачами-стоматологами.

Ключевые слова: пародонтит, метаболический синдром, цитокины, фактор некроза опухоли, ФНО, прогностическая модель

Информация о вкладе авторов: Н. Б. Петрухина, Е. В. Ших — планирование исследования, анализ и интерпретация данных; О. А. Зорина — анализ и интерпретация данных; Е. В. Картышева — сбор данных, анализ и интерпретация данных; А. В. Кудрявцев — черновик рукописи, анализ литературы.

Соблюдение этических стандартов: этический комитет Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол № 10–15 от 18 ноября 2015 г.); все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Владимировна Картышева, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, г. Москва, 119991; 89057676464@mail.ru

Статья получена: 24.09.2018 **Статья принята к печати:** 31.03.2019 **Опубликована онлайн:** 14.04.2019

DOI: 10.24075/vrgmu.2019.026

A PROGNOSTIC MODEL FOR THE PREDICTION OF GENERALIZED CHRONIC PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Petrukhina NB^{1,2}, Zorina OA^{1,2}, Shikh EV¹, Kartysheva EV¹✉, Kudryavtsev AV²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

The pathogenesis of periodontitis involves a complex inflammatory cascade initiated by biofilm bacteria. The susceptibility to or the risk of developing the disease is determined by the body's response to the invasion, specifically, by the strength of the inflammatory response and the differential activation of immune pathways. In this paper, we propose a model for predicting the risk of severe chronic generalized periodontitis (GCP) in patients with metabolic syndrome based on the levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in the periodontal pocket exudate. The analysis of oral cavity cytokine profiles conducted in 537 patients with GCP and comorbid metabolic syndrome showed that increased TNF- α correlated with the severity of GCP: higher levels of TNF- α were observed in patients whose condition was more severe. The prognostic model built in Statistica. 10 allowed us to use TNF- α as a prognostic criterium for GCP severity. We determined the cut-off point above which a high risk of severe GCP can be concluded with 91.2% sensitivity and 70.8% specificity. The spreadsheet in Microsoft Excel 2010 automatically computed the risk of severe GCP from a patient's TNF- α concentrations in the PP, which makes the model convenient for routine clinical use in dentistry.

Keywords: periodontitis, metabolic syndrome, cytokines, tumor necrosis factor, TNF, prognostic model

Author contribution: Petrukhina NB and Shikh EV conceived the study, analyzed and interpreted the obtained data; Zorina OA analyzed and interpreted the obtained data; Kartysheva EV collected the samples, analyzed the literature and interpreted the obtained data; Kudryavtsev AV prepared the manuscript draft and analyze the literature.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Protocol No. 10–15 dated November 18, 2015). All patients gave informed consent to participate.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina V. Kartysheva, Bolshaya Pirogovskaya 2, bld. 4, Moscow, 119991; 89057676464@mail.ru

Received: 24.09.2018 **Accepted:** 31.03.2019 **Published online:** 14.04.2019

DOI: 10.24075/brsmu.2019.026

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) является одним из ключевых ранних воспалительных цитокинов при деструктивных заболеваниях пародонта [1]. Клиническими исследованиями доказано, что повышенный уровень ФНО- α является фактором риска для развития заболеваний пародонта. Объясняется это тем, что ФНО- α , обладая различными эффектами, вызывает деструктивные изменения в пародонтальном комплексе

как минимум двумя путями. Первое, ФНО- α стимулирует образование остеокластов, что приводит к разрушению альвеолярной кости [2, 3]. Второе, ФНО- α , как один из ранних промоторов реакции организма на внедрение пародонталопатогенов, регулирует синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), которые способны разрушать соединительные ткани. Помимо этого, клиническими исследованиями было доказано, что уровень ФНО- α

системно повышен как при ожирении, так и при метаболическом синдроме [4]. Объясняется это тем, что адипоциты жировой ткани выделяют ФНО- α , и, следовательно, избыток жира при ожирении приводит к системному хроническому воспалению [5, 6]. Позднее было установлено, что уровни ФНО- α также коррелируют с инсулинорезистентностью [7]. ФНО- α является паракринным медиатором в адипоцитах и действует локально для снижения чувствительности адипоцитов к инсулину [8]. Существует двунаправленная связь между заболеваниями пародонта и метаболическим синдромом. Тяжесть системного воспаления при метаболическом синдроме может регулировать воспалительный процесс в пародонте, а продукты воспаления пародонта повышают уровень системных цитокинов. Целью исследования было разработать прогностическую модель для оценки риска развития тяжелой степени хронического генерализованного пародонтита в зависимости от содержания ФНО- α в экссудате пародонтального кармана (ПК) пациента.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 537 пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит (ХГП) и метаболический синдром в возрасте 35–65 лет. В исследовании приняли участие 243 женщины (45,25%) и 294 мужчины (54,75%). Кроме деления по половому признаку были сформированы три возрастные группы пациентов: 1-я группа — пациенты 35–44 лет (средний возраст $41,7 \pm 2,1$); 2-я группа 45–54 года (средний возраст $52,2 \pm 1,2$); 3-я группа — пациенты в возрасте 55–65 лет (средний возраст $63,4 \pm 1,1$). Критерии включения пациентов в исследование: наличие письменного информированного согласия пациента для участия в исследовании; возраст 35–65 лет; пол — мужчины и женщины; наличие установленного диагноза ХГП в сочетании с метаболическим синдромом; индекс массы тела ≥ 25 кг/м². Критерии исключения пациентов: возраст моложе 35 лет; наличие заболеваний крови и кроветворных органов; наличие заболеваний центральной нервной системы (как врожденные, так и приобретенные); наличие злокачественных новообразований различных органов и систем (рак, саркома); наличие хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, системные тромбозы); период беременности.

Для получения содержимого ПК использовали стерильные полоски фильтровальной бумаги, которые вводили в ПК на 30 с, затем помещали в пробирку эппендорф со стерильным физиологическим раствором (1 мл) на 40 мин. Спустя указанное время, с помощью пинцета полоски бумаги вынимали, содержимое пробирки эппендорфа анализировали. Определение уровня цитокина

ФНО- α в исследуемых образцах содержимого ПК проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем фирмы BIOSOURCE (Europe S. A.; Бельгия). Учет результатов иммуноферментного анализа осуществляли с использованием фотометра для микропланшетов при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов определяли по калибровочной кривой в пг/мл.

Для создания модели по прогнозированию неблагоприятного течения ХГП в зависимости от концентрации ФНО- α была создана статистическая матрица первичных данных в программе Statistica.10 (StatSoft; США). В окне итоговых результатов рассчитывали коэффициенты модели, которые включали в соответствующее математическое выражение. Далее осуществляли построение характеристической кривой (ROC-кривая или Receiver Operator Characteristic curve) с помощью ROC-анализа для расчета порога отсечения (cut-off). Порог отсечения позволяет применять модель на практике: относить новые примеры к одному из двух классов в зависимости от соотношения величины показателя с точкой cut-off. Кроме того, с помощью анализа ROC-кривых проводили оценку диагностической эффективности модели путем определения площади под ROC-кривой (AUC или Area Under Curve), которая рассчитывается автоматически методом трапеций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе полученных данных (табл. 1) нами была разработана прогностическая модель оценки риска развития тяжелой степени ХГП.

Представленное математическое выражение позволяет рассчитать риск утяжеления деструктивного поражения пародонтального комплекса в зависимости от уровня ФНО- α в содержимом ПК. При анализе содержимого ПК пациента измеряют концентрацию ФНО- α и подставляют это значение в математическое выражение:

$$W = -3,2 + 1,2 \cdot \log_{10}(Y),$$

где W — риск развития тяжелой степени ХГП в зависимости от цитокинового профиля полости рта; Y — концентрация ФНО- α в содержимом ПК в пг/мл.

Графическая иллюстрация зависимости риска тяжелого течения ХГП от концентрации ФНО- α в содержимом ПК представлена на рис. 1. С повышением концентрации ФНО- α в содержимом ПК риск развития тяжелой степени ХГП возрастает.

Для каждого больного в исследовательской группе был рассчитан риск W развития тяжелой степени ХГП от концентрации ФНО- α в содержимом ПК. Далее методом ROC-анализа определено критическое значение W

Таблица 1. Содержание ведущего провоспалительного иммуноцитокина ФНО- α в содержимом ПК у пациентов с ХГП и метаболическим синдромом

Показатель	35–44 года		45–54 года		55–65 лет	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Легкая степень ХГП						
ФНО- α (пг/мл)	576,80 \pm 19,49	584,96 \pm 21,54	611,78 \pm 21,67	634,57 \pm 23,5	645,67 \pm 23,7	678,45 \pm 24,9
Средняя степень ХГП						
ФНО- α (пг/мл)	845,44 \pm 32,76	876,5 \pm 33,7	848,34 \pm 24,5	998,56 \pm 21,5*	945,81 \pm 32,33	1045,33 \pm 31,56
Тяжелая степень ХГП						
ФНО- α (пг/мл)	878,93 \pm 32,11	911,23 \pm 31,67	905,78 \pm 35,6	1145,87 \pm 35,11*	1234,56 \pm 33,17	1341,54 \pm 33,98

Примечание: * — достоверные различия по полу.

(точка cut-off), равное 0,3, при превышении которого с максимальными диагностической чувствительностью и специфичностью было сформировано заключение о высоком риске развития тяжелой степени ХГП.

Если $W \geq 0,3$, то риск развития тяжелой степени ХГП высокий, а при $W < 0,3$ — низкий. Данное заключение формируется с диагностической чувствительностью 91,2% и специфичностью 70,8%.

На рис. 2 представлена ROC-кривая при различных значениях коэффициента прогноза W . В табл. 2 отражены значения диагностической чувствительности и специфичности, согласно которым величина W , равная 0,3, имела наибольшие чувствительность и специфичность.

Площадь под ROC-кривой имела высокое значение $0,862 \pm 0,05$ ($z = 7,3$; $p < 0,001$) с доверительным интервалом 0,765–0,959, что свидетельствовало о высокой диагностической значимости определения риска W развития тяжелой степени ХГП по цитокиновому профилю полости рта.

Для автоматического расчета W (риска развития тяжелой степени ХГП) использовали окно в программе

Microsoft Excel 2010, куда в маркированную цветом область вводили индивидуальные значения концентрации ФНО- α в содержимом ПК (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В патогенезе заболеваний пародонта ФНО- α играет ключевую роль. Если липополисахариды бактерий проникают в ткани пародонта, то при участии лимфоцитов с кластером дифференцировки CD14 макрофаги через специфичные для распознавания рецепторы активируют ряд врожденных и адаптивных механизмов защиты. Чрезмерный иммунный ответ служит причиной хронического воспаления и развития деструктивных процессов в пародонте [9, 10]. Простагландин E2, IL1 β , ФНО- α являются ключевыми воспалительными медиаторами, способствующими посредством индукции тканевых металлопротеиназ активации остеокластической резорбции и деструкции пародонта [11]. Ряд неиммунных клеток пародонта (эпителиальные клетки, фибробласты) могут распознавать и реагировать на действие

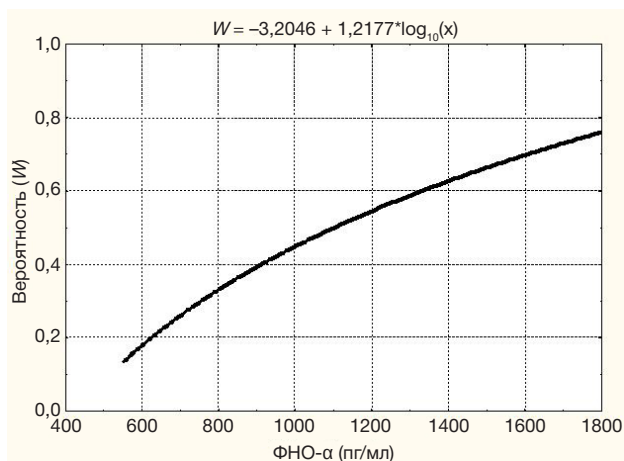


Рис. 1. График зависимости риска развития тяжелой степени ХГП от концентрации ФНО- α в содержимом ПК

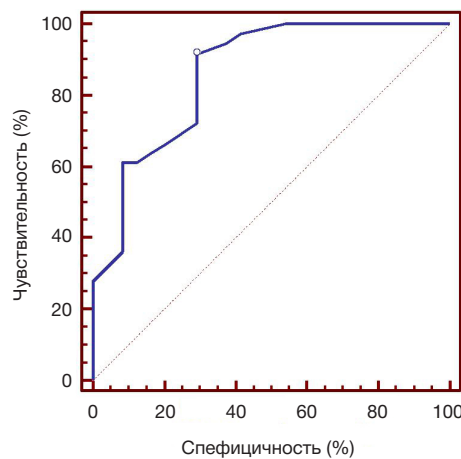


Рис. 2. ROC-кривая как соотношение диагностической чувствительности и специфичности для определения риска развития тяжелой степени ХГП по цитокиновому профилю полости рта

Таблица 2. Соотношение чувствительности и специфичности при различных значениях коэффициента прогноза W для определения риска развития тяжелой степени ХГП по цитокиновому профилю полости рта

Показатель W	Диагностическая чувствительность	ДИ ДЧ	Диагностическая специфичность	ДИ ДС
> 0,29	94,44	81,3 – 99,3	62,5	40,6 – 81,2
> 0,3*	91,67	77,5 – 98,2	70,83	48,9 – 87,4
> 0,32	86,11	70,5 – 95,3	70,83	48,9 – 87,4
> 0,33	83,33	67,2 – 93,6	70,83	48,9 – 87,4
> 0,34	80,56	64,0 – 91,8	70,83	48,9 – 87,4
> 0,35	72,22	54,8 – 85,8	70,83	48,9 – 87,4
> 0,36	69,44	51,9 – 83,7	75	53,3 – 90,2
> 0,38	66,67	49,0 – 81,4	79,17	57,8 – 92,9
> 0,4	63,89	46,2 – 79,2	83,33	62,6 – 95,3
> 0,41	61,11	43,5 – 76,9	87,5	67,6 – 97,3
> 0,45	61,11	43,5 – 76,9	91,67	73,0 – 99,0
> 0,46	55,56	38,1 – 72,1	91,67	73,0 – 99,0
> 0,5	44,44	27,9 – 61,9	91,67	73,0 – 99,0
> 0,51	36,11	20,8 – 53,8	91,67	73,0 – 99,0
> 0,52	27,78	14,2 – 45,2	100	85,8 – 100,0

Примечание: * — разделительная точка cut-off.

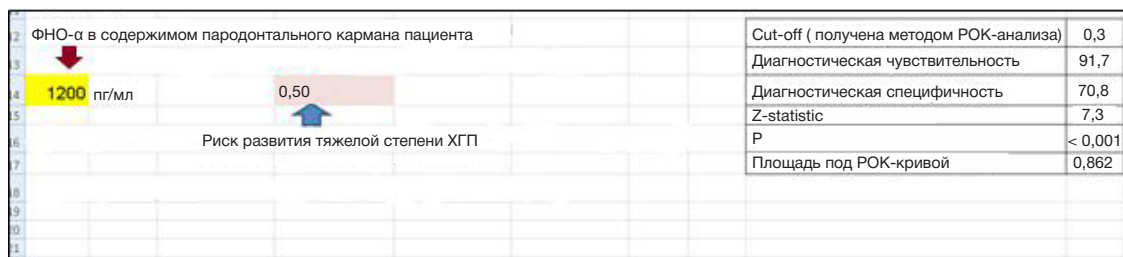


Рис. 3. Окно в программе Microsoft Excel 2010 для автоматического расчета риска развития тяжелой степени ХГП по цитокиновому профилю полости рта

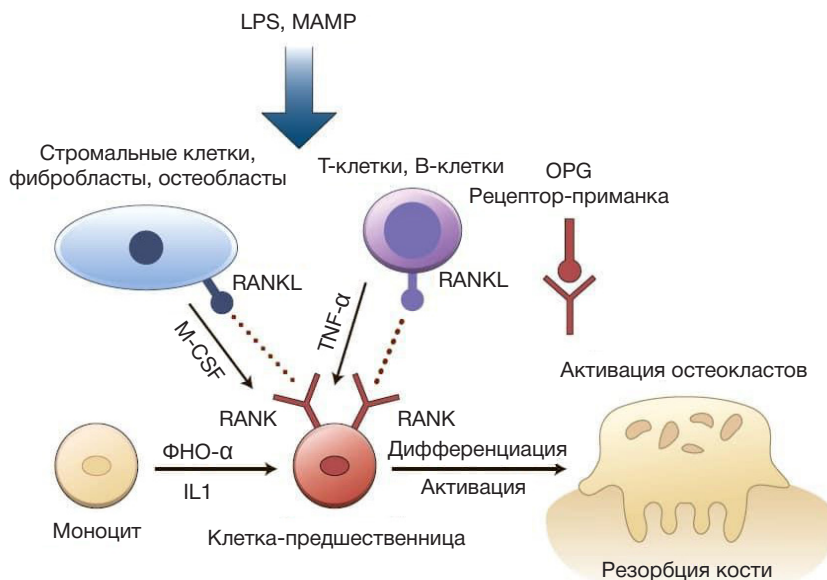


Рис. 4. Интеграция провоспалительных и остеотропных медиаторов при резорбции кости

воспалительных медиаторов IL1 β и ФНО- α . Тканевые металлопротеиназы, вырабатываемые нейтрофилами, макрофагами, фибробластами, остеокластами, способствуя протеолизу коллагена, желатина, эластина, разрушают в большей мере соединительнотканые элементы опорных структур зуба. К семейству ФНО- α относятся остеотропные медиаторы — лиганды рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (RANKL), сами рецепторы RANKL, которые синтезируются остеокластами и способствуют остеорезорбции [12]. Связывание RANK-лиганда с RANK-рецептором сопровождается слиянием нескольких клеток-предшественниц в один зрелый многоядерный остеокласт, который начинает разрушать костную ткань (рис. 4).

В связи с этим изучение показателя ФНО- α в содержимом ПК конкретного пациента открывает новые возможности для прогнозирования тяжести течения ХГП.

ВЫВОДЫ

В результате исследования установлено, что уровень повышения ФНО- α в содержимом ПК коррелировал со степенью тяжести ХГП у пациентов на фоне метаболического синдрома: более высокие значения цитокина соответствовали более тяжелой степени. Разработанная прогностическая модель дает возможность использовать уровень ФНО- α в содержимом ПК в качестве прогностического критерия течения ХГП. Определение уровня этого цитокина является перспективным информативным и одновременно неинвазивным методом, позволяющим оценивать прогноз заболевания. Преимущества использования данной прогностической модели: относительная невысокая стоимость и доступность метода, возможность быстрого получения результата, простота расчета, что является залогом успешного применения в каждодневной практике врача-стоматолога.

Литература

- Graves D, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003; 74 (3): 391–401.
- Аганов Д. С., Тыренко В. В., Цыган Е. Н., Топорков М. М., Бологов С. Г. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены и клетки*. 2014; (4): 50–2.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259 (5091): 87–91.
- Петрухина Н. Б., Рабинович И. М., Зорина О. А. Нарушение микробиоценоза рта у пациентов с метаболическим синдромом (часть 1). *Институт стоматологии*. 2014; 1 (62): 54–7.
- Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr,

- Wilson PW et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (8): 3165–72.
6. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2005; 95 (5): 2409–15.
 7. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; (29): 415–45.
 8. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S. et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med.* 2000; 191 (2): 275–86.
 9. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (5): 2031–41.
 10. Зорина О. А., Рабинович И. М., Петрухина Н. Б., Кудрявцева Е. В. Сравнительные результаты антропометрии и биоимпедансного исследования у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом. *Стоматология.* 2016; 95 (2): 91–2.
 11. Барер Г., Григорян С., Постнова Н. Роль интерферона и других цитокинов в возникновении и развитии заболеваний пародонта. *Cathedra.* 2006; 5 (3): 54–60.
 12. Sagalovsky S, Schönert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis. *Clin Exptl Pathol.* 2011; 2 (10): 146–153.

References

1. Graves D, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003; 74 (3): 391–401.
2. Aganov DS, Tyrenko VV, Cygan EN, Toporkov MM, Bologov SG. Rol' citokinovoj sistemy RANKL/RANK/OPG v regulyacii mineral'nogo obmena kostnoj tkani. *Geny i kletki.* 2014; (4): 50–2. Russian.
3. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259 (5091): 87–91.
4. Petrukhina NB, Rabinovich IM, Zorina OA. Narushenie mikrobiocenoza rta u pacientov s metabolicheskim sindromom (chast'1). *Institut stomatologii.* 2014; 1 (62): 54–7. Russian.
5. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (8): 3165–72.
6. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2005; 95 (5): 2409–15.
7. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; (29): 415–45.
8. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S. et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med.* 2000; 191 (2): 275–86.
9. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (5): 2031–41.
10. Zorina OA, Rabinovich IM, Petrukhina NB, Kudryavtseva EV. Sravnitel'nye rezul'taty antropometrii i bioimpedansnogo issledovaniya u pacientov s hronicheskim generalizovannym parodontitom i metabolicheskim sindromom. *Stomatologiya.* 2016; 95 (2): 91–2. Russian.
11. Barer G, Grigoryan S, Postnova N. Rol' interferona i drugih citokinov v vzniknovenii i razvitii zaboolevanij parodonta. *Cathedra.* 2006; 5 (3): 54–60. Russian.
12. Sagalovsky S, Schönert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis. *Clin Exptl Pathol.* 2011; 2 (10): 146–53.