

Пародонтологический статус у больных лимфомами в период клинико-гематологической ремиссии

А. В. Лепилин, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Т. В. Кириллова, ассистент²

Н. В. Еремина, д.м.н., проф., зав. кафедрой²

¹Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

²Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза

Parodontological status in patients with lymphomas in period of clinical-hematological remission

A. V. Lepilin, T. V. Kirillova, N. V. Eremina

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov; Penza Institute for Postgraduate Study of Doctors — a Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Penza; Russia

Резюме

Проведено обследование пациентов с лимфомой в отдаленный период наблюдения через шесть месяцев после цитостатической терапии с целью оценки пародонтологического статуса. Установлено, что профессиональная гигиена полости рта способствует повышению устойчивости тканей пародонта к неблагоприятному воздействию полихимиотерапии, что проявляется в значительном снижении клинических проявлений воспалительных заболеваний и активации компенсаторно-приспособительных реакций в системе цитокинового каскада в тканях пародонтального комплекса.

Ключевые слова: лимфома, полихимиотерапия, профессиональная гигиена полости рта, пародонтальные индексы, цитокины.

Summary

There were examined patients with initial diagnosis of lymphoma in long-term period of 6 months after the receiving of cytostatic therapy for the purpose of parodontal status evaluation. Performed dental studies bring out the fact, that professional oral hygiene favours the development of resistance of parodontium tissues for the adverse effect of polychemotherapy. It manifests itself in considerable reduce of clinical presentations of the inflammatory diseases and in activation of the compensatory adaptive reaction in the system of cytokine cascade in tissues of parodontal complex.

Key words: lymphoma, polychemotherapy, professional oral hygiene, parodontal indexes, cytokines.

Актуальность

Полихимиотерапия (ПХТ) является основным методом лечения лимфопролиферативных заболеваний, в частности, лимфом [4]. Побочные эффекты цитостатических препаратов могут вызывать формирование различных патологических процессов в полости рта и отягощать течение уже имеющихся [1, 2]. Распространенность воспалительных заболеваний пародонта у больных лимфомами высока [3]. Различные патологические процессы в полости рта могут возникать как в период противоопухолевого лечения, так и спустя месяцы и даже годы после лечения. Профессиональная гигиена полости рта (ПГПР), как основной метод профилактики, проводится с целью устранения причин возникновения и развития стоматологических заболеваний, а также повышает устойчивость организма к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды [5, 6].

Заболеваемость лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами лиц молодого и среднего возраста, увеличение средней продолжительности жизни пациентов выдвинули проблему реабилитации и улучшения качества жизни у данной категории больных в число важных задач, имеющих приоритетное значение не только для онкологии, но и стоматологии.

Цель исследования

Определить пародонтологический статус у больных лимфомами через 6 месяцев по завершении ПХТ в период клинико-гематологической ремиссии (КГР) после выполнения (ПГПР) и обосновать сроки ее проведения.

Материалы и методы исследования

Обследованы 60 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст составил $41,1 \pm 2,3$ года) с первично выявленным диагнозом

«лимфома», находящихся на стационарном лечении и диспансерном наблюдении в Пензенском онкологическом диспансере. У 34 пациентов был установлен диагноз «лимфома Ходжкина», у 26 больных верифицирован диагноз «В-крупноклеточная лимфома». Все пациенты были разделены на три группы. В I группу вошли 20 пациентов, которым ПГПР не проводилась; во II группе, состоящей из 20 больных, ПГПР осуществлялась во время ПХТ; в III группе из 20 пациентов ПГПР проводилась до начала и в период ПХТ. Пациенты обследовались до начала лечения, после цитостатической терапии, через шесть месяцев в период (КГР). ПГПР осуществлялась набором ручных инструментов, в качестве антисептика использовался раствор гексорала. Проводилось общепринятое клиническое обследование и определение следующих стоматологических показателей: ИГ — индекс

Таблица 1
Сравнительная характеристика индексных показателей у больных лимфомами
после проведения ПГПР в различные периоды наблюдения

Индексные показатели	До начала лечения ПХТ			После завершения ПХТ			После лечения ПХТ через 6 месяцев		
	I группа n = 20	II группа n = 20	III группа n = 20	I группа n = 20	II группа n = 20	III группа n = 20	I группа n = 20	II группа n = 20	III группа n = 20
Индекс гигиены (балл)	2,68 ± 0,05	2,73 ± 0,01	2,69 ± 0,03	3,20 ± 0,07*	1,97 ± 0,03*	1,64 ± 0,06*	3,34 ± 0,08	2,13 ± 0,06	1,79 ± 0,09/°
Индекс РМА (%)	41,52 ± 2,11	42,18 ± 1,98	40,75 ± 2,53	50,29 ± 3,46*	21,55 ± 2,27*	16,25 ± 3,12	51,29 ± 3,75	25,23 ± 1,85	19,65 ± 1,14/°
Индекс Мюллмана (балл)	1,63 ± 0,23	1,70 ± 0,41	1,68 ± 0,32	2,13 ± 0,12*	1,28 ± 0,09*	1,06 ± 0,11*	1,96 ± 0,11	1,57 ± 0,08	1,19 ± 0,12/°
Индекс PI (балл)	2,78 ± 0,15	2,82 ± 0,10	2,80 ± 0,07	3,44 ± 0,11	2,31 ± 0,09*	2,12 ± 0,14*	3,86 ± 0,12	2,68 ± 0,05	2,25 ± 0,06/°/°

Примечание: статистически достоверные отличия I, II и III групп * — $p < 0,05$ после завершения ПХТ и через шесть месяцев после лечения ПХТ; статистические различия I и III-групп # — $p < 0,05$; а также II и III групп ° — $p < 0,05$ через шесть месяцев после лечения ПХТ.

гигиены Федорова-Володкиной (Федоров Ю. А., Володкина В. В., 1971); РМА — папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (Parma С., 1960); PI-пародонтальный индекс (Russell A. L., 1956), ИКД — индекс кровоточивости (Muhleman H., Son S., в модификации Cowell I. 1975).

При лабораторном исследовании определяли содержание в ротовой жидкости интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерферона-гамма (ИНФ- γ), интерлейкина-10 (ИЛ-10) с помощью иммуноферментных тест-систем ЗАО «ВекторБест». Группа контроля включала 20 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту.

Результаты исследования и их обсуждение

Воспалительные заболевания пародонта у пациентов с лимфомой при первичном клиническом обследовании определялись в 100 % случаев: из которых 89,02 % составляли ХГП и 10,98 % случаев относились к гингивиту. До начала цитостатического лечения в трех группах исследуемых пациентов с лимфомой отмечалось достоверное увеличение всех определяемых индексов по сравнению с контролем. В группе сравнения значение ИГФВ не превышало $1,10 \pm 0,05$. После проведенного противоопухолевого лечения во II группе регистрировалось достоверное снижение всех определяемых индексов по сравнению с исходными данными. В III группе индексальные

параметры изменились следующим образом. Так, в 1,6 раза улучшилось гигиеническое состояние полости рта, в 2,5 раза снизились распространенность и интенсивность воспаления десен по индексу РМА, в 1,5 раза уменьшилась кровоточивость десен по сравнению с аналогичными показателями до лечения. Кроме того, наблюдалось достоверное снижение значения PI. В I группе происходило достоверное увеличение определяемых индексов, кроме PI по сравнению с данными до проведения ПХТ, что служило прямым подтверждением усиления воспаления в тканях пародонтального комплекса (табл. 1).

При обследовании больных с лимфомами через шесть месяцев после завершения цитостатической терапии были выявлены следующие изменения пародонтального статуса. В III группе отмечалась тенденция к увеличению показателей всех исследуемых индексов: так, ИГ стал равным $1,79 \pm 0,09$; РМА не превышал $19,65 \pm 1,14$; PI составил $2,25 \pm 0,06$; индекс ИКД возрос до $1,19 \pm 0,12$, хотя полученные значения индексов не были статистически значимыми по сравнению с данными, полученными сразу после ПХТ. Во II группе в период КГР спустя шесть месяцев после окончания противоопухолевого лечения было выявлено ухудшение ИГ, усиление распространенности и интенсивности воспаления десны по индексу РМА, незначительное увеличение индекса PI и индекса ИКД,

что также не было достоверно в отношении данных, полученных сразу после завершения цитостатической терапии. В I группе в отдаленный период наблюдения через шесть месяцев после ПХТ выявлялся рост всех параметров индексов, кроме индекса ИКД, который незначительно снизился.

Следует отметить, что оптимальные значения определяемых индексов через шесть месяцев после окончания цитостатической терапии отмечались в III группе. На фоне незначительного возрастания ИГ до $1,79 \pm 0,09$ в период КГР у пациентов данной группы выявлялись пониженные показатели индексов РМА, PI, ИКД ($p < 0,05$) по сравнению с больными, которым ПГПР не проводилась. Более константные отдаленные результаты индексальных параметров зафиксированы у больных III группы в отношении пациентов II группы PI ($p < 0,05$), что, вероятно, может быть связано с проведением ПГПР, которая уменьшает бактериальную нагрузку на пародонт и повышает устойчивость тканей пародонтального комплекса к повреждающему действию ПХТ.

До начала ПХТ содержание всех исследуемых цитокинов (кроме ИНФ- γ) в ротовой жидкости у больных лимфомами всех групп достоверно превышало контрольные величины. Концентрация ИНФ- γ у пациентов во всех группах до начала лечения была ниже, чем у здоровых людей. Повышение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-10 в ротовой жидкости может быть обусловлено тем, что данные цитокины

Таблица 2
Цитокиновый профиль ротовой жидкости после проведения ПГПР у больных лимфомами
в различные периоды наблюдения

Группы	Сроки наблюдения	ИЛ-1 β , пг/мл	ИНФ- γ , пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл
Группа сравнения № 20		13,82 $\pm$ 2,14	19,92 $\pm$ 1,24	6,41 $\pm$ 0,58	8,64 $\pm$ 1,22
I группа без проведения ПГПР № 20	До лечения	173,87 $\pm$ 3,46	16,84 $\pm$ 2,04	124,57 $\pm$ 4,12	29,42 $\pm$ 1,38
	После лечения	98,59 $\pm$ 2,48/*	24,93 $\pm$ 2,11	80,27 $\pm$ 4,56/*	34,66 $\pm$ 2,25
	Через 6 месяцев	61,48 $\pm$ 2,59/*	23,45 $\pm$ 1,89	52,28 $\pm$ 3,19/*	39,51 $\pm$ 2,17
II группа с проведением ПГПР в процессе ПХТ № 20	До лечения	177,16 $\pm$ 4,19	15,26 $\pm$ 1,84	122,83 $\pm$ 3,47	28,27 $\pm$ 1,16
	После лечения	80,23 $\pm$ 2,34†	26,54 $\pm$ 1,97	55,83 $\pm$ 3,12/*	38,73 $\pm$ 2,36/*
	Через 6 месяцев	48,29 $\pm$ 2,77/*	21,27 $\pm$ 1,45	40,63 $\pm$ 2,39/*	46,14 $\pm$ 2,41
III группа с проведением ПГПР до начала лечения и в процессе ПХТ № 20	До лечения	179,28 $\pm$ 4,75	16,43 $\pm$ 1,93	124,25 $\pm$ 3,61	30,31 $\pm$ 1,24
	После лечения	74,36 $\pm$ 2,67/*	31,28 $\pm$ 2,16/*	51,35 $\pm$ 2,84†	45,74 $\pm$ 2,27/*
	Через 6 месяцев	34,670 $\pm$ 2,29/*/#/##	20,54 $\pm$ 1,52	31,56 $\pm$ 2,241/*/#/##	54,39 $\pm$ 2,31/#

Примечание. Статистически достоверные отличия I, II и III * — $p < 0,05$ после завершения ПХТ и через 6 месяцев после ПХТ; статистически различия I и III групп, # — $p < 0,05$; а также II и III групп, ## — $p < 0,05$ через 6 месяцев после ПХТ.

продуцируются не только клетками эффекторами воспаления (нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами), но и клетками опухоли. Концентрация ИЛ-4 возрастает в ответ на увеличение провоспалительного цитокина ИЛ-1 β . Снижение концентрации ИНФ- γ у больных лимфомами до начала лечения может происходить под действием иммуносупрессивного ИЛ-10 и отражает нарушения в функционировании клеточного иммунитета (табл. 2).

По окончании противоопухолевого лечения концентрации ИЛ-1 β уменьшились по всех трех группах пациентов с лимфомой, примерно такие же изменения произошли с ИЛ-10 ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. Содержание ИНФ- γ после цитостатической терапии в I, II и III группах больных лимфомой увеличилось, причем статистически значимым оно было только в III группе в отношении показателя данного медиатора до начала лечения. Уровень ИЛ-4 после окончания ПХТ возрос во всех трех группах по отношению и к числовым значениям этого цитокина, полученного перед курсами ПХТ.

Снижение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-10 в ротовой жидкости, вероятно, связано с уменьшением продукции данных цитокинов клетками опухоли. Увеличение содержания ИНФ- γ в ротовой жидкости может указывать

на активацию клеточного иммунитета. Повышение концентрации ИЛ-4 можно расценивать как реализацию компенсаторно-приспособительных реакций на воспалительный процесс в пародонте.

В отдаленном периоде исследования после завершения цитостатической терапии определялось дальнейшее снижение содержания ИЛ-1 β в ротовой жидкости у больных во всех трех группах ($p < 0,05$), наименьшее его значение было зафиксировано у пациентов III группы — 34,67 $\pm$ 2,29 пг/мл. Через шесть месяцев после лечения показатели ИНФ- γ у пациентов с лимфомой снижались и стали составлять соответственно 23,45 $\pm$ 1,89, 21,27 $\pm$ 1,45, 20,54 $\pm$ 1,52 пг/мл, наименьшее значение ИНФ- γ регистрировалось в III группе. В период КГР через шесть месяцев после ПХТ отмечается дальнейшее уменьшение концентрации ИЛ-10 в ротовой жидкости в I, II и III группах ($p < 0,05$) по отношению к данным, полученным после окончания противоопухолевого лечения. Нетипичные изменения через шесть месяцев в период КГР происходили с ИЛ-4: так, наблюдалось постепенное увеличение содержания данного медиатора в ротовой жидкости. В I группе значение его составило 39,51 $\pm$ 2,17, во II — 46,14 $\pm$ 2,41, в III — 54,39 $\pm$ 2,38 пг/мл, макси-

мально концентрация ИЛ-4 возросла в III группе в сравнении с числовыми значениями, которые определялись после завершения ПХТ.

При сравнительной оценке цитокинового профиля в период КГР у пациентов I, II и III групп было выявлено максимальное снижение уровня ИЛ-1 β . В III группе показатель ИЛ-1 β не превышал 34,67 $\pm$ 2,29 пг/мл, что было достоверно ниже значений концентраций I и II групп ($p < 0,05$). При исследовании уровня ИНФ- γ наблюдалось его падение во всех группах пациентов с лимфомой. Следует отметить, что показатели не отличались от значений группы контроля, однако самое низкое содержание отмечалось в III группе. Характер изменения содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 в ротовой жидкости у пациентов с лимфомой был различен. Параметры ИЛ-4 постепенно увеличивались: в III группе они достигли максимума и стали равны 54,39 $\pm$ 2,38 пг/мл, что достоверно превышало концентрации этого медиатора только в I группе ($p < 0,05$). Во всех трех группах обследуемых отмечалось уменьшение уровня ИЛ-10: так, в III группе он снизился в 2,54 раза по отношению к I группе ($p < 0,05$) и в 1,29 по отношению ко II группе ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных лимфомой в динамике наблюдения через шесть месяцев после ПХТ происхо-

дили следующие преобразования в цитокиновом каскаде: отмечалось дальнейшее понижение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-10 в ротовой жидкости, что может говорить об снижении интенсивности воспалительного процесса в пародонте. Следует обратить внимание на тот факт, что уровень ИЛ-4 остается максимально высоким даже через шесть месяцев после завершения ПХТ, что можно расценивать как дальнейшую активацию компенсаторно-приспособительных реакций в ответ на воспалительный процесс в тканях пародонтального комплекса. Содержание ИНФ- γ после увеличения понизилось и стало фактически сопоставимо с показателями здоровых людей, вероятно, это может создавать условия для репаративных процессов в пародонте у данной категории больных.

Заключение

1. Проведенное обследование выявило, что у больных лимфомой в III группе в период КГР через шесть месяцев после цито-

статической терапии определяют стабильно низкие показатели индексов, характеризующие активность воспалительного процесса в пародонте, а также восстановление баланса про- и противовоспалительных цитокинов, что может определять течение патологического процесса в тканях пародонта.

2. ПГПР у данной категории больных является первым комплексом врачебных лечебно-профилактических мероприятий. Наиболее эффективно начинать ПГПР до начала цитостатического лечения и продолжать на фоне химиотерапии.
3. ПГПР способствует повышению устойчивости тканей пародонта к неблагоприятному воздействию ПХТ, что проявляется в значительном снижении клинических проявлений и активации компенсаторно-приспособительных реакций в системе цитокинового каскада в тканях пародонтального комплекса.

Список литературы

1. Бобров А. П. Изменение слизистой полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии / А. П. Бобров, Т. Б. Ткаченко // *Стоматология*. — 2006. — № 6. — С. 70–73.
2. Лепилин А. В. Особенности клинко-иммунологического статуса полости рта у больных лимфомами / Т. В. Кириллова, Н. А. Ерокина // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2013. — Т. 9. — № 3. — С. 428–431.
3. Петрова Т. Г. Особенности развития хронического воспалительного процесса в ротовой полости при лимфопролиферативных заболеваниях: Автореф. дис. ... доктора. мед. наук. — Новосибирск, 2009.
4. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов и диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — 1056 с.
5. Русакова Е. Ю. Состояние гигиены полости рта и уровень гигиенических знаний у детей Приморского края / Е. Ю. Русакова, П. А. Железный, А. К. Базин // *Российский стоматологический журнал*. — 2008. — № 4. — С. 15–17.
6. Gagno G. Ультразвуковое лечение пародонтальных карманов. Новый структурный подход / G. Gagno, J. Darsel, J. F. Michel // *Стоматология сегодня*. — 2001. — № 7 (10). — С. 16–17.



ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И МАТЕРИАЛЫ ПЕРВЫЕ ЛИЦА МИРОВОЙ СТОМАТОЛОГИИ

29–31 мая

2019



Итоги 2018 года:

99 экспонентов из России, Китая, Польши
2 818 посетителей-специалистов из 828 компаний

МВДЦ «СИБИРЬ», ул. Авиаторов, 19

+7 (391) 200-44-00

stom@krasfair.ru

www.krasfair.ru

РЕКЛАМА 0+

DENTALEXP
ВК ДЕНТАЛЕКСПО
+7 (499) 012-2407
region@dentalexpro.com
www.dentalexpro.com
«Дентал-Экспо Красноярск»

