

УДК 616.314.17-002-07:616.316-008.8]-076

DOI: 10.17816/pmj38462-69

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В НОРМЕ И ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

*О.С. Гилёва¹, Ю.В. Мандра², Е.Ю. Сивак¹, Л.Г. Полушина²,
Т.В. Либик¹, А.Ю. Максимова², Д.Ю. Соснин^{1*}*

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

NORMAL CONCENTRATION OF ORAL FLUID PROCALCITONIN AND CONCENTRATION IN PERIODONTITIS

*O.S. Gileva¹, Yu.V. Mandra², E.Yu. Sivak¹, L.G. Polushina²,
T.V. Libik¹, A.Yu. Maksimova², D.Yu. Sosnin^{1*}*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Цель. Изучить концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в ротовой жидкости здоровых и больных пародонтизом.

Материалы и методы. Изучили концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в ротовой жидкости у 42 больных пародонтизом (основная группа) и у 25 пациентов с санированной полостью рта (группа сравнения).

Результаты. Медианы результатов группы сравнения в 1,658 раза превысили соответствующие данные основной группы ($p = 0,004315$) и составили для основной группы 114 (64; 144) пг/мл, а для группы сравнения 189 (117; 485) пг/мл. Не обнаружено различий в концентрации ПКТ ротовой жидкости

© Гилёва О.С., Мандра Ю.В., Сивак Е.Ю., Полушина Л.Г., Либик Т.В., Максимова А.Ю., Соснин Д.Ю., 2021

тел. + 7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Гилёва О.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний; Мандра Ю.В. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний; Сивак Е.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний; Полушина Л.Г. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела общей патологии ЦНИЛ; Либик Т.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний; Максимова А.Ю. – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии; Соснин Д.Ю. – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО].

© Gileva O.S., Mandra Yu.V., Sivak E.Yu., Polushina L.G., Libik T.V., Maksimova A.Yu., Sosnin D.Yu., 2021

tel. + 7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Gileva O.S. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Mandra Yu.V. – MD, PhD, Professor, Professor of Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Sivak E.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Polushina L.G. – Candidate of Medical Sciences, researcher, Central Research Laboratory; Libik T. V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Maksimova A. Yu – postgraduate student, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, chief researcher of Central Research Laboratory; Sosnin D. Yu. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics].

между мужчинами и женщинами ($p = 0,052$). Не обнаружено зависимости содержания ПКТ в слюне от возраста испытуемых ($R = -0,208$).

Выводы. Уменьшение концентрации ПКТ в ротовой жидкости может быть обусловлено снижением бактериальной нагрузки вследствие предварительной санации полости рта и разведением слюны, обусловленном активацией процессов экссудации и слюноотечения при воспалении тканей пародонта.

Ключевые слова. Пародонтит, ротовая жидкость, слюна, прокальцитонин.

Objective. To study the procalcitonin concentration (PCC) in the oral fluid of healthy persons and patients with periodontitis.

Materials and methods. The procalcitonin concentration was studied in the oral cavity of 42 patients with periodontitis (main group) and 25 patients with sanitized oral cavity (comparison group).

Results. The result medians in the comparison group by 1.658 times exceeded the median in the main group ($p = 0,004315$) and made up for the main group 114 (64; 144) pg/ml and for the comparison group 189 (117; 485) pg/ml. No differences in the oral fluid PCC concentration between men and women ($p = 0,052$) were revealed. There was not observed the dependence of the PCC content in the saliva on the age of the examined persons ($R = -0,208$).

Conclusions. The decrease in the oral fluid PCC concentration can be induced by the decrease in the bacterial load due to preliminary sanitation of the oral cavity and dilution of the saliva as a result of activation of exudation and salivation processes in periodontium tissue inflammation.

Keywords. Periodontitis, oral fluid, saliva, procalcitonin.

ВВЕДЕНИЕ

Пародонтит – одно из наиболее распространённых стоматологических заболеваний полости рта, являющееся частой причиной нарушения целостности зубного ряда [1, 2]. В его патогенезе значительную роль играет воспалительный процесс в слизистой оболочке полости рта, в частности в пародонте [3]. Биологические жидкости полости рта, буккальный эпителий характеризуются изменением своих характеристик при различных стоматологических заболеваниях [4–6]. Это позволяет использовать их для диагностики и оценки динамики различных патологических процессов, в частности воспалительных заболеваний полости рта [4, 6, 7]. Определённый интерес представляет исследование содержания прокальцитонина (ПКТ) – белка с недостаточно ясной собственной функцией, который на сегодняшний день рассматривается как показатель системной воспалительной

реакции преимущественно бактериального происхождения.

Цель исследования – изучить концентрацию ПКТ в ротовой жидкости здоровых и больных пародонтитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено одномоментное наблюдательное исследование типа «случай – контроль». Исследование проведено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения, и на его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ.

В исследование включены пациенты, госпитализированные для лечения в стома-

тологическую клинику ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ, а также добровольцы: сотрудники, родственники сотрудников и волонтеры. Общее количество обследованных – 67 человек. Основную группу составили больные ($n = 42$) хроническим периодонтитом, обратившиеся в период обострения. Диагноз подтверждался результатами клинико-рентгенологического обследования. Группу сравнения составили пациенты ($n = 25$), проходившие ежегодный диспансерный осмотр с участием стоматолога, не предъявлявшие специфических жалоб, указывающих на патологию пародонта. Группы не различались по возрасту обследованных (в основной – $46,69 \pm 12,24$ г.; в группе сравнения – $44,52 \pm 13,81$ г.; $p = 0,357$), по соотношению полов: в основной группе соотношение «мужчины/женщины» составило 10/32, в группе сравнения – 5/20 (двусторонний критерий Фишера $p = 0,7175$).

Состав ротовой жидкости зависит от особенностей ее сбора, что требует их стандартизации [8, 9]. Исследовали ротовую жидкость, представляющую собой смешанную нестимулированную слюну, собранную через 1,5–2 ч после завтрака в диапазоне времени от 9 до 12 ч. Обследуемого просили в положении сидя опустить голову и держать рот открытым в течение 2 мин. Секреты желез и слизистой полости рта (базальная, не стимулированная секреция) аккумулировались на дне полости рта. Скапливающуюся ротовую жидкость собирали стеклянной пипеткой (использовали глазную пипетку) и переносили в пластиковую пробирку. Процедуру повторяли несколько раз до получения объема слюны не менее 0,5 мл. После сбора собранный материал центрифугировали при 2000g. Надосадочную жидкость, отделившуюся после центрифугирования,

аликвотировали в пробирки Эппендорфа и не позднее 4 ч от момента сбора помещали в холодильную камеру и хранили до исследования при температуре – 40 °C [5].

Концентрацию ПКТ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» (номер по каталогу А-9004) («Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США). Правильность определения концентрации ПКТ контролировали по результатам измерения внутреннего стандарта, значения которого составили 2,67 и 2,73 пг/мл при диапазоне допустимых значений 2,3–3,1 нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25%-ный; 75%-ный процентиль), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение. Характер распределения полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка (таблица). Полученные результаты позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения, что послужило основанием для применения непараметрических методов при выполнении дальнейшего статистического анализа.

Две независимые выборки сравнивали с использованием U -критерия Манна – Уитни. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) приняли величину уровня статистической значимости, равную или меньшую 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание ПКТ во всех образцах ротовой жидкости ($n = 67$) колебалось в широком диапазоне – от 8 до 2068 пг/мл. Среднее содержание ПКТ составило $291,3 \pm 0,441,5$ пг/мл, медиана и интерквартильный диапазон составили 133 (77;238) пг/мл. Описательные статистические характеристики первичных результатов представлены в таблице.

После анализа первичных данных на наличие грубых ошибок и выбросов из дальнейших расчетов были исключены пять результатов, которые были расценены как

грубые ошибки и выбросы: из основной группы – два результата из 42, из контрольной – три из 25.

После повторного анализа первичных результатов и их медико-статистической обработки установлена статистически значимая разница в содержании ПКТ между данными основной группы и группы сравнения (U критерий Манн – Уитни = 246; $p = 0,004315$). Медиана результатов группы сравнения в 1,658 раза превысила медиану основной группы. Значения Me ($Q1$; $Q3$) составили для основной группы 114 (64; 144) пг/мл, а для группы сравнения – 189 (117; 485) пг/мл (рисунок).

Содержание прокальцитонина (пг/мл) в ротовой жидкости обследованных

Характеристика	Основная группа	Группа сравнения
Обследованные, абс.	42	25
Средняя концентрация прокальцитонина (M) и его стандартное отклонение (SD)	$179,3 \pm 313,5$	$479,5 \pm 556,2$
Медиана содержания прокальцитонина (Me) и интерквартильный диапазон (25–75%-й процентиль)	119,5 (67; 150)	238 (122; 618)
Минимальное и максимальное значение прокальцитонина ($min - max$)	8 – 1662	27 – 2393
W-критерий Шапиро – Уилка	$W = 0,41003$ ($p = 0,00000$)	$W = 0,76456$ ($p = 0,00006$)

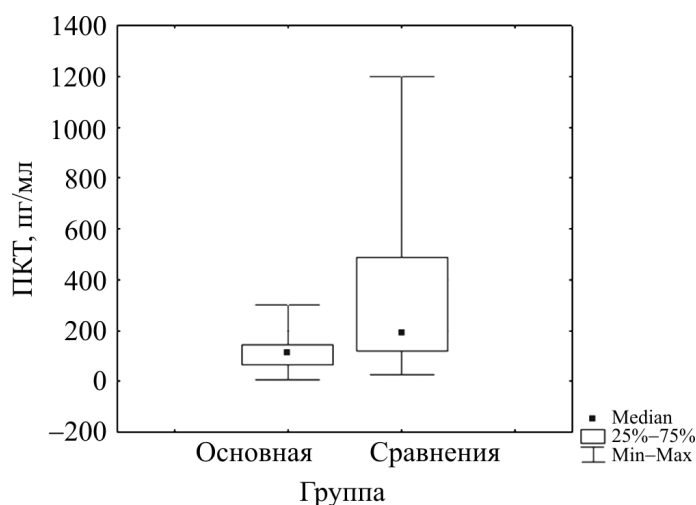


Рис. Содержание прокальцитонина (пг/мл) в ротовой жидкости обследованных

Значения Me ($Q1$; $Q3$); $min-max$ составили для основной группы 114 (64; 144); размах данных 8 – 303 пг/мл.

Значения для группы сравнения: 189 (117; 485); размах данных 27 – 1200 пг/мл

Не обнаружено различий в концентрации ПКТ ротовой жидкости между мужчинами и женщинами ($p = 0,052$). Не выявлено зависимости содержания ПКТ в слюне от возраста испытуемых ($R = -0,208$).

В литературе приводятся данные о содержании ПКТ в жидкостях полости рта при системных воспалительных заболеваниях (сепсисе) [10], хроническом воспалении органов дыхания [11, 12] и при заболеваниях полости рта [13–15]. При этом данные различных исследователей носят противоречивый характер.

Так, в публикации C.W. Bassim et al. [13] приведены данные о результатах исследования ПКТ в слюне и сыворотке крови больных пародонтитом на фоне сахарного диабета в сравнении со здоровыми. Авторы обнаружили отсутствие статистически значимых различий в содержании ПКТ в слюне ($p = 0,51$) при наличии статистически значимого повышения концентрации ПКТ в сыворотке крови ($p = 0,04$). Исследователи описали различия концентрации ПКТ в слюне больных тяжелым генерализованным пародонтитом в сравнении с пародонтитом умеренной степени тяжести ($p = 0,02$), отметив некоторое снижение содержания ПКТ в слюне пациентов с пародонтитом средней тяжести.

Авторы связывают высокий уровень ПКТ в слюне больных тяжелым пародонтитом со стимуляцией его выработки в ответ на воздействие липополисахарида, выделяемого микрофлорой, активно размножающейся при пародонтите. При этом авторы предполагают, что основным источником

ПКТ является локальная продукция ПКТ воспалёнными тканями полости рта [13]. Близкие результаты приведены в работе M.K. Hendek et al. [14].

В большинстве исследований концентрации ПКТ в сыворотке крови и слюне практически не различаются [16].

Однако в более поздних работах других авторов не описано статистически значимых различий концентрации ПКТ в слюне больных пародонтитом в сравнении с здоровыми пациентами [15].

Статистически значимое снижение концентрации ПКТ в ротовой жидкости больных пародонтитом, выявленное нами, может быть связано с активным воспалительным процессом, сопровождающим развитие пародонтита. Активный воспалительный процесс, особенно на фоне бактериальной инфекции полости рта, характеризуется активацией протеолитических процессов, что, при отсутствии лечения, может сопровождаться интенсивной деградацией различных белковых соединений. Именно с этим, по нашему мнению, связано, возможно, снижение концентрации ПКТ.

Выводы

1. Медиана концентрации ПКТ в ротовой жидкости больных пародонтитом составила 189 пг/мл, интерквартильный диапазон колебался от 117 до 485 пг/мл.

2. У пациентов с пародонтитом средней степени тяжести с предварительно санированной полостью рта уровень ПКТ в слюне снижен в 1,658 раза по сравнению с нормой ($p = 0,004315$). Медиана содержания и интерквартильный диапазон ПКТ составили 114 (64; 144) пг/мл.

3. Уменьшение концентрации ПКТ в ротовой жидкости может быть обусловле-

но снижением бактериальной нагрузки вследствие предварительной санации полости рта и разведением слюны, обусловленным активацией процессов экссудации и слюноотечения при воспалении тканей пародонта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гилева О.С., Бондаренко Е.А., Гибадуллина Н.В., Садилова В.А., Гилева Е.С., Позднякова А.А., Сатюкова Л.Я. Новые подходы к лечению воспалительных заболеваний пародонта. Уральский медицинский журнал 2011; 5(83): 22–27.
2. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Albareky M., Gaffar B., Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. Scientific World Journal 2020; 2020: 2146160.
3. Mariotti A., Hefti A.F. Defining periodontal health. BMC Oral Health 2015; 15: 1, 6.
4. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Семенцова Е.А., Нерсисян П.М., Мандра Ю.В. Использование и интегральных индексов в оценке буккальной цитогаммы в норме и при патологии полости рта. Клиническая лабораторная диагностика 2019; 64 (12): 736–739.
5. Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Сивак Е.Ю., Даурова Ф.Ю., Гибадуллина Н.В., Коротин С.В. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста в слюне и сыворотке крови больных пародонтитом. Клиническая лабораторная диагностика 2019; 64 (11): 663–668.
6. Jiang H., Zhang Y., Xiong X., Harville E.W., Qian X. Salivary and serum inflammatory mediators among pre-conception women with periodontal disease. BMC Oral Health 2016; 16 (1): 131.
7. Jasim H., Carlsson A., Hedenberg-Magnusson B., Ghafouri B., Ernberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. Sci Rep 2018; 8 (1): 3220.
8. Khurshid Z., Zobaib S., Najeeb S., Zafar M.S., Slowey P.D., Almas K. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. Int J Mol Sci 2016; 17 (6): 846.
9. Сивак Е.Ю., Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Мухаммадеев И.С., Максудова А.А. Протеом смешанной слюны у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне стеноза сонных артерий. Стоматология 2019; 1: 38
10. Galhardo L.F., Ruiv G.F., de Oliveira L.D., Parize G., Soléo Ferreira Dos Santos S., Pallos D., Leão M.V.P. Inflammatory Markers in Saliva for Diagnosis of Sepsis in hospitalized patients: A Cross-Sectional Study. European Journal of Clinical Investigation 2020; 50 (5): e13219.
11. Patel N., Belcher J., Thorpe G., Forsyth N.R., Spiteri M.A. Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters. Respir Res 2015; 16 (1): 62.
12. Sravya M.V.N., Koduganti R.R., Panthula V.R., Surya P.J., Gireddy H., Dasari R., Ambati M. Efficacy of an herbal antioxidant as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy on procalcitonin levels in smokers with chronic periodontitis. J Indian Soc Periodontol 2019; 23 (5): 430–435.
13. Bassim C.W., Redman R.S., DeNucci D.J., Becker K.L., Nysten E.S. Salivary Procalcitonin and Periodontitis in Diabetes. Journal of Dental Research 2008; 87(7): 630–634.
14. Hendek M.K., Erdemir E.O., Kisa U. Evaluation of Salivary Procalcitonin Levels in Different Periodontal Diseases. Journal of Periodontology 2015; 86 (6): 820–826.

15. Redman R.S., Kerr G.S., Payne J.B., Mikuls T.R., Huang J., Sayles H.R., Becker K.L., Nylén E.S. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Biotech Histochem* 2016; 91 (2): 77–85.
 16. Yousefimanesh H., Robati M., Malekzadeh H., Jahangirnezhad M., Ghafourian Boroujerdnia M., Azadi K. Investigation of The Association between Salivary Procalcitonin Concentration and Chronic Periodontitis. *Cell J* 2015; 17(3): 559–563.
- REFERENCES**
1. Gileva O.S., Bondarenko E.A., Gibadullina N.V., Sadilova V.A., Gileva E.S., Pozdnjakova A.A., Satjukova Lja. New approaches to the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2011; 5 (83): 22–27 (in Russian).
 2. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Albareky M., Gaffar B., Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal* 2020; 2020; 2146160.
 3. Mariotti A., Hefti A.F. Defining periodontal health. *BMC Oral Health* 2015; 15: 1, 6.
 4. Bazarnyi V.V., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Svetlakova E.N., Sementsova E.A., Nersesyan P.M., Mandra Yu.V. Use of integral indices in the evaluation of buccal cytogram in normal and oral pathology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2019; 64 (12): 736–739 (in Russian).
 5. Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Sivak E.Yu., Daurova F.Yu., Gibadullina N.V., Korotin S.V. The content of vasculoendothelial growth factor in saliva and serum in patients with periodontitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2019; 64 (11): 663–668 (in Russian).
 6. Jiang H., Zhang Y., Xiong X., Harville E.W., Qian X. Salivary and serum inflammatory mediators among pre-conception women with periodontal disease. *BMC Oral Health* 2016; 16 (1): 131.
 7. Jasim H., Carlsson A., Hedenberg-Magnusson B., Ghafouri B., Ernberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 3220.
 8. Khurshid Z., Zobaib S., Najeeb S., Zafar M.S., Slowey P.D., Almas K. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (6): 846.
 9. Sivak E.Yu., Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Muhamadeev I.S., Maksudova A.A. Proteome of mixed saliva in patients with chronic generalized periodontitis on the background of carotid artery stenosis. *Stomatologija* 2019; 1: 38 (in Russian).
 10. Galhardo L.F., Ruiv G.F., de Oliveira L.D., Parize G., Soléo Ferreira Dos Santos S., Pallos D., Leão M.V.P. Inflammatory Markers in Saliva for Diagnosis of Sepsis in hospitalized patients: A Cross-Sectional Study. *European Journal of Clinical Investigation* 2020; 50 (5): e13219.
 11. Patel N., Belcher J., Thorpe G., Forsyth N.R., Spiteri M.A. Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters. *Respir Res* 2015; 16 (1): 62.
 12. Sravya M.V.N., Koduganti R.R., Panthula V.R., Surya P.J., Gireddy H., Dasari R., Ambati M. Efficacy of an herbal antioxidant as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy on procalcitonin levels in smokers with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2019; 23 (5): 430–435.

13. Bassim C.W., Redman R.S., DeNucci D.J., Becker K.L., Nylén E.S. Salivary Procalcitonin and Periodontitis in Diabetes. *Journal of Dental Research* 2008; 87(7): 630–634.

14. Hendek M.K., Erdemir E.O., Kisa U. Evaluation of Salivary Procalcitonin Levels in Different Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology* 2015; 86 (6): 820–826.

15. Redman R.S., Kerr G.S., Payne J.B., Mikuls T.R., Huang J., Sayles H.R., Becker K.L., Nylén E.S. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Biotech Histochem* 2016; 91(2): 77–85.

16. Yousefimanesh H., Robati M., Malekzadeh H., Jahangirnezhad M., Ghafourian Boroujerdnia M., Azadi K. Investigation of The Association between Salivary Procalcitonin Concentration and Chronic Periodontitis. *Cell J* 2015; 17(3): 559–563.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 15.08.2021