УДК: 616.314.17.002.3-031.82-018.74

DOI: 10.33295/1992-576X-2020-4-22

С.С. Різник[1], Ю.Б. Різник[2]

Цитокіновий статус хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету II типу

[1]Львівський медичний інститут, м. Львів, Україна
[2]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Актуальність. Важливе значення проблема генералізованого пародонтиту набуває у світлі даних про його тісний зв'язок із соматичними захворюваннями, серед яких особливе значення має цукровий діабет. При вивченні патогенезу генералізованого пародонтита на тлі цукрового діабету важливе значення набуває визначення синергічної дії прозапальних цитокінів, які можуть бути маркерами місцевих змін і діагностичним критерієм ступеня тяжкості та активності патологічного процесу в пародонті.

Метою дослідження було визначити цитокіновий профіль ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету II типу в залежності від тяжкості й перебігу дистрофічно-запального процесу у тканинах пародонта.

Матеріали та методи. Для дослідження даної мети проведено комплексне клінічно-імунологічне дослідження 41 хворого на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету II типу і 10-ти осіб із клінічно інтактним пародонтом.

Результати дослідження. Розвиток патологічного процесу у хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету супроводжується підвищенням концентрації прозапальних цитокінів, а саме TNF-α, IL-1β, IL-6 у ротовій рідині, які сприяють прогресуванню дистрофічно-запального процесу у тканинах пародонта. Механізм патогенетичних кореляцій обґрунтовує науковий підхід до вибору й застосування імунологічних методів дослідження хворих на генералізований пародонтит.

Висновки. Визначення рівнів прозапальних цитокінів TNF-α, IL-1β, IL-6 у ротовій рідині може бути діагностично важливим чинником для встановлення тяжкості патологічного процесу та ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит.

Ключові слова: генералізований пародонтит, цукровий діабет II типу, TNF-α, IL-1β, IL-6.

Актуальність

Генералізований пародонтит (ГП) залишається важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено високою розповсюдженістю захворювання, значним наростанням деструкційних форм уже в молодому віці, складністю лікування, високою частотою загострень і соціально-економічними збитками [1, 3, 5, 7].

Особливе значення проблема ГП набуває у світлі даних про його тісний зв'язок із соматичними захворюваннями, серед яких особливе значення має цукровий діабет (ЦД). За даними центру медичної статистики МОЗ України, станом на 2017 рік у нашій країні зафіксовано майже 1,3 млн осіб з ЦД. І з них більше 200 тис. пацієнтів – інсулінозалежні. При цьому домінують хворі (85–90 %) на ЦД II типу [10]. ЦД II типу – хронічне прогресуюче захворювання, яке є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень. Існують дані, які підтверджують наявність двохстороннього зв'язку між ЦД і ГП, при цьому ЦД посилює розвиток ГП, а запалення тканин пародонта негативно впливає на глікемічний контроль [2, 6].

При вивченні патогенезу ГП на тлі ЦД в сучасних умовах важливе значення набуває визначення синергічної дії прозапальних цитокінів у ротовій рідині, які можуть бути маркерами місцевих змін і діагностичним критерієм ступеня тяжкості та активності патологічного процесу в пародонті [6, 7, 8, 9, 11]. Вплив цитокінів полягає не тільки в ініціюванні запального процесу, а і в регулюванні активності остеобластів і остеокластів, а IL-1β і TNF-α беруть участь у резорбції кістки [4, 12, 13, 14], руйнуванні м'яких тканин через стимулювання виробництва простогландинів.

Мета – визначити цитокіновий профіль ротової рідини (РР) у хворих на ГП на тлі ЦД II типу в залежності від тяжкості й перебігу дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Матеріали та методи

Проведено комплексні клінічні та імунологічні дослідження 41 хворого на ЦД II типу у віці 40–65 років. Пацієнти без соматичної патології із клінічно інтактним пародонтом склали групу порівняння в кількості 10 осіб зі встановленими у них показниками, що були прийняті за умовну норму. Клінічні обстеження проведено за розробленою методикою з урахуванням вимог ВООЗ. Відповідно до систематики хвороб пародонта М.Ф. Данилевського, у 18 обстежених діагностовано ГП початкового і I ступеня, у 14 хворих – ГП II ступеня, у 9 осіб – ГП III ступеня. У залежності від перебігу ГП обстежено 22 хворих на хронічний ГП, у яких ЦД був у стадії компенсації, і 19 хворих на ГП у стадії загострення, в яких ЦД був у стадії декомпенсації.

Під час діагностики використовували загальноприйняті клінічні та параклінічні методи з урахуванням результатів огляду, визначення глибини пародонтальних кишень і ступеня рецесії ясен, патологічної рухомості зубів, також брали до уваги наявність зубних відкладень і травматичної оклюзії. Для дослідження кісткової тканини коміркового паростка щелеп використовували ортопантомографію та внутрішньоротову контактну рентгенографію. Об'єктом імунологічних досліджень була ротова рідина (РР), яку збирали ранком натще шляхом спльовування у стерильні пробірки. Отримані субстрати центрифугували впродовж 15 хв. при 3000 об./хв. Для дослідження використовували надосадову рідину, яку зберігали в морозильній камері при температурі -70°С. Супернатанти досліджували після розморожування з використанням імуноферментних аналізаторів STAT FAX 303 plus. Згідно з інструкцією, рівень IL-1β, IL-6, TNF-α визначали за допомогою набору реактивів виробництва фірми «Diaclone» (Франція). Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Office Exel. Показники вірогідності оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження

Отримані результати досліджень дали змогу провести оцінку цитокінового статусу у хворих на ГП на тлі ЦД II типу залежно від ступеня тяжкості та перебігу захворювання. Прозапальні цитокіни змінюють напругу в судинній стінці, стимулюючи продукування і звільнення ендотеліну-1, діють авто- й паракринно на клітини ендотелію. Динамічне дослідження стану цитокінів дозволяє характеризувати не тільки дисфункцію ендотелію, а й перебіг патологічного процесу в бік його наростання чи зниження активності.

При дослідженні рівня TNF-α в РР хворих на хронічний ГП початкового і I ступенів на тлі ЦД встановлено його зростання до 11,2±1,1 пг/мл, що було в 1,4 разу більше його рівня у групі з інтактним пародонтом ($p < 0,05$), тоді як у стадії загострення ГП відповідно в 1,6 разу (табл.). Максимальна концентрація TNF-α визначалась у хворих на ГП III ступеня у стадії загострення на тлі ЦД і становила 21,8±2,3 пг/мл, що перевищувало у 2,8 разу його рівень у групі порівняння ($p < 0,001$).

Установлений факт свідчить про те, що TNF-α є захисним чинником, дія якого спрямована на розвиток ефективної запальної реакції у тканинах пародонта для усунення бактерійного агента. Окрім цього постійне підвищення рівня TNF-α може викликати супресію основних клітин-продуцентів цього цитокіну. Якщо при початкових змінах у пародонті, зокрема при початковому і I ступенях ГП, підвищення рівня TNF-α можна розглядати як компенсаційно-захисний чинник у боротьбі з мікроорганізмами і відновленні гомеостазу тканин, то в подальшому при II і III ступенях ГП цей процес набуває прозапальний і деструктивний характер. При порівнянні вмісту прозапальних цитокінів у групах з різним перебігом і ступенем тяжкості ГП встановлено їх вищі рівні в період загострення ГП при II й особливо III ступея тяжкості. Оскільки TNF-α підсилює експресію молекул адгезії на поверхні ендотелію, активує макрофаги, нейтрофіли та зумовлює синтез білків гострої фази запалення [6, 14], то його дія спрямовувалась на розвиток запальної реакції у тканинах пародонта для ефективного усунення бактерійного агента.

Також був виявлений зворотний кореляційний зв'язок між ступенем компенсації ЦД та концентрацією даного показника у РР. Наявність такого взаємозв'язку може відображати дисфункцію ендотелію мікроциркуляторного русла пародонта, недостатню ефективність сформованих захисних комплексів і сприяти розвитку та прогресуванню дистрофічно-запального процесу. IL-1β, TNF-α секретуються активними макрофагами. Вони, як відомо, мають пряме відношення до ураження β-клітин підшлункової залози та розвитку ЦД [6, 13, 14, 15). Активовані Т-лімфоцити теж продукують цитокіни (TNF-α, лімфотоксин), що здатні викликати апоптоз клітин [13]. Секретуючи прозапальні цитокіни, Т-лімфоцити сприяють розвитку діабетичної мікроангіопатії [13, 14].

Рівень IL-1β у РР хворих на ГП був вірогідно вище, ніж у групі порівняння (табл.). Для розуміння ролі IL-1β, IL-6 в деструкції тканин пародонта ми оцінили рівні цих двох показників у РР хворих на ГП і порівняли їх із групою пацієнтів із клінічно інтактним пародонтом. Максимальна концентрація IL-1β визначалась у хворих на ГП III ступеня тяжкості у стадії загострення і становила 103,2±5,6 пг/мл, що перевищувало майже у 2 рази його рівень в осіб групи порівняння ($p < 0,001$). Відслідковується прямий кореляційний зв'язок між концентрацією IL-1β у РР, ступенем тяжкості ($r = +0,45$) та періодами загострення ($r = +0,48$) ГП.

Високий рівень IL-1β у РР відображає високу активність фагоцитарних клітин і перманентний фагоцитоз у порожнині рота.

Таблиця

Показники прозапальних цитокінів ротової рідини (РР) хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету

Діагноз		TNF-α, пг/мл	IL-1β, пг/мл	IL-6, пг/мл
Інтактні тканини пародонту		7,85±0,87	56,2±4,5	12,9±1,3
Генералізований пародонтит початкового і I ступеня	Хронічний (n = 10)	11,2±1,1	69,1±3,3	21,4±2,2
	Загострення (n = 8)	12,5±1,2*	76,8±2,2**	24,5±1,5**
Генералізований пародонтит II ступеня	Хронічний (n = 7)	13,2±1,5*	73,3±2,5**	25,8±3,1**
	Загострення (n = 7)	15,8±1,9*	88,2±4,1**	34,5±2,5***
Генералізований пародонтит III ступеня	Хронічний (n = 5)	18,5±2,5***	87,6±5,3***	37,6±2,7***
	Загострення (n = 4)	21,8±2,3***	103,2±5,6***	40,1±3,3***

Примітка: * – показник достовірності різниці порівняння з пацієнтами з інтактним пародонтом при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Аналогічна закономірність була зареєстрована і при дослідженні IL-6. При I ступені хронічного ГП на тлі ЦД концентрація IL-6 становила 21,4±2,2 пг/мл, що було в 1,7 разу більше його рівня у групі порівняння ($p < 0,01$), тоді як у стадії загострення ГП I ступеня на тлі ЦД рівень цього цитокіну майже у 2 рази перевищував показник групи порівняння ($p < 0,001$).

Максимальна концентрація IL-6 відзначалась у хворих на ГП III ступеня у стадії загострення на тлі ЦД і становила 40,1±3,3 пг/мл, що перевищувало у 3,1 разу його рівень у групі порівняння ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз підтвердив наявність зв'язку між концентрацією IL-6 і тяжкістю ГП на тлі ЦД ($r = +0,47$).

Результати досліджень рівня прозапальних цитокінів TNF-α, IL-1β, IL-6 у РР свідчать, що вони істотно змінюються. Прозапальні цитокіни продукуються та вивільняються на ранніх стадіях ГП і є причетними до розвитку захворювання, визначаючи його перебіг. Співставлення отриманих результатів з різним ступенем тяжкості та періодами загострення ГП показало, що прогресування захворювання супроводжується ДЕ, яка проявляється гіперпродукцією та звільненням ендотелієм потужного ендогенного судинозвужувального пептиду ендотеліну-1, який має проліферативні властивості і призводить до розвитку вазоспазму, тромбоутворення, процесів проліферації. Прозапальні цитокіни [12, 14] сигналізують ендотелію судин про необхідність виділення поліморфно-ядерних лейкоцитів, протеїнів плазми крові, підсилюючи експресію адгезивних молекул, стимулюють прокоагуляційну активність ендотелію. Підвищення рівня прозапальних цитокінів у РР хворих на ГП на тлі ЦД свідчить про значну активацію процесу деструкції тканин пародонта.

У результаті проведених досліджень виявлено підвищений рівень усіх вивчених цитокінів в РР хворих на ГП на тлі ЦД порівняно з показниками контрольної групи. Прозапальні цитокіни мають широкий діапазон дії на численні клітини та органи мішені, здатні викликати розвиток запалення і призвести до місцевих проявів ГП. Отримані результати свідчать, що їх найвищі концентрації спостерігаються при загостренні симптоматичного гінгівіту та у хворих із II і III ступенем ГП на тлі ЦД. Прозапальні цитокіни відіграють провідну роль у патогенезі ГП на тлі ЦД.

Висновки

Розвиток патологічного процесу, його прогресування у хворих на ГП на тлі ЦД супроводжується підвищенням концентрації прозапальних цитокінів TNF-α, IL-1β, IL-6 у РР. Спостерігається пряма кореляційна залежність між тяжкістю, періодами загострення ГП та рівнем прозапальних цитокінів, що може слугувати діагностичним тестом перебігу патологічного процесу і використовуватись для оцінки ефективності лікування хворих на ГП на тлі ЦД.

ПОСИЛАННЯ

1. Borysenko AV. Aktualni problemy etiologii, patohenezu ta klasyfikatsii zakhvoriuvan parodonta. Naukovyi visnyk natsionalnogo medychnogo universytetu imeni O.O. Bohomoltsa. 2004; 1–2: 55–61 [In Ukrainian]
2. Volozhin AI. Patogeneticheskie mehanizmi porazhenija parodonta pri saharnom diabete. Stomatologija novogo tisjacheletija: Sb tezisov. Moskva: Aviaizdat. 2002, 130–131 [In Russian]
3. Danylevskyi MF, Borysenko AV, Politun AM, Antonenko M.Iu., Sidelnikova LF, Nesin OF. Terapevtychna stomatologiya. Zakhvoriuvannia parodonta. Tom. 3 Kyiv: Medytsyna; 2008. 611 p [In Ukrainian]
4. Mazur YP, Povorozniuk VV. Kostnaya systema pri zabolevanyiah parodonta. Sovremennaia stomatolohyia. 2002; 2: 27–32 [In Russian]
5. Mashchenko IS, Samojlenko IV. Novye aspekty patogeneza generalizovannogo parodontita Visnik stomatologii. 2002; 1: 12–5 [In Russian]
6. Mashchenko IS, Gudar'jan AA. Soderzhanie IL-1β u bol'nyh generalizovannym parodontitom, stradajushhih saharnym diabetom II tipa. Sovremennaja stomatologija. 2005; 1: 61–3 [In Russian]

7. Vol'f GF, Atejuhak ZM, Ratejchak K, Barer GM, redaktor. Parodontologija. Moskva: MEDpress-inform; 2008. 548 p [In Russian]
8. Mel'nichuk GM. Citokinovyj profil' sljuny u bol'nyh generalizovannym parodontitom Sovremennaja stomatologija. 2005; 3 (31): 71–3 [In Russian]
9. Mel'nichuk GM. Patogeneticheskoe znachenie citokinov krovi v razvitii generalizovannogo parodontita. Sovremennaja stomatologija, 2006; 1 (33): 52–5 [In Russian]
10. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 1 (135), T. 1 – I/II, 2020 p. 58–60 / URL: www.umj.com.ua
11. Cepov LM. Citokiny kak novoe napravlenie v immunokorrekcii pri vospalitel'nyh zabolevanijah parodonta (obzor literatury). Parodontologija, 1999; 1: 30–32 [In Russian]
12. Delulu N, Bickel M. Interleukin-1β and Interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. Periodontology 2000, 2004, 35: 42–52
13. Hébert M.J., Gullans S.R., Mackenzie H.S., Brady H.R. Apoptosis of endothelial cells is associated with paracrine induction of adhesion molecules: evidence for an interleukin-1beta-dependent paracrine loop // Am. J. Pathol. – 1998, Feb.; 152 (2): 523–532.
14. Seymour G.J., E. Gemmell. Cytokines in periodontal disease: where to from here? // Acta Odontol. Scand. – 2001; 59 (3): 167–73.
15. Kreuwel H.T.C., Sherman L.A. The Role of Fas–FasL in CD8+ T-Cell-Mediated Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) // J. Clin. Immunol. 21, 15–18 (2001).

Цитокиновый статус больных генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа

С.С. Ризнык, Ю.Б. Ризнык

Актуальность. Важное значение проблема генерализованного пародонтита приобретает в свете данных о его тесной связи с соматическими заболеваниями, среди которых особое значение имеет сахарный диабет. При изучении патогенеза генерализованного пародонтита на фоне сахарного диабета важное значение приобретает изучение синергического действия провоспалительных цитокинов, которые могут быть маркерами местных изменений и диагностическим критерием степени тяжести и активности патологического процесса в пародонте.

Целью исследования было определение цитокинового профиля ротовой жидкости у больных генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа в зависимости от тяжести и течения дистрофически-воспалительного процесса в тканях пародонта.

Материалы и методы. Для исследования данной цели проведено комплексное клинико-иммунологическое исследование 41 больного генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа и 10 человек с клинически интактным пародонтом.

Результаты исследования. Развитие патологического процесса у больных генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета сопровождается повышением концентрации провоспалительных цитокинов, а именно TNF-α, IL-1β, IL-6 в ротовой жидкости, которые способствуют прогрессированию дистрофически-воспалительного процесса в тканях пародонта. Механизм патогенетических корреляций обосновывает научный подход к выбору и применению иммунологических методов исследования больных генерализованным пародонтитом.

Выводы. Определение уровней провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-6 в ротовой жидкости может быть диагностически важным фактором для установления тяжести патологического процесса и эффективности лечения больных генерализованным пародонтитом.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, сахарный диабет II типа, TNF-α, IL-1β, IL-6.

Cytokine status in patients with generalized periodontitis in the settings of type II diabetes mellitus

S. Riznyk, Yu. Riznyk

Introduction. The problem of generalized periodontitis is taking on particular significance due to the data concerning its close connection with somatic diseases, among which diabetes mellitus is particularly important. In studying the pathogenesis of generalized periodontitis in the settings of diabetes mellitus, it is important to determine the synergistic effect of proinflammatory cytokines, which can be markers of local changes and a diagnostic criterion for the severity and activity of the pathological process in the periodontal tissues.

The aim of the study was to determine the cytokine profile of oral fluid in patients with generalized periodontitis in the settings of type II diabetes depending on the severity and course of the dystrophic-inflammatory process in periodontal tissues.

Materials and methods. To study this issue, a comprehensive clinical and immunological study of 41 patients with generalized periodontitis in the settings of type II diabetes and 10 people with clinically intact periodontal tissues was performed.

Results. The development of the pathological process in patients with generalized periodontitis in the settings of diabetes mellitus is accompanied by an increase in the concentration of proinflammatory cytokines in the oral fluid, namely TNF-α, IL-1β, IL-6, which contribute to the progression of dystrophic inflammation in periodontal tissues. The mechanism of pathogenetic correlations substantiates the scientific approach to the choice and application of immunological methods for the study of patients with generalized periodontitis.

Conclusions. Level detection of TNF-α, IL-1β, IL-6 pro-inflammatory cytokines in the oral fluid can be a diagnostically important factor in determining the severity of the pathological process and the effectiveness of treatment of patients with generalized periodontitis.

Key words: generalized periodontitis, type II diabetes mellitus, TNF-α, IL-1β, IL-6.

С.С. Різник *– Львівський медичний інститут, м. Львів.*
Ю.Б. Різник *– Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів*