

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПАРОДОНТУ У ФОРМУВАННІ ТА ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

В.М. Зубачик, Ю.Б. Різник

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, Україна

Мета: визначити роль дисфункції ендотелію мікроциркуляторного русла судин пародонту у формуванні та перебігу генералізованого пародонтиту (ГП).

Пацієнти та методи. Проведено комплексні клінічно-імунологічні дослідження 86 хворих на ГП та 15 осіб із клінічно інтактним пародонтом.

Результати. Розвиток патологічного процесу у хворих на ГП супроводжується підвищенням рівня ЕТ-1 та прозапальних цитокінів, а саме ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 у сироватці пародонтальної крові та ротовій рідині, які є маркерами дисфункції ендотелію і спричиняють прогресування дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту. Механізм патогенетичних кореляцій обґрунтовує науковий підхід до вибору й застосування імунологічних методів дослідження у хворих на ГП.

Висновки. Дисфункція ендотелію мікроциркуляторного русла пародонту має патогенетичне значення у формуванні та перебігу ГП. Визначення рівня ЕТ-1 та прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 у ротовій рідині та сироватці пародонтальної крові може бути діагностично значущим фактором для встановлення тяжкості патологічного процесу та ефективності лікування хворих на ГП.

Ключові слова: генералізований пародонтит, дисфункція ендотелію, ендотелін-1, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α .

ВСТУП

На сучасному етапі більшість вітчизняних і закордонних дослідників вважають генералізований пародонтит (ГП) поліетіологічним захворюванням із різними механізмами патогенезу. Серед чинників ризику вирішальне значення мають порушення мікробіоцинозу порожнини рота і дисбаланс імунокомпетентних систем організму, недостатність антиоксидантного захисту, розлади мікроциркуляції та транскapілярного обміну в навколорубних тканинах [1, 2, 4]. Серед фундаментальних досягнень останнього часу є встановлення важливого значення дисфункції ендотелію судин у розвитку процесів ішемізації при розладах мікроциркуляції [3, 4, 7, 11]. Дисфункція ендотелію характеризується порушеною ендотелій-залежною релаксацією судин, підвищеною адгезивністю ендотелію, і на даний час вона розглядається не тільки як маркер судинних уражень, але й як причина розвитку, прогресування й клінічних виявів численних захворювань. Однією з гіпотез, які пояснюють патогенез ГП, є хронічне пошкодження ендотелію [2, 11]. Лабораторні методи діагностики дисфункції ендотелію ґрунтуються на визначенні циркулюючих у плазмі крові ендотеліальних маркерів: ендотеліну-1 (ЕТ-1), NO, факторів Вілебранда та некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), L-аргініну. Особливе значення в індукції судинного порушення приділяється ЕТ-1 – найпотужнішому ендогенному вазоконстриктору, який має важливе значення в регулюванні системного й

локального судинного тону, перебігу гемомікроциркуляторного русла [3, 4, 11]. Прозапальні цитокіни ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α підсилюють експресію адгезивних молекул, стимулюють прокоагуляційну активність ендотелію, порушують метаболізм ліпідів, збільшують вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності, що приводить до зміни функції ендотелію і підвищення секреції ЕТ-1 та прокоагулянтів [5, 6, 8, 12].

Мета роботи – визначити роль дисфункції ендотелію мікроциркуляторного русла тканин пародонту у формуванні та перебігу ГП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне дослідження 101 пацієнта віком 25–50 років: 15 осіб із клінічно інтактним пародонтом (група порівняння), 86 хворих із ГП (основна група). Відповідно до систематики хвороб пародонту М.Ф. Данилевського у 33 обстежених діагностований ГП початкового і I ступеня, у 34 хворих – II ступеня, у 19 осіб – III ступеня. Залежно від перебігу ГП обстежено 57 хворих на хронічний ГП (21 – початкового і I ступеня, 24 – II ступеня і 12 – III ступеня тяжкості) і 29 хворих на ГП у стадії загострення (12 випадків ГП початкового і I ступеня, 10 випадків – II ступеня, 7 випадків – III ступеня).

Об'єктом імунологічних досліджень були пародонтальна кров і ротова рідина (РР). Забір крові проводили під час хірургічних втручань на пародонті, а у групі порівняння – під час видалення зубів за ортодонтичними

показаннями. Ротову рідину збирали ранком натще шляхом сльовування у стерильні пробірки. Отримані субстрати центрифугували при 3000 об./хв, упродовж 15 хв. Для досліджень використовували насадкову рідину, яку зберігали у морозильній камері при температурі -20°C. Супернатанти досліджували після розморожування з використанням імуноферментних аналізаторів STAT FAX 303 plus. Концентрацію ET-1 визначали за допомогою набору реактивів Endotelin-1 «Biomedica» (Австрія), а рівень ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α – наборами реактивів виробництва фірми «Diacclone» (Франція). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм «Microsoft Office Excel». Показник вірогідності оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Кореляційний зв'язок між показниками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції (r), який обчислювали методом квадратів (метод Пірсона).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень ET-1 у сироватці пародонтальної крові хворих на ГП був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів з інтактним пародонтом (табл. 1). Максимальна концентрація ET-1 визначалась у хворих на ГП III ступеня тяжкості в стадії загострення і становила 3,79±0,25 фмоль/мл, що майже у 3 рази перевищувала таку у групі порівняння (p < 0,001). При ГП I ступеня хронічного перебігу рівень ET-1 становив 1,76±0,11 фмоль/мл, що в 1,4 рази перевищувало його рівень у групі порівняння, а в стадії загострення ГП – у 1,8 разу. При ГП II ступеня хронічного перебігу рівень ET-1 вірогідно перевищував показник групи порівняння у 1,8 разу (2,34±0,31 фмоль/мл, p < 0,001), а в стадії загострення – відповідно у 2,3 разу і становив 2,92±0,36 фмоль/мл (p < 0,001). Таким чином, виявлявся прямий кореляційний зв'язок між рівнем ET-1, ступенем тяжкості (r = +0,45) та періодами загострення (r = +0,41) ГП.

Аналогічна закономірність спостерігалася під час дослідження рівня ET-1 у РР (табл. 2). При цьому концентрація ET-1 у РР була значно меншою порівняно з показниками сироватки пародонтальної крові. Ця обставина свідчила про селективність гістогематичного бар'єру у зворотному напрямку: кров > РР. Встановлено, що концентрація ET-1 у РР при хронічному ГП I ступеня тяжкості становила 0,59±0,04 фмоль/мл, що в 1,4 разу більше, ніж у групі порівняння (p < 0,01), а у стадії загострення – відповідно в 1,8 разу більше (p < 0,01). У хворих на хронічний ГП II ступеня рівень ET-1 становив 0,80±0,07 фмоль/мл (p < 0,001), що в 1,9 разу вірогідно вище за відповідний рівень ET-1 у РР хворих групи порівняння, а в стадії загострення – вище у 2,3 разу, ніж у пацієнтів з інтактним пародонтом (p < 0,001). Максимальна концентрація ET-1 визначалась у хворих на ГП III ступеня у стадії загострення і становила 1,28±0,06 фмоль/мл, що в 3 рази вище за рівень у групі порівняння (p < 0,001). При цьому спостерігався прямий кореляційний зв'язок між ступенем ГП і рівнем ET-1 у РР (r=+0,63). При ГП у судинах пародонту порушилася ендотелій-залежна релаксація судин і підвищилася адгезивність ендотелію. Це призвело до розвитку вираженої вазоконстрикції та зменшення локального кровоплину, що спричинило підвищену агрегацію тромбоцитів. Наростання тяжкості процесу в тканинах пародонту під час загострення ГП супроводжувалося розвитком ДЕ, яка виявлялася підвищеним синтезом і звільненням ендотелієм потужного вазоконстриктора ET-1. Збільшення у сироватці пародонтальної крові та РР концентрації ET-1, потужного ендогенного судинозвужувального пептиду, привело до розвитку вазоспазму, тромбоутворення, процесів проліферації, а також до прогресування дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту.

Отримані результати досліджень дали змогу оцінити цитокіновий статус у хворих на ГП залежно від ступеня тяжкості та перебігу захворювання. У ході дослідження

Таблиця 1

Показники дисфункції ендотелію пародонтальної крові у хворих на генералізований пародонтит (M±m)

Діагноз		ET-1, фмоль/мл	ФНП-α, пг/мл	ІЛ-1β, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
інтактний пародонт (n = 15)		1,26±0,21	11,9±1,3	2,68±0,25	1,33±0,24
ГП, початковий і I ступінь	загострення (n = 12)	1,93±0,12 p < 0,05	17,4±1,5 p < 0,05	7,83±0,74 p < 0,001	2,48±0,42 p < 0,05
	хронічний (n = 21)	1,76±0,11 p < 0,05	16,2±1,5 p < 0,05	4,17±0,39 p < 0,01	2,09±0,31 p < 0,05
ГП, II ступінь	загострення (n = 10)	2,92±0,36 p < 0,001	19,7±1,9 p < 0,01	10,3±1,1 p < 0,001	5,81±1,23 p < 0,001
	хронічний (n = 24)	2,34±0,31 p < 0,05	18,9±1,9 p < 0,05	5,36±0,62 p < 0,001	3,53±0,85 p < 0,05
ГП, III ступінь	загострення (n = 7)	3,79±0,25 p < 0,001	26,8±2,4 p < 0,001	13,4±1,5 p < 0,001	6,65±1,32 p < 0,001
	хронічний (n = 12)	2,77±0,27 p < 0,001	22,4±2,5 p < 0,001	6,83±1,50 p < 0,05	4,15±1,11 p < 0,05

Примітка: p – показник вірогідності різниці порівняно з інтактним пародонтом.

Показники дисфункції ендотелію ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит (M±m)

Діагноз		ЕТ-1, фмоль/мл	ФНП-α, пг/мл	ІЛ-1β, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Інтактний пародонт (n = 15)		0,42±0,03	7,85±0,87	149±16	12,9±0,7
ГП, початковий і I ступінь	загострення (n = 12)	0,64±0,05 p < 0,01	11,5±1,1 p < 0,05	205±21 p < 0,05	24,7±1,4 p < 0,001
	хронічний (n = 21)	0,59±0,04 p < 0,01	10,9±1,1 p < 0,05	197±15 p < 0,05	22,3±2,1 p < 0,01
ГП, II ступінь	загострення (n = 10)	1,0±0,04 p < 0,001	12,6±1,5 p < 0,05	587±37 p < 0,001	31,8±2,5 p < 0,001
	хронічний (n = 24)	0,80±0,07 p < 0,001	12,3±1,5 p < 0,05	256±35 p < 0,05	29,8±2,9 p < 0,001
ГП, III ступінь	загострення (n = 7)	1,28±0,06 p < 0,001	19,9±2,4 p < 0,001	659±42 p < 0,001	39,0±3,5 p < 0,001
	хронічний (n = 12)	0,94±0,07 p < 0,001	16,5±2,5 p < 0,001	301±35 p < 0,01	16,5±1,8 p < 0,001

Примітка: p – показник вірогідності різниці порівняно з інтактним пародонтом.

виявлено підвищення рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α у РР та пародонтальній крові в усіх групах хворих на ГП порівняно з аналогічними показниками у біологічних рідинах пацієнтів із інтактним пародонтом (табл. 1, 2). Порівнюючи вміст прозапальних цитокінів у групах із різним перебігом і ступенем тяжкості ГП, встановлено вищі їх рівні у період загострення ГП при II і особливо III ступені тяжкості захворювання, зокрема, визначено прямий кореляційний зв'язок між ступенем ГП і вмістом ФНП-α (r=+0,55). Рівень ФНП-α був у 1,4 разу вищим у пародонтальній крові (17,4±1,5 пг/мл, p < 0,05) та РР (11,5±1,1 пг/мл, p < 0,05) пацієнтів із хронічним ГП I ступеня, ніж у групі порівняння. Оскільки ФНП-α підсилює експресію молекул адгезії на поверхні ендотелію, активувала макрофаги, нейтрофіли та зумовила синтез білків гострої фази запалення [2, 5, 6], то його дія спрямовувалася на розвиток запальної реакції в тканинах пародонту та зміни у пародонтальній крові для ефективного усунення бактерійного агента.

Для розуміння ролі ІЛ-1β та ІЛ-6 в деструкції тканин пародонту ми оцінили рівні цих двох показників у РР і сироватці пародонтальної крові хворих на ГП і у пацієнтів з інтактним пародонтом. Концентрація ІЛ-1β у пародонтальній крові пацієнтів з хронічним ГП I ступеня становила 7,83±0,74 пг/мл, що в 1,5 разу вірогідно (p < 0,001) перевищала показник у пацієнтів з інтактним пародонтом (11,9±1,3 пг/мл), тоді як рівень цього цитокіну у РР становив 205±21 пг/мл (p < 0,05) і був у 1,3 разу вищим, ніж у групі порівняння (149±16 пг/мл).

Саме збільшення кількості ІЛ-1β стало чіткою специфічною особливістю захисних механізмів запального процесу в тканинах пародонту [5, 6, 8]. Отже, швидкість активації продуцентів цього цитокіну (моноцитами, макрофагами, стромальними, епітеліальними клітинами), що супроводжувалася високою його концентрацією в РР

хворих на ГП та перевищила таку у групі порівняння, ймовірно, мала біологічне значення: забезпечення першої лінії антиінфекційного захисту на рівні системи цитокінів, яка стала основою для будь-яких форм імунної відповіді.

Концентрація ІЛ-6 у пародонтальній крові пацієнтів на хронічний ГП I ступеня становила 2,48±0,42 пг/мл (p < 0,05) і в 1,6 разу перевищила цей показник у пацієнтів з інтактним пародонтом (1,33±0,24 пг/мл), а в РР у цієї групи хворих рівень цього цитокіну становив 24,7±1,4 пг/мл (p < 0,001), що у 2 рази перевищував цей показник у пацієнтів групи порівняння (12,9±0,71 пг/мл). Виявлено, що для цитокінів була характерною значна індивідуальна мінливість, яка виявлялася великим діапазоном коливань їх рівня у середині вибірки. У пародонтальній крові був більшим розмах коливань при ГП загостреного перебігу початкового і I ступенів, і при хронічному ГП – II і III ступенів. У РР ширший діапазон спостерігався при ГП загостреного перебігу. Отже, оцінюючи результати лікування, слід урахувувати зміни рівня цитокінів не лише у всієї групи загалом, але й у кожного конкретного пацієнта зокрема.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток патологічного процесу, його загострення у хворих на ГП супроводжується підвищенням концентрації ЕТ-1 та прозапальних цитокінів ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6 у сироватці пародонтальної крові та РР. Спостерігається пряма кореляційна залежність між тяжкістю ГП і рівнем маркерів дисфункції ендотелію, що може слугувати діагностичним тестом перебігу патологічного процесу й оцінки ефективності лікування хворих на ГП.
2. Дисфункція ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту має патогенетичне значення в етіології та патогенезі ГП, формуванні клінічної картини захворювання.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубачик В.М. Місцева гуморальна протибактерійна резистентність у хворих на генералізований пародонтит / В.М. Зубачик, М.В. Лісничук, Г.О. Потьомкіна // Совр. стоматология. – 2009. – № 31 (45). – с. 44–48.
2. Ковальчук Л.В. Роль цитокинов в механізмах розвитку хронічного запалення в тканинах пародонта / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.А. Рогова // Иммунология. – 2000. – № 6. – с. 24–26.
3. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты, проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
4. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж. – Х: Торсинг, 2000. – 432 с.
5. Мащенко И.С. Пути формирования вторичного иммунодефицитного состояния у больных генерализованным пародонтитом / И.С. Мащенко, А.В. Самойленко // Современная стоматология. – 2002. – № 1. – с. 8–12.
6. Мельничук Г.Н. Патогенетическое значение цитокинов крови в развитии генерализованного пародонтита / Г.Н. Мельничук // Совр. стоматология. – 2006. – № 1 (33). – с. 52–55.
7. Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D. Harrison // Circ. Res. – 2000. – Vol. 87. – P. 840–844.
8. Ebersole J. Systemic humoral immune responses in periodontal disease / J. Ebersole // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2000. – № 1. – p. 283–331.
9. Firatly E. Humoral immunity in nearly onset periodontitis / E. Ebersole // Ankara Univ. Hekim. Fak. Derg. – 1999. – Vol. 17, № 1. – p. 41–44.
10. Genco R. Host responses in periodontal diseases: current concepts. / R. Genco // J. Periodontol. – 2002. – Vol. 63, № 2. – p. 335–355.
11. Halcox J. Endothelial dysfunction and prognosis circulation / J. Halcox // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 653–659.
12. Manchini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Manchini // Immunochemistry. – 1998. – Vol. 2, № 6. – p. 234–236.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПАРОДОНТА В ФОРМИРОВАНИИ И ТЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

В.М. Зубачик, Ю.Б. Ризник

Цель: определить роль дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла сосудов пародонта в формировании и течении генерализованного пародонтита (ГП).

Пациенты и методы. Проведены комплексные клинико-иммунологические исследования 86 больных ГП и 15 лиц с клинически интактным пародонтом.

Результаты. Развитие патологического процесса у больных ГП сопровождается повышением концентрации ET-1 и провоспалительных цитокинов, а именно, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке пародонтальной крови и ротовой жидкости, которые являются маркерами дисфункции эндотелия и способствуют прогрессированию дистрофически-воспалительного процесса в тканях пародонта. Механизм патогенетических корреляций обосновывает научный подход к выбору и применению иммунологических методов исследования у больных ГП.

Выводы. Дисфункция эндотелия микроциркуляторного русла пародонта имеет патогенетическое значение в формировании и течении ГП. Определение уровня ET-1 и провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в ротовой жидкости и сыворотке пародонтальной крови может быть диагностически значимым фактором для установления тяжести патологического процесса и эффективности лечения больных ГП.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, дисфункция эндотелия, эндотелин-1, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α .

PATHOGENIC SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF THE PERIODONTAL MICROVASCULATURE IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF GENERALIZED PERIODONTITIS

V. Zubachyk, Yu. Riznyk

Purpose. To determine the significance of endothelial dysfunction of the periodontal microvasculature in the development and course of generalized periodontitis

Patients and Methods. A comprehensive clinical and immunological study of 86 patients with generalized periodontitis and 15 patients with clinically intact periodontium.

Results. The development of the pathological process in patients with generalized periodontitis accompanied by increased levels of ET-1 and proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , IL-6 in serum periodontal blood and oral fluid, which are the markers of endothelial dysfunction and contribute to the progression of inflammatory-dystrophic process in the periodontal tissues. The mechanism of the pathogenetic correlations justifies a scientific approach to the selection and usage of immunological research methods in patients with generalized periodontitis.

Conclusions. Endothelial dysfunction of the periodontal microvasculature has the pathogenic role in the development and course of generalized periodontitis. Determining the level of ET-1 and proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-6 in oral fluid and serum of periodontal blood are diagnostically significant for establishing the severity of the pathological process and the treatment effectiveness of patients with generalized periodontitis.

Key words: generalized periodontitis, endothelial dysfunction, endothelin-1, interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α .

*Зубачик Володимир Михайлович – д.м.н., проф.,
завідувач кафедри терапевтичної стоматології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.*

Адреса: вул. Городоцька, 241а, кв. 28; м. Львів, 79022

Тел.: 276-93-72.

E-mail: zubachyk@meduniv.lviv.ua

*Ризник Юрій Богданович – асистент кафедри терапевтичної стоматології
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.*

Адреса: вул. Пекарська, 69в, м. Львів, 79000

Тел.: +38(097) 701-71-87.

E-mail: prodental24@gmail.com