

УДК: 616.314.17-008.1+616-008.9:612.018

**ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ
ПАРОДОНТА И УРОВНЯ ЛЕПТИНА У БОЛЬНЫХ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Д.Ю. Крючков

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Резюме

Приведены данные собственного исследования взаимосвязи уровня лептина и показателей состояния тканей пародонта у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, метаболический синдром, лептин.

Резюме

Проаналізовані дані власного дослідження взаємозв'язку рівня лептину та показників стану тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит у поєднанні з метаболічним синдромом.

Ключові слова: генералізований пародонтит, метаболічний синдром, лептин.

Summary

The article provides data of own study on the relationship of leptin levels and indicators of periodontal tissue state in patients with generalized periodontitis combined with metabolic syndrome.

Key words: generalized periodontitis, metabolic syndrome, leptin.

Литература

1. Бандрівський Ю.Л. Взаємозв'язок захворювань пародонту із соматичною патологією / Бандрівський Ю.Л., Бандрівська Н.Н., Авдєєв О.В // Галицький лікарський вісник.- 2008.- №4.- С.95.
2. Горбачева И.А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю. // Стоматология.- 2004.- №3.- С. 6-11.
3. Грудянов А.И. Воспалительные заболевания пародонта как фактор риска развития патологии сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова // Стоматология.- 2007.- №5.- С.76-78.
4. Гударьян А.А. Частота и особенности клинических проявлений генерализованного пародонтита при различных компонентах метаболического синдрома / А.А. Гударьян // Вісник стоматології.- 2003.- №1.- С.20-22.
5. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів.- К., 2009.- 40 с.
6. Захворювання пародонту / [Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., Політура А.М., Антоненко М.Ю.].- К.: Медицина, 2008.- 614 с.
7. Кондаков И.К. К проблеме патогенеза метаболического синдрома. Жировая ткань и маркеры острой фазы воспаления / Кондаков И.К., Коваль С.Н., Снегурская И.А. // Артериальная гипертензия.- 2009.- № 3 (5).- С.39-42.
8. Коркушко О.В. Концентрація лептину в плазмі крові людей літнього віку: зв'язок з ожирінням, інсулінорезистентністю та порушеною

толерантністю до глюкози / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.П. Чижова // Кровообіг та гемостаз.-2010.-№3.-С.87-92. 11.

9. Урбанович А.М. Роль лептину у патогенезі захворювань, які супроводжуються інсулінорезистентністю / А.М. Урбанович // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія.-2010.-№1.-С.57-64.

10. Alberti K.G. IDF Epidemiologi Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus Statement from the international Diabetes Federation / Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. // Diabet Med.-2006.-Vol.23(5).-P.469-480.

11. Kinane D.F. Periodontal manifestations of systemic disease / Kinane D.F., Marshall G.J. // Aust. Dent.- 2001.- Vol. 46 (1), № 2.- P. 12-17.

12. McAuley K.A. Diagnosing insulin resistance in the general population / K.A. McAuley, S.M. Williams, J.I. Mann // Diabetes Care.-2001.-Vol.24.-P.460-464.

13. Ryden L. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L, Ryden, E. Standl, M. Bartnic // Eur. Heart J.-2007.-Vol.28(1).-P.88-136.

14. Tatti P. Leptin levels diabetic nondiabetic subjects / P. Tatti, L. Masseli, A. Buonanno // Endocrine.-2001.-Vol.15(3).-P.305-308.

Формирование генерализованного пародонтита (ГП) сопровождается комплексом патологических изменений с преобладанием воспалительных и дистрофических явлений. Активация воспаления в пародонте неразрывно связана с системными процессами в организме,

сопровождающимися воспалительным ответом [1, 2, 4]. Одним из таких состояний является метаболический синдром (МС), который может предшествовать развитию сахарного диабета второго типа и проявляется артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе [5].

Важнейшим патогенетическим механизмом в реализации компонентов МС, по данным ряда современных исследований, является активация факторов воспаления [13]. Жировая ткань представляет собой многофункциональный орган, отвечающий не только за депонирование жира, но и за выработку многочисленных биологически активных молекул, таких как эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, липопротеинлипаза, адипсин, адипонектин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), трансформирующий фактор роста В, лептин и другие. Нарушения метаболизма жировой ткани сопровождается изменениями синтеза клетками белой жировой ткани ряда гормонов [7, 12].

В настоящее время активно изучается с позиций различных состояний, ассоциированных с ИР, такой гормон жировой ткани, как лептин. Он представляет собой специфический адипоцитокин, который синтезируется только в адипоцитах. Открытие лептина существенно изменило взгляд на роль жировой ткани в патогенезе ряда заболеваний, включая МС [14]. Ведущими биологическими функциями лептина являются: регуляция гомеостаза жирных кислот, энергетического гомеостаза, контроль действия инсулина на глюконеогенез, транспорт глюкозы. Установлено, что при МС развивается относительная лептинорезистентность с компенсаторным повышением содержания лептина в крови – гиперлептинемией [8].

Состояние ИР способствует снижению концентрации лептиновых рецепторов и повышению лептина в крови. В таких условиях развивается

трансформация эффектов лептина: он приобретает свойства активировать воспаление, стимулировать кальцификацию сосудов, инициировать оксидативный стресс, повышать тонус симпатической нервной системы, изменять цитокиновую регуляцию, что играет важную роль в патогенезе воспалительных поражений [9].

Цель исследования – изучение взаимосвязи клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния пародонта и уровня лептина у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом.

Материал и методы

Обследовано 96 пациентов с ГП хронического течения, I-II степени тяжести на фоне МС. Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Диагноз МС устанавливался на основании критериев Международной федерации диабета, 2005 г. (пересмотр 2009 г.).

Критериями исключения из исследования являлись: установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность на стадии декомпенсации.

Контрольную группу составили 33 больных с интактным пародонтом, не имеющих признаков МС. В группу сравнения были включены 32 больных ГП без сопутствующей общесоматической патологии. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу: мужчины в возрасте 40-55 лет.

Пациентам проводилось клиническое исследование с использованием основных (жалобы, анамнез, объективное обследование) и дополнительных методов исследования. Гигиеническое состояние полости рта оценивали с использованием упрощенного гигиенического индекса Грина-Вермиллиона (ОHI-S), выраженность воспаления – на основании оценки индекса гингивита (РМА) по Parma. С целью изучения распространенности и интенсивности поражения, степени деструкции

тканей пародонта использовали пародонтальный индекс (PI) по Russel. Состояние микрососудов оценивали с помощью индекса кровоточивости (ИК) по методике, предложенной Н.Р. Muchlemann.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием микропланшетного фотометра для ИФА «LabLine-022» (Австрия) в ротовой жидкости определяли уровни интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , секреторного иммуноглобулина А (SIgA); в сыворотке крови – уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4, иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. С этой целью применяли наборы реактивов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» «Интерлейкин-1бета-ИФА-БЕСТ» ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия, тест-системы НВЛ «Гранум», г. Харьков, Украина.

Для оценки структурно-функционального состояния костной ткани скелета использовалось остеоденситометрическое исследование минеральной плотности костной ткани пяточной кости. Исследования проводили с использованием ультразвукового денситометра «Sunlight Omnisence 7000 S» (Израиль). Оценивали такие показатели как скорость распространения ультразвуковой волны, Z-критерий, T-критерий.

Состояние региональных изменений процессов микроциркуляции оценивали с использованием метода реопародонтографии. Оценивали качественные и количественные амплитудные показатели реопародонтограмм. Рассчитывали реографический индекс (РИ), показатель тонуса сосудов (ПТС), индекс эластичности (ИЭ), индекс периферического сопротивления (ИПС),

Состояние метаболизма жирового обмена анализировали с учетом уровня гормона жировой ткани - лептина. Количественное определение лептина в сыворотке крови проводили с применением наборов «DRG Leptin ELISA» (Германия) методом ИФА. Статистическую обработку

полученных результатов проводили с помощью методов стандартного пакета программ «Microsoft Excel» и «Statistica V.6». Достоверным различием между полученными результатами считали значение $p < 0,05$. Наличие взаимосвязи между величинами оценивали на основании результатов корреляционного анализа. Определение корреляционной связи проводили с использованием показателя ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

Нами был изучен уровень лептина в сыворотке крови у пациентов с ГП на фоне метаболического синдрома, у больных с ГП, не имеющих клинических признаков инсулинорезистентности, и у лиц с интактным пародонтом.

При оценке уровней лептина было выявлено достоверное повышение данного показателя в основной группе по сравнению с группой контроля и группой сравнения. Так, уровень лептина сыворотки крови больных основной группы исследования составил $(14,51 \pm 2,58$ нг/мл), что превышало в 4,07 раза данный показатель в группе больных ГП, не имеющих проявлений МС ($3,56 \pm 1,36$ нг/мл, $p < 0,05$) и в 3,75 раза по сравнению с группой условно здоровых лиц ($3,86 \pm 1,57$ нг/мл, $p < 0,05$).

Учитывая роль гиперлептинемии в патогенезе инсулинорезистентности, было проведено исследование взаимосвязи уровня лептина и содержания в сыворотке крови больных основной группы ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- α , а также иммуноглобулинов А, М, G. Установлена сильная положительная корреляционная зависимость уровня лептина в сыворотке крови и содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β ($r = 0,75$, $p < 0,01$), ИЛ-6 ($r = 0,78$, $p < 0,01$), IgG ($r = 0,8$, $p < 0,01$). Корреляционная связь уровня лептина и содержания в сыворотке крови ИЛ-4, IgA носила характер сильной отрицательной ($r = -0,7$ и $r = -0,81$ при $p < 0,01$ соответственно). Корреляция между уровнем лептина и содержанием ФНО- α и IgA была менее

выражена, являлась средней положительной ($r=0,56$ и $r=0,47$ при $p<0,01$ соответственно).

Выявленная корреляционная зависимость соответствует литературным данным, согласно которым состояние инсулинорезистентности характеризуется уменьшением количества рецепторов лептина, что приводит к гиперлептинемии. Повышение уровня лептина в крови сопровождается усилением и трансформацией его эффектов, одним из которых является системное усиление воспалительных процессов, что осуществляется именно через влияние этого гормона жировой ткани на процессы синтеза и активации ряда цитокинов. Это, в свою очередь, тесно взаимосвязано с активацией иммунных механизмов и сопровождается развитием дисбаланса гуморального звена иммунитета.

С целью выявления влияния уровня лептина на характер и выраженность воспалительно-деструктивных изменений в пародонте нами были проанализированы корреляционные взаимосвязи с показателями клинических пародонтологических индексов, уровнем исследуемых цитокинов в ротовой жидкости и содержанием SIgA.

Была выявлена прямо пропорциональная зависимость между выраженностью гиперлептинемии и стоматологическими индексами, отражающими интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта, процессы образования пародонтальных карманов с последующей резорбцией альвеолярной кости. Так, корреляционная связь между уровнем лептина в сыворотке крови и показателями PI и PMA была сильной положительной ($r=0,77$ и $r=0,79$ соответственно, $p<0,01$).

Аналогичным был характер корреляционных связей гиперлептинемии и гигиенического индекса Грина-Вермиллиона ($r=0,87$, $p<0,01$), а также ИК по Muchleman ($r=0,76$, $p<0,01$).

Анализируя корреляционные взаимосвязи между уровнем лептина и содержанием исследуемых цитокинов в ротовой жидкости, нами была

установлена с ИЛ-6 и ФНО- α – сильная положительная корреляционная зависимость ($r=0,72$ и $r=0,71$ соответственно при $p<0,01$), а с ИЛ-4 – сильная отрицательная корреляционная зависимость ($r= -0,74$, $p<0,01$).

Корреляция между уровнем лептина и содержанием в ротовой жидкости ИЛ-1 β и секреторного IgA была менее выражена, являлась средней положительной ($r=0,64$, $p<0,01$) и средней отрицательной ($r= -0,49$, $p<0,01$) соответственно.

В целом наблюдаемая достоверная корреляционная связь уровня гиперлептинемии и содержания в ротовой жидкости таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-6, ФНО- α , в меньшей степени – ИЛ-1 β отражает формирующиеся у данного контингента больных изменения состояния иммунных механизмов защиты ротовой полости с проявлениями активации воспаления. Изучение корреляционных взаимосвязей показало, что повышение уровня лептина в сыворотке крови достоверно коррелирует со снижением содержания в ротовой жидкости ИЛ-4 и SIgA, что подтверждает формирующийся дисбаланс в системе цитокинов, сопровождающийся снижением эффективности местного иммунитета.

Известно, что повышение продукции ИЛ-1 β , ФНО- α способствует усилению явлений воспаления и характеризуется повреждающим действием на ткани пародонта. Также установлена роль гиперпродукции провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6, не только в патогенезе воспаления, но и в резорбции альвеолярной кости. Снижение уровня ИЛ-4 способствует прогрессированию ГП, т.к. данный цитокин сдерживает деструктивно-воспалительный процесс в пародонте и подавляет процессы остеопороза. В связи с этим нами у больных основной группы исследования был проведен корреляционный анализ уровня лептинемии и показателей структурно-функционального состояния костной ткани и микроциркуляторного русла пародонта.

Анализируя влияние гиперлептинемии на показатели структурно-функционального состояния костной ткани скелета, нами не было выявлено достоверной корреляционной связи. Так, показатель ранговой корреляции взаимосвязи уровня лептина и основных денситометрических показателей составил: для T- критерия ($r = -0,05$, $p < 0,01$), Z критерия ($r = -0,04$, $p < 0,01$), показателя скорости распространения ультразвука ($r = -0,02$, $p < 0,01$), что не позволяет предположить достоверное участие лептина в процессах, контролирующих минеральную плотность костной ткани.

В тоже время, наблюдалась достоверная корреляционная связь между степенью повышения уровня лептина в сыворотке крови и количественными амплитудными показателями реопародонтографии. Было выявлено, что уровень лептина обратно пропорционален количественному уровню реологических индексов, отражающих степень кровенаполнения сосудов пародонта во время систолы и эластичность сосудистых стенок. Так, корреляционная связь между уровнем лептина в сыворотке крови и показателями РИ и ИЭ была сильной отрицательной ($r = -0,78$ и $r = -0,79$ соответственно, $p < 0,01$).

При повышении уровня лептина реологические индексы, характеризующие периферическое сосудистое сопротивление и степень тонического напряжения стенок сосудов, прямо пропорционально возрастали.

Наблюдалась сильная положительная корреляционная взаимосвязь между значениями ПТС, отражающего выраженность сосудистого тонуса, и уровнем гиперлептинемии ($r = 0,83$, $p < 0,01$). Корреляция между уровнем лептина и показателями ИПС, характеризующего сопротивление тока крови в сосудистом регионе пародонта, была менее выражена, являлась средней положительной ($r = 0,41$, $p < 0,01$).

Наблюдаемая достоверная корреляционная связь уровня гиперлептинемии и показателей регионарной гемодинамики в тканях

пародонта позволяет предположить усугубление нарушений микроциркуляции в ответ на гиперлептемию. Известно, что повышенная продукция лептина как результат инсулинорезистентности способствует усилению оксидативного стресса, повышению тонуса симпатической нервной системы и артериального давления. Формирующаяся под влиянием этих механизмов эндотелиальная дисфункция в сочетании с характерными для ИР нарушениями липидного обмена и ранним проатерогенным ремоделированием сосудистой стенки является фоном, способствующим выраженным микроциркуляторным нарушениям в пародонте, характеризующимся ростом периферического сопротивления, вазоспазмом и обеднением кровоснабжения пародонта.

Выводы

1. У больных генерализованным пародонтитом, формирующимся на фоне метаболического синдрома, наблюдается состояние гиперлептемии.
2. Между уровнем лептина в сыворотке крови и клинико-лабораторными показателями активности воспаления в пародонте выявлена прямая корреляционная зависимость.
3. Уровень лептина коррелирует с показателями реопародонтографии, отражающими выраженность микроциркуляторных изменений в тканях пародонта.
4. Полученные результаты позволяют расценивать наличие и выраженность гиперлептемии как возможный фактор риска развития и прогрессирования генерализованного пародонтита.