

ДЕНТАЛНО ЗДРАВЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ БОЛЕСТИ НА ЧЕРВАТА И РОЛЯТА НА БИОМАРКЕРИТЕ В ДИАГНОСТИКАТА

Михаел Енчев, Гергана Георгиева

Катедра по Дентално материалознание и пропедевтика на протетичната дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

DENTAL HEALTH IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND THE ROLE OF BIOMARKERS IN DIAGNOSIS

Mihael Enchev, Gergana Georgieva

Department of Dental Material Science and Propaedeutics of Prosthetic Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Тъй като устната кухина е входният портал и част от стомашно-чревния тракт, при пациентите с хронични възпалителни болести на червата (ХВБЧ) се появяват орални прояви. Оралните прояви при ХВБЧ се проявяват като системно усложнение или екстраинтестинална проява, които могат да предшества, обострят или регресират с промени в тежестта на заболяването. Част от тези прояви са афтозни язви, гингивити, пародонтоза, халитоза и други. Устната кухина е една от най-засегнатите области при пациентите с ХВБЧ – 25-30 % от пациентите. Целта на настоящото изследване е да се изследва връзката между денталното здраве и хроничните възпалителни болести на червата и ролята на биомаркерите в тяхната диагностика. За периода декември 2020 – март 2021 в достъпните база данни (PubMed, BioMedCentral, ScienceDirect, Scopus, Web of Science) е извършен систематичен анализ на научните публикации, изследващи връзката между денталното здраве и хроничните възпалителни болести на червата и ролята на биомаркерите в тяхната диагностика.

Ключови думи: дентално здраве, хронични възпалителни болести на червата, възпаление, микро-РНК, биомаркери

ABSTRACT

Because the oral cavity is the entrance portal and part of the gastrointestinal tract, oral manifestations occur in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Oral manifestations of IBD manifest as a systemic complication or extraintestinal manifestation that may precede, exacerbate, or regress with changes in disease severity. Some of these manifestations are aphthous ulcers, gingivitis, periodontitis, halitosis and others. The oral cavity is one of the most affected areas in patients with CKD - 25-30% of patients. The aim of the present study is to investigate the relationship between dental health and chronic inflammatory bowel disease and the role of biomarkers in their diagnosis. For the period between December 2020 and March 2021 is conducted a systematic analysis of scientific publications in the available databases (PubMed, BioMedCentral, ScienceDirect, Scopus, Web of Science), examining the relationship between dental health and chronic inflammatory bowel disease and the role of biomarkers in their diagnosis.

Key words: dental health, chronic inflammatory bowel disease, inflammation, miRNA, biomarkers

ВЪВЕДЕНИЕ

В последните години се наблюдава повишаване честотата на възпалителни заболявания на червата (ХВБЧ), включително на язвения колит (ЯК) и болест на Крон (БК) (28). Язвеният колит се характеризира с повтарящи се епизоди на възпаление, ограничени до мукозата на дебелото черво. Обикновено обхваща ректума и може да продължи при непрекъснати лезии до други части на дебело черво (6). Болестта на Крон се характеризира с трансмурално възпаление на гастроинтестиналния тракт. И двата вида ХВБЧ се срещат при генетично податливи индивиди с антигенен ефект на чревната микробиота (3).

Тъй като устната кухина е входният портал и част от стомашно-чревния тракт, при пациентите с хронични възпалителни болести на червата (ХВБЧ) се появяват орални прояви.

Патогенезата както на ХВБЧ, така и на пародонтита е многофакторна, което води до съществен дефект на мукозната бариера, дерегулация на имунния отговор и хронично възпаление на лигавицата (7). Честите орални прояви при IBD са индуцирани лезии, подобни на мукогенигивит, афтозен стоматит и пиостоматит (23,44). Освен това се наблюдава тежък пародонтит при лица с IBD, които страдат от вторично увреждане на неутрофилите (22).

Приблизително 16,7%–40% от пациентите с ХВБЧ имат поне една извънкареминална проява, а устната кухина е една от най-често засегнатите области (24).

През 1969 г. Dudenev (12) за първи път съобщава за грануломатозно възпаление на устната лигавица при пациент с БК. Оттогава множество проучвания потвърждават, че пациентите с ХВБЧ имат повишено разпространение на зъбен кариес, пародонтоза, някои заболявания на лигавицата на устната кухина и орални симптоми в сравнение с пациенти, които не са с ХВБЧ (15,31,45). Някои изследвания обаче съобщават за различни заключения (13,14). Съобщава се за много различни нива на разпространение на оралните прояви при пациенти с БК и ЯК, вариращи от 0,5% до 37% и тези прояви могат да предшества, съвпадат или следват появата на чревни симптоми (40,41).

ЦЕЛ

Да се изследва връзката между денталното здраве и хроничните възпалителни болести на червата и ролята на биомаркерите в тяхната диагностика.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода декември 2020 – март 2021 година в достъпните база данни (PubMed, BioMedCentral, ScienceDirect, Scopus, Web of Science) е извършен систематичен анализ на научните публикации, изследващи връзката между денталното здраве и хроничните възпалителни болести на червата и ролята на биомаркерите в тяхната диагностика.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Има безброй публикации, в които се съобщава за корелации между промените в устната кухина и системните състояния (11,25) и по време на денталния преглед е възможно да се открият признаци и симптоми на системни заболявания като имунологични нарушения, хормонални заболявания, хематологични състояния, системни инфекции и хранителни проблеми. По-специално, промените в устната кухина, тъй като тя е част от стомашно-чревната система, могат да разкрият стомашно-чревно заболяване като цъолиаксия, гастроезофагеална рефлуксна болест или възпалителни заболявания на червата.

Оралните прояви включват дефекти на зъбния емайл, зъбен кариес и афтозни язви, за които се съобщава, че се срещат при лица с цъолиаксия и регресират при безглутенова диета (33). Ерозията на зъбите може да бъде следствие от гастроезофагеална рефлуксна болест (42), а последната може да бъде диагностицирана при 25–83% от пациентите с кариес, много от които са деца (38). През последните години се подчертава нарастване на ерозията на зъбите (29), като в Европа се съобщава, че разпространението му е над 50% при млади хора (на възраст 18-35 години) (5).

Други орални прояви, често срещани при болестта на Crohn, включват язви, стоматити и пародонтоза (43). Освен това орални промени могат да бъдат открити при 1/3 от педиатричните пациенти с язвен колит и обикновено са неспецифични (20).

Спектърът на оралните лезии е широк, особено при децата, и затова е важно лекарят по дентална медицина да разбере кои са най-често свързани със стомашно-чревни заболявания, както и техния ход и лечение, за да се постави правилна диференциална диагноза и да се осигури адекватно лечение. Ролята на денталния специалист е много важна в тези ситуации, тъй като симптомите често са неразпознати или пренебрегвани от гастроентеролозите (18) и в много случаи диагнозата се поставя, когато участва специалист по дентална медицина (8, 23).

Много разнообразни изследвания по отношение на miRNAs демонстрираха тяхната съществена роля във физиологичните и патологичните процеси в имунния отговор (1,2,30).

Освен това miRNAs вероятно допринасят за развитието и прогресирането на системни заболявания като рак (17) и съдови заболявания (35). Следователно има значителен интерес към използването на miRNAs не само като диагностични маркери, но и като потенциални терапевтични цели за различни заболявания (26).

Освен това miRNAs са свързани с бактериални инфекции (39) и по този начин най-вероятно са свързани с инфекциозни заболявания на устната кухина, например зъбен кариес, ендодонтски инфекции и пародонтоза.

На табл. 1 са представени модели на диференциална експресия на miRNAs при орален карцином.

Възможни са корелации между тези miRNAs, пародонтозата и ХВБЧ. Интересното е, че тези miRNAs играят роля при диагностициране на карцинома на устната кухина. По този начин техните роли при пародонталната болест и ХВБЧ трябва да бъдат допълнително изследвани, тъй като това може да показва връзка между пародонтита, плоскоклетъчния карцином на главата и шията и ХВБЧ. Тези открития повдигат въпроса дали тези miRNAs могат да служат като диагностични маркери за пародонтални заболявания и ХВБЧ, или просто да отразяват повишено възпалително състояние, свързано с различните заболявания.

ИЗВОДИ

Проучването на литературата показва, че е необходимо да се установят и следват точно

Табл. 1. Диференциална експресия на miRNAs при орален карцином

Автор	miRNAs	Заболяване	Експресия
Chang et al. (9)	miR-211	Орален плоскоклетъчен карцином	Повишена
Park et al. (32)	miR-125a, miR-200a	Орален плоскоклетъчен карцином	Повишена
Hui et al. (19)	miR-21, miR-155, let-7i, miR142-3p, miR-423, miR-106b, miR-20a, miR-16	Плоскоклетъчен карцином на главата и шията	Повишена
	miR-125b, miR-375, miR-10a		Понижена
Chen et al. (10)	miR-99a, miR-100	Плоскоклетъчен карцином на главата и шията	Понижена
Shi et al. (37)	miR-155	Орален плоскоклетъчен карцином	Повишена

miR-155 е една от най-често проучваните miRNAs. Тази miRNA е идентифицирана и при други възпалителни заболявания и различни видове рак (4,36). Следователно променената ѝ експресия при пародонтоза не е изненадваща, тъй като бактериалните фактори на вирулентност като LPS са от значение в патогенезата на пародонтозата (27). Тази miRNA е свързана с много други възпалителни заболявания, които може да са показателни за ограничена специфичност. miR-142-3p е свързан с възпаление и експозиция на LPS (46). MiR-203 също може да играе важна роля при възпалението и да корелира с експозицията на LPS (21). Интересното е, че експресията на miR-203 е свързана с имунна реакция на кожата (34). miR-223 също играе важна роля при възпалението и експозицията на LPS (16).

стандартизирани критерии и протоколи, за да се получат сравними резултати. Налични са няколко miRNAs, свързани с възпалението, които могат да се използват като потенциални маркери за оралните заболявания. Въпреки това тяхната откриваемост и експресия в слюнката или серума и съответно значението им като неинвазивни маркери са под въпрос, което налага провеждането на клинични проучвания сред пациентите с ХВБЧ и орални прояви. Фундаменталното изследване на механизмите, които са в основата на контрола и експресията на miRNAs, ще улесни идентифицирането на връзките между различни заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атанасова А. Биомаркери при хронично възпалително заболяване на червата - настояще и бъдеще. Варненски медицински форум, Том 9, № 2 (2020), 7-19
2. Атанасова А. Влиянието на miRNAs върху регулацията на имунната система при възпалителни заболявания на червата. Варненски медицински форум, Том 9, № 2 (2020), 20-32
3. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361:2066-78
4. Атанасова А. Different faces of inflammation, considered upon the expression of microRNA-155. Book of proceedings. Symposium "Alumni Club and Friends" – MU-Varna, 06-08.03.2020, 62-73
5. Bartlett DW, Lussi A, West NX, Bouchard P, Sanz M, Bourgeois D. Prevalence of tooth wear on buccal and lingual surfaces and possible risk factors in young European adults. *J Dent* 2013;41:1007-1013
6. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605
7. Brandtzaeg P. Inflammatory bowel disease: clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and periodontal disease have similar immunopathogenesis? *Acta Odontol Scand* 2001;59:235-43
8. Campbell H, Escudier M, Patel P et al. Distinguishing orofacial granulomatosis from Crohn's disease: two separate disease entities? *Inflamm Bowel Dis* 2011;17: 2109–2115
9. Chang KW, Liu CJ, Chu TH, Cheng HW, Hung PS, Hu WY, Lin SC. Association between high miR-211 microRNA expression and the poor prognosis of oral carcinoma. *J Dent Res*. 2008 Nov;87(11):1063-8
10. Chen Z, Jin Y, Yu D, Wang A, Mahjabeen I, Wang C, Liu X, Zhou X. Down-regulation of the microRNA-99 family members in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2012 Aug;48(8):686-91
11. Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician* 2010 Dec 1;82(11):1381-8
12. Dudeney TP. Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med* 1969 62: 1237
13. Flemmig TF, Shanahan F, Miyasaki KT. Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Periodontol* 1991 18: 690–697
14. Grossner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J et al. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2006 33: 478–484
15. Habashneh RA, Khader YS, Alhumouz MK et al. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *J Periodontol Res* 2012 47: 293–298
16. Haneklaus M, Gerlic M, O'Neill LA, Masters SL. miR-223: infection, inflammation and cancer. *J Intern Med*. 2013 Sep;274(3):215-26
17. Hao J, Zhao S, Zhang Y, Zhao Z, Ye R, Wen J, Li J. Emerging role of microRNAs in cancer and cancer stem cells. *J Cell Biochem*. 2014 Apr;115(4):605-10
18. Harty S, Fleming P, Rowland M et al. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology Hepatology* 2005; 3 (9): 886–891
19. Hui AB, Lenarduzzi M, Krushel T, Waldron L, Pintilie M, Shi W, Perez-Ordóñez B, Jurisica I, O'Sullivan B, Waldron J, Gullane P, Cummings B, Liu FF. Comprehensive MicroRNA profiling for head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2010 Feb 15;16(4):1129-39
20. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel JF. Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Jul; 42(1): 40-60
21. Ke XF, Fang J, Wu XN, Yu CH. MicroRNA-203 accelerates apoptosis in LPS-stimulated alveolar epithelial cells by targeting PIK3CA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Aug 8;450(4):1297-303
22. Lamster IB, Rodrick ML, Sonis ST, Falchuk ZM. An analysis of peripheral blood and salivary polymorphonuclear leukocyte function, circulating immune complex levels and oral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Periodontol* 1982;53:231-8
23. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol* 2013;19:8571-9
24. Lauritano D, Boccalari E, Stasio DD et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2019 9: 77–92
25. Majorana A, Bardellini E, Flocchini P, Amadori F, Conti G, Campus G. Oral mucosal lesions in children from 0 to 12 years old: ten years' experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010 Jul;110(1):e13-8.
26. Maqbool R, Ul Hussain M. MicroRNAs and human diseases: diagnostic and therapeutic potential. *Cell Tissue Res*. 2014 Oct;358(1):1-15
27. Mayrand D, Holt SC. Biology of asaccharolytic black-pigmented Bacteroides species. *Microbiol Rev*. 1988 Mar;52(1):134-52

28. M'Koma, A.E., Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clinical medicine insights. Gastroenterology*, 2013. 6: p. 33
29. Mulic A, Tveit AB, Skaare AB. Prevalence and severity of dental erosive wear among a group of Norwegian 18-year-olds. *Acta Odontol Scand* 2013;71:475-481
30. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010 Feb;10(2):111-22
31. Papageorgiou SN, Hagner M, Nogueira AV et al. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a metaanalysis. *J Clin Periodontol* 2017 44: 382-393
32. Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Abemayor E, Wong DT. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 1;15(17):5473-7
33. Pastore L, Campisi G, Compilato D, Lo Muzio L. Orally based diagnosis of celiac disease: current perspectives. *J Dent Res* 2008; 87(12): 1100-7
34. Primo MN, Bak RO, Schibler B, Mikkelsen JG. Regulation of pro-inflammatory cytokines TNF α and IL24 by microRNA-203 in primary keratinocytes. *Cytokine*. 2012 Dec;60(3):741-8
35. Qin S, Zhang C. MicroRNAs in vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011 Jan;57(1):8-12
36. Schulte LN, Westermann AJ, Vogel J. Differential activation and functional specialization of miR-146 and miR-155 in innate immune sensing. *Nucleic Acids Res*. 2013 Jan 7;41(1):542-53
37. Shi LJ, Zhang CY, Zhou ZT, Ma JY, Liu Y, Bao ZX, Jiang WW. MicroRNA-155 in oral squamous cell carcinoma: Overexpression, localization, and prognostic potential. *Head Neck*. 2015 Jul;37(7):970-6
38. Smith CH1, Materna A2, Martig L3, Lussi A4. Gastrooesophageal reflux is common in oligosymptomatic patients with dental erosion: A pH-impedance and endoscopic study. *United European Gastroenterol J* 2015 Apr;3(2):174-81
39. Stadel C, Darfeuille F. MicroRNAs and bacterial infection. *Cell Microbiol*. 2013 Sep;15(9):1496-507
40. Tan CX, Brand HS, de Boer NK et al. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J* 2016, 221: 794-799
41. Tan CX, Brand HS, de Boer NK et al. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: ulcerative colitis. *Br Dent J* 2017, 222: 53-57
42. Tolia V. Evaluation and management of pediatric gastroesophageal reflux. *Fam Pract Recert* 1997;19:35-57
43. Van Dyke TE, Dowell VR Jr, Offenbacher S, Snyder W, Hersh T. Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 1986;53:671-7
44. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110-9
45. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013 19: 2768-2777
46. Xu G, Zhang Z, Wei J, Zhang Y, Zhang Y, Guo L, Liu X. microR-142-3p down-regulates IRAK-1 in response to *Mycobacterium bovis* BCG infection in macrophages. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013 Nov;93(6):606-11

Адрес за кореспонденция:

Михаел Енчев
 Катедра по Дентално материалознание и
 пропедевтика на протетичната дентална
 медицина
 Медицински университет – Варна
 Бул. „Цар Освободител“ 84
 9000 Варна
 e-mail: enchev_michael@yahoo.com