

**Aleksandrovska L.M.**  
Bukovinian State Medical University

## PIGMENT DISPERSION SYNDROME

### Summary

The article analyzes the literature on the etiology, pathogenesis of pigment dispersion syndrome. Set out the clinical symptoms, classification and treatment guidelines pigment dispersion syndrome, as well as signs of the transition process in the pigmentary glaucoma.

**Keywords:** iris, pigment glaucoma, zonule of zinn, myopia.

УДК 616.314-002:616.379-008.64

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

**Мочалов Ю.О., Пушкарьов А.О.**

Ужгородський національний університет

Цукровий діабет – одне із найпоширеніших хронічних захворювань у світі, він являє собою водночас і медичну, і соціальну проблему. Перебіг захворювань пародонта у осіб із цукровим діабетом є тривалим і несприятливим. Патогенетичні механізми уражень тканин пародонта при цукровому діабеті є складними і багатокомпонентними, вони реалізуються прямим та непрямим чином. Впливають: рівень глюкози в крові, змінена реактивність організму, знижений імунний захист, відсутні окремі функції інсуліну.

**Ключові слова:** цукровий діабет, стоматологічний статус, пародонт, патогенез.

**Вступ.** В сучасних умовах, цукровий діабет – одне із найпоширеніших хронічних захворювань серед населення багатьох країн. Цукровий діабет першого і другого типів – водночас і медична, і соціальна проблема. Відмічено, що перебіг багатьох стоматологічних захворювань у осіб, уражених цукровим діабетом, є тривалим і несприятливим у 47-98% випадках спостережень. Поряд із цим, стоматологічні захворювання у зазначених пацієнтів характеризуються резистентністю до стандартних методів терапевтичного впливу.

Сьогодні механізми реактивності організму та функціонування систем захисту в пацієнтів із цукровим діабетом не є остаточно з'ясованими. Хоча вважається, що в патогенезі стоматологічних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом на перший план виступають імунні порушення [1; 2; 3].

У фаховій літературі навіть і на сьогодні ще не сформовано єдиної думки щодо точного розділення місцевого та ефекторних компонентів загального імунітету, представлених в порожнині рота, яким належить різноманітна роль в процесах запалення та функціонування місцевих систем захисту порожнини рота. Точні взаємозв'язки та закономірності взаємодії зазначених систем захисту у пацієнтів є малодослідженим питанням і прогалини у цих відомостях часто не дозволяють підібрати адекватну тактику лікування та корекції порушених місцевих захисних функцій.

Варто наголосити, що публікації в фахових виданнях про стан імунної системи у осіб із цукровим діабетом є одиничними. Висвітлено окремі аспекти – стан продукції секреторного імуноглобуліну А, лізоциму, фагоцитарної активності нейтрофілів порожнини рота [4; 5; 6].

**Особливості патогенезу стоматологічних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом.** Сьогодні, серед всіх пацієнтів із хронічними захворюваннями,

які перебувають на диспансерному обліку, кожен десятий страждає на цукровий діабет. При вказаній патології спостерігається додаткові ураження різних органів і систем – найчастіше такими виступають судинні ураження [7].

Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів із наявним цукровим діабетом в 2,5 раз гірший, ніж у здорових осіб. При цукровому діабеті частіше виявляються генералізований пародонтит та генералізований гінгівіт різних ступенів важкості. Для таких пацієнтів характерні подовжені строки загоєння ран після видалення зубів та виконання інших хірургічних втручань, особливо погіршуються процеси регенерації тканин [8; 9; 10].

Механізми агресивного ураження тканин пародонта при цукровому діабеті сьогодні пов'язують із ушкоджувальною дією гіперглікемії на тканини пародонта, навіть можна провести клінічні паралелі стану пародонта зі ступенем компенсації діабету. При субкомпенсації вуглеводного обміну у пацієнтів із важким ступенем пародонтиту спостерігається зниження активності секреторних компонентів імунітету, що може бути скомпенсоване за рахунок зростання активності клітинних факторів (особливо виразні зміни відмічаються в популяціях нейтрофільних гранулоцитів). При декомпенсації вуглеводного обміну виснаження місцевих секреторних механізмів імунітету вже не компенсується клітинними факторами захисту – в такому стані падає не тільки абсолютне число нейтрофілів, а й знижується їх фагоцитарна функція – як активність, так і сам процес.

Також відбуваються порушення в системах Т-клітинного та В-клітинного імунітету. Знижується рівень синтезу антитіл IgG, IgA, при цьому спостерігається компенсаторне збільшення рівнів IgM. Також при декомпенсації вуглеводного обміну в крові зростає кількість так званих «нульових»

лімфоцитів, фактично – незрілих клітинних форм (норма становить – близько 16%, у пацієнтів із цукровим діабетом 26% – 36,8%).

У пацієнтів із цукровим діабетом показники стану пародонта суттєво залежать від ступеня компенсації вуглеводного обміну. Компенсована форма цукрового діабету супроводжується генералізованим пародонтитом середнього ступеня важкості у 83%, у 16% виявляється генералізований пародонтит важкого ступеня. При субкомпенсованій та декомпенсованій формах цукрового діабету – 84% пацієнтів мають тяжку форму генералізованого пародонтиту. Показники місцевого гуморального і клітинного імунітету та їх взаємовідношення змінюються відповідно до стану компенсації хвороби – змінюються титри S-IgA, IgA і IgG, реєструються різкі зміни в субпопуляціях Т і В-лімфоцитів CD4, CD8, CD4/CD8. Поруч із тим, спостерігається зростання продукування прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-1 $\alpha$ , та деяке зниження окремих імунорегуляторних ІЛ-2, ІЛ-2 $\alpha$  [11; 12].

Патологічні ураження гемомікроциркуляторного русла пародонта при цукровому діабеті відбуваються набагато швидше, ніж уражаються інші органи. Ці зміни можуть проявлятися скаргами у пацієнтів на сухість порожнини рота, печіння та больових відчуттів при вживанні їжі, порушення смакової чутливості та неприємного запаху із порожнини рота. Внаслідок змін в процесах обміну, у пацієнтів змінюються реологічні властивості слини, розвивається ксеростомія та навіть слина може солодкий присмак, змінюється стан та властивості слизової оболонки, може спостерігатися атрофія сосочків язика, зростає кількість зубних м'яких нашарувань, та зубного каменю [13; 14; 15].

**Особливості складу мікрофлори порожнини рота у хворих на цукровий діабет** При бактеріологічних дослідженнях мікрофлори слизової оболонки порожнини рота хворих на цукровий діабет виявляється більш часта вегетація асоціацій умовно-патогенних бактерій. Переважають асоціації гемолітичного стрептокока і дріжджоподібних грибів роду *Candida*, мікрофлора пародонтальних кишень представлена монокультурами гемолітичного стрептокока і грамнегативних бактерій. На тлі порушення вуглеводного обміну і підвищеної проникності сполучнотканинних структур, гіпоксії, зниження стійкості тканин пародонта зростає роль мікрофлори ясенної борозни. Висока концентрація глюкози в ясенній рідині і слині у хворих на цукровий діабет (від 0,44 до 6,33 мг глюкози на 100 мл слини, при нормі від 0,24 до 3,33 мг) сприяє розмноженню мікрофлори, швидкого утворення зубного каменю. Наявність надмірних зубних відкладень і нальоту може бути пояснено високою концентрацією глюкози в слині, що сприяє швидкому розмноженню бактерій і утворенню зубного каменю.

Найбільш типовими представниками мікрофлори порожнини рота у пацієнтів із цукровим діабетом є ті ж представники флори, що зумовлює карієс зубів і захворювання пародонту – *Str. mutans*, *St. aureus*, *Bacteroides forsythus*, *Peptostreptococcus micros*, *E.coli*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* та ін. При цьому ряд авторів відзначають у пацієнтів із цукровим діабетом збільшення в порожнині рота кількості патогенних мікроорганізмів [16; 17; 18; 19].

**Особливості перебігу пародонтопатій при цукровому діабеті/** На думку Д.Б. Файзуллової та інших авторів, патологія пародонта характеризується посиленою проліферацією мікроорганізмів у пародонтальній кишені. У хворого на інсулінозалежний

цукровий діабет у поєднанні з пародонтитом вага бактеріальної маси в пародонтальній кишені досягає 35-200 мг, тоді як у хворого на пародонтит без ендокринної патології цей показник не перевищує 16 мг. Коли загальна маса бактерій досягає критичного рівня, відбувається їх впровадження в тканини пародонту. Є дані про більш високої вірулентності мікрофлори патологічних зубо-ясенних кишень у хворих на цукровий діабет [20].

При цукровому діабеті спостерігаються ураження різних органів і систем; і найбільш поширеними є різного типу судинні ураження. Дійсно, провідне місце в патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет відводять ангіопатіям пародонта, при цьому, в ураженні малих судин пародонта провідна роль належить диспротеїнемії. Виражені клінічні симптоми захворювань пародонту при цукровому діабеті, особливо в період декомпенсації захворювання, фахівці пояснюють порушеннями обмінних процесів і інтоксикацією організму, зміною судинної проникності, при якому рух рідини і білків переважає в напрямку з крові в тканини. У пацієнтів із цукровим діабетом зменшується стійкість стінок капілярних судин порожнини рота, інтенсивність змін при цьому залежить від давності захворювання. Проте все ж, на думку більшості авторів, патологія пародонта при цукровому діабеті є локальним проявом діабетичної мікроангіопатії.

При цьому, морфологічно – базальний шар капілярів найчастіше потовщений, розпушений розшарується на окремі анастомозувальні смужки, по периферії його речовина без чітких меж переходить в пластівчастий матеріал, подібний плазмі крові. У просвіті більшості капілярів – сладж-феномен і гемолізовані еритроцити, в просвіті венул – тромбозитарно-фібринові обтурувальні мікротромби.

Отже, у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету виявлені виражені порушення в мікроциркуляторному руслі тромбогеморагічного пародонту, синдрому, що у вигляді призводить до місцевого порушення проникності стінки капілярів, трофіки пародонту, прогресуванню дистрофічних і запальних процесів у ньому. Порушення гемодинаміки в пародонті при цукровому діабеті – один з важливих факторів розвитку запалення.

Як уже писалося вище, у патогенезі діабетичних мікроангіопатій істотну роль відіграють імунні механізми. На імунний механізм судинних ушкоджень вказує підвищений вміст активованих Т-лімфоцитів з антигенами HLA-DR. При діабетичних ангіопатіях відзначається підвищена концентрація використання імуносупресорів імуноглобуліну G.

Дослідження патогенезу пародонтитів загалом виводить на перший план імунозапальну активацію в тканинах, яка опосередковується впливом прозапальних цитотоксинів – фактор некрозу пухлини  $\alpha$ 20, інтерлейкіну-6. Таке накопичення є предиктором активації і хронізації патологічного процесу. Системну запальну активацію, яка проявляється у вигляді гіперпродукції цитокінів, взагалі розглядають основний фактор дестабілізації перебігу запалення в тканинах пародонта. Підвищення продукції запальних медіаторів на фоні цукрового діабету в певній мірі обумовлено додатковими несприятливими ефектами наявності хвороби у пацієнта [21; 22].

**Морфологічні зміни тканин пародонта у пацієнтів із цукровим діабетом.** Гістохімічне дослідження слизової оболонки міжзубних сосочків у хворих на цукровий діабет свідчить про наявність порушення

вуглеводного і білкового обміну речовин, аналогічного порушенню обміну речовин в інших органах і тканинах організму і виявляються ускладненнями у вигляді кетоацидозу, ретинопатії і полінейропатії. Особливий інтерес представляють дані про взаємозв'язок між вмістом глюкози в крові і атрофією альвеолярного відростка, розширенням лінії періодонта.

Ураження кісткової тканини при цукровому діабеті пояснюють тим, що низький рівень інсуліну в крові пригнічує активність остеобластів, опосередковано викликає метаболічний ацидоз, в умовах котрого зростає активність остеокластів. У хворих на цукровий діабет значно раніше, ніж в осіб без патології вуглеводного обміну, розвивається остеопороз. Присутня невідповідність клінічних та рентгенологічних симптомів захворювання: при помірно вираженому гінгівіті може бути виражена резорбція кісткової тканини альвеолярного відростка, з'являються глибокі пародонтальні кишені. Встановлено, що клінічної особливістю перебігу захворювань пародонту є переважання запального компонента, а рентгенологічною – дифузний остеопороз при різного ступеня атрофії кісткової тканини.

Таким чином, відповідно до сучасних уявлень, в патогенезі запальних уражень пародонта у пацієнтів на фоні цукрового діабету провідну роль відіграють мікроциркуляторні порушення, бактеріальна інвазія із зубного нальоту, та порушення вуглеводного обміну [23; 24].

**Особливості лікування пацієнтів із цукровим діабетом.** З точки зору парадонтологів-практиків, успіх лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет безпосередньо залежить від ступеня компенсації вуглеводного обміну в період лікування. Комплексна терапія генералізованого пародонтиту у таких пацієнтів має включати санацію порожнини рота, усунення місцевих травмувальних чинників, навчання правилам гігієни порожнини рота і підбір індивідуальних засобів для неї.

В якості способів прогнозу ефективності лікування генералізованого пародонтиту у таких пацієнтів можна використовувати показник лізосомальної активності змішаної слини [25].

ентів можна використовувати показник лізосомальної активності змішаної слини [25].

**Хірургічні стоматологічні втручання при цукровому діабеті.** Стан регенерації тканин у пацієнтів із цукровим діабетом також змінюється. У пацієнтів із цукровим діабетом після видалення зубів, а також інших хірургічних стоматологічних втручань подовжуються терміни загоєння і погіршуються процеси регенерації. При обґрунтуванні показань до стоматологічним хірургічним втручань у таких пацієнтів, при виборі обсягу операції і методів знеболювання слід враховувати той факт, що наявність вогнищ хронічної інфекції у них часто обумовлює розвиток порушень гемостазу в сторону гіперкоагуляції, і вираженість вказаних порушень знаходиться в прямій залежності від тяжкості захворювання. Тому у пацієнта із цукровим діабетом доки не ліквідовано джерело хронічної інфекції, неможливо засобами медикаментозної терапії стабілізувати гіперкоагуляцію крові або усунути претромбоз [26; 27].

**Висновки.** Отже, патогенетичні механізми уражень тканини порожнини рота при цукровому діабеті є складними і багатокомпонентними, які реалізуються прямим та непрямим чином. Підвищення рівня глюкози крові негативно впливає на функціонування систем загального і місцевого імунітету в порожнині рота, ослаблюючи захисні функції та посилюючи інтенсивність перебігу запальних реакцій. Поряд із тим, збільшення вмісту вуглеводів в ротовій рідині призводить до колонізації порожнини рота патогенними мікроорганізмами, що збільшує ризик виникнення стоматологічних захворювань, а також змінює реологічні властивості ротової рідини, що несприятливо впливає на перебіг реакцій місцевого захисту, та регенерації тканини порожнини рота, впливає на стан гігієни. Також відмічено вплив зниженого рівня інсуліну крові на стан зубо-щелепного апарату, оскільки цей гормон також виконує функцію гормону росту, і його дефіцит впливає на регенерацію тканини та прискорює резорбцію кісткової тканини при запальних та запально-дистрофічних її ураженнях.

## Список літератури:

1. Джураева Ш.Ф. Ассоциированные параллели в течении основных стоматологических заболеваний и сахарного диабета / Ш.Ф. Джураева // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 5 (29). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13315>
2. Богомолов М.В. Пародонтит как неспецифическое осложнение сахарного диабета. Подходы к профилактике // РМЖ. Эндокринология. – 2011. – № 13. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_7733.html](http://www.rmj.ru/articles_7733.html)
3. Александров Е.И. Течение кариеса и заболеваний пародонта при сахарном диабете (обзор литературы) / Е.И. Александров // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – № 1, Т. 14. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/35868](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/35868)
4. Гудар'ян О.О. Обґрунтування диференційованих методів лікування генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті 2 типу / О.О. Гудар'ян: автореф. дис...д-ра мед. наук. – Полтава, 2008. – 36 с.
5. Романенко І.Г. Патогенез, клініка і лікування гландулярного та ангулярного хейлітів у хворих на цукровий діабет / І.Г. Роман // автореф. дис... д-ра мед. наук. – Полтава, 2009. – 39 с.
6. Назаренко З.Ю. Комплексна терапія мікроциркуляторних порушень у яснах хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету / З.Ю. Назаренко // автореф. дис... канд. мед. наук. – Полтава, 2008. – 23 с.
7. Рунге Р.И. Новые подходы к организации стоматологической помощи больным сахарным диабетом / Р.И. Рунге // Врач-аспирант. – 2013. – № 4. – С. 163-168.
8. Мусаева Р.С. Клинико-лабораторное обоснование выбора средств гигиены полости рта при заболеваниях пародонта у больных сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Р. С. Мусаева. – Спб., 2009. – 16 с.
9. Andersen C.P. Relationship between periodontitis and diabetes: lessons from rodent studies / C.P. Andersen, A. Flyvbjerg, K. Buschard [et al.] // Journal of Periodontology. – 2007. – Vol. 78, № 7. – P. 1264-1275.
10. Чижевский И.В. Воспалительные заболевания пародонта у детей. Часть I. Клиника, дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний пародонта / И.В. Чижевский, Л.А. Моисейцева, И.Д. Ермакова, А.А. Забышный // Здоровье ребенка. – 2008. – № 3(12). [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/5866](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/5866)
11. Османова Т.Т. Нарушения тканевых и сосудистых реакций при экспериментальном пародонтите на фоне сахарного диабета и применение настойки калгана для их коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Т.Т. Османова. – М., 2007. – 26 с.

12. Шмидт Д.В. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Д.В. Шмидт, К.В. Шмагель, Л.А. Мозговая, О.В. Беляева // *Стоматология*. – 2008. – № 4. – С. 33-38.
13. Da Cruz G.A. Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus / G.A. da Cruz, S. de Toledo, E.A. Sallum [et. al.] // *Journal of Periodontology*. – 2008. – Vol. 79, № 7. – P. 1150-1157.
14. Ефремов О.С. Особенности амбулаторного стоматологического приема больных, страдающих сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Ефремов. – М., 2007. – 26 с.
15. Улитовский С.Б. Связь воспалительных заболеваний пародонта с сахарным диабетом / С.Б. Улитовский // *Лечащий врач*. – 2012. – № 11. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/11/15435588/>
16. Савичук Н.О. Колонізаційна резистентність порожнини рота / Н.О. Савичук // *Український медичний часопис*. – 2012. – № 4. – С. 57-63.
17. Григорьян А.С. Микроорганизмы в заболеваниях пародонта: экология, патогенез, диагностика / А.С. Григорьян, С.Ю. Рахметова, Н.В. Зырянова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 56 с.
18. Ламонт Р.Дж. Микробиология и иммунология для стоматологов. / Р.Дж. Ламонт, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д.Д. Лебланк. – М.: Практическая медицина, 2010. – 504 с.
19. Belstrom D. Differences in bacterial saliva profile between periodontitis patients and a control cohort / D. Belstrom, N.E. Fiehn, S.H. Nielsen, N. Kirkby, S. Twetman, V. Klepac-Ceraj, B.J. Paster, P.J. Holmstrup // *Clin Periodontol*. – 2014. – Vol. 41(2). – P. 104-112.
20. Файзуллина Д.Б. Состояние тканей пародонта у больных сахарным диабетом: Обзор / Д.Б. Файзуллина, Г.Г. Мингазов // *Мед. вестн. Башкортостана*. – 2009. – Т. 4, № 5. – С. 69-74.
21. Карачевська К.О. Клінічні та морфофункціональні особливості ураження тканин пародонта у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, їх лікування та профілактика : автореф. дис... канд. мед. наук. / К.О. Карачевська. – Київ, 2007. – 26 с.
22. Льянова Д.К. Цитокиновый статус в развитии воспалительных заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом / Д.К. Льянова, Т.Ф. Косырева, Г.А. Дроздова // *Рос. стоматол. журн.* – 2009. – № 3. – С. 42-46.
23. Мороз Б.Т. Состояние тканей пародонта и твердых тканей зубов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Б.Т. Мороз, Н.В. Жаворонкова, Е.А. Хромова // *Институт стоматологии*. – 2013. – № 3. – С. 64-65.
24. Stanko P. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review / P. Stanko, L. Holla // *Biomedical Papers*. – 2014. – № 2. – P. 5-7.
25. Джураева Ш.Ф. Ассоциированные параллели в течении основных стоматологических заболеваний и сахарного диабета : автореферат дис... д-ра мед. наук / Ш.Ф. Джураева. – М., 2010. – 46 с.
26. Куликов П.В. Организация хирургической помощи взрослому населению в городской стоматологической поликлинике в современных условиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.В. Куликов. – СПб., 2011. – 18 с.
27. Слесарев О.В. Опыт работы Центра оказания стоматологической помощи больным сахарным диабетом / О.В. Слесарев, Л.П. Гриднева, Н.И. Султанова В.П. Кириллова. – Самара, 2009. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.zdravsamara.ru/content/view/151/116>.

**Мочалов Ю.А., Пушкарёв А.О.**

Ужгородский национальный университет

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

### Аннотация

Сахарный диабет – одно из самых распространенных заболеваний в мире, представляющее собой медицинскую и социальную проблему. Течение заболеваний пародонта у пациентов, страдающих сахарным диабетом, длительное и неблагоприятное. Патогенетические механизмы поражения тканей пародонта при сахарном диабете сложны и многокомпонентны, для них характерны прямые и непрямые эффекты. Влияние оказывают: уровень глюкозы в крови, измененная реактивность организма, сниженная иммунная защита, отсутствуют отдельные функции инсулина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, стоматологический статус, пародонт, патогенез

**Mochalov Yu.O., Puskaryov A.O.**

Uzhgorod National University

## CONTEMPORARY OPINIONS ON PERIODONTAL LESIONS FOLLOWED BY DIABETES MELLITUS

### Summary

Diabetes mellitus is one of most spreaded diseases in the world. Diabetes mellitus is a medical and social problem. Patients with diabetes mellitus usually have aggressive and long-lasting clinical forms of parodontal diseases. Pathogenetic mechanisms of oral diseases followed by diabetes mellitus are complex and have a lot of components. Parodontium influenced by high blood glucose level, changed general reactivity of organism, depressed immune protection, lack of insuline's special functions.

**Keywords:** diabetes mellitus, dental status, parodontium, pathogenesis.