

УДК 616.31

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Настуева А.М., Хараева З.Ф., Мустафаев М.Ш.

*ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик,
e-mail: 7070003@mail.ru*

Исследование проводилось с целью определения прогностической значимости уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области различной степени распространенности. Уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с одонтогенными флегмонами и остеомиелитом определяли методом иммуноферментного анализа. Выявлено достоверное повышение провоспалительных цитокинов в остром периоде заболевания. По окончании стационарного лечения уровень содержания данных медиаторов не соответствуют норме ни в одной группе больных, так же, как и концентрация интерлейкина-10. Дисбаланс иммуноцитокинового профиля является фактором риска затяжного течения одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний. Полученные данные указывают на целесообразность коррекции цитокинового статуса пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: одонтогенные флегмоны, остеомиелит, цитокины

CYTOKINES IN INFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLOFACIAL AREA VARYING DEGREES OF PREVALENCE

Nastueva A.M., Kharaeva Z.F., Mustafaev M.S.

*VPO «Kabardino-Balkarian University H.M. Berbekov», Nalchik,
e-mail: 7070003@mail.ru*

The study was conducted to determine the prognostic significance levels of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in inflammatory diseases of maxillofacial area varying degrees of prevalence. A significant increase in proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor α) in the acute period of the disease was determined. At the end of hospital treatment, the levels of these mediators are abnormal in one group of patients, as well as the concentration of interleukin-10. Local cytokine therapy in combination with traditional methods of treatment of patients with odontogenic inflammatory diseases of varying severity will reduce the length of hospitalization and contribute to the rapid rehabilitation of patients.

Keywords: odontogenic phlegmons, osteomyelitis, cytokines

Достижения современной медицины в области диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области позволили более детально изучить вопросы этиологии и патогенеза воспаления, разработать новые методы хирургического ведения больных [1]. Несмотря на это, высокий процент осложнений в некоторых случаях приводит к летальному исходу [2, 3, 4]. Комплексный подход в лечении данной патологии требует мониторинга метаболических нарушений, выявления их прогностической значимости и последующей коррекции.

Цель исследования: определение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови больных с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Концентрации интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и ИЛ-10 изучены в сыворотке крови у пациентов с одонтогенными флегмонами и остеомиелитом в возрасте от 18 до

48 лет. Обследовано 122 пациента с одонтогенными околочелюстными флегмонами, из них мужчин – 74, женщин – 44. В зависимости от распространенности воспалительного процесса пациенты были разделены на 3 группы: в первую вошли 32 больных с одонтогенной флегмоной, затрагивающей одно клетчаточное пространство (поднижнечелюстная, подподбородочная, околоушно-челюстная область), во вторую группу вошли 45 пациентов с локализацией флегмон в двух клетчаточных пространствах (поднижнечелюстное и щечное; поднижнечелюстное-подподбородочное; поднижнечелюстное и крыловидно-челюстное пространства), в третью – 45 больных с воспалительным процессом в трех и более клетчаточных пространствах (дно полости рта; поднижнечелюстная, крыловидно-челюстная и околоушно-жевательные области).

Также обследовано 64 пациента с острым очаговым одонтогенным остеомиелитом верхней (поражение тела челюсти в пределах 3–4 зубов) и нижней (поражение тела челюсти в пределах 3–4 зубов и/или угла) челюстей. Из них 45 мужчин и 19 женщин. Пациентам экстренно проводилось хирургическое вмешательство, состоящее в удалении причинного зуба, ревизии клетчаточных пространств (или проведении двусторонних разрезов в полости рта); антибактериальная терапия, включающая назначение антибиотиков, тропных к костной ткани (линкомицин, те-

трациклин, фузидин) и широкого спектра действия (цефалоспорины). Уменьшение общей интоксикации, улучшение реологических свойств крови достигались посредством применения антикоагулянтов прямого действия (гепарин), парентерального введения реополиглюкина, глюкозы, солевых растворов. Проводилась десенсибилизирующая и физиотерапия. Контрольную группу составили 35 здоровых доноров в возрасте от 20 до 40 лет.

Материалом для исследования концентрации цитокинов служила сыворотка крови. Венозную кровь забирали на 1, 2, 5, 7, 10, 14 сутки пребывания в стационаре. Стабилизированную кровь центрифугировали 10 минут и собирали супернатант. Уровень цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) и «Biosursh» (Бельгия). Результаты исследований подвергались статистической обработке с помощью программы Statistika 7.0. Существенность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень ИЛ-1 β в первые сутки поступления в стационар значительно превосходит показатель доноров в группах пациентов с одонтогенными флегмонами; степень повышения уровня цитокина соответствует степени тяжести воспалительного процесса (табл. 1). Нормализации показателя к моменту выписки пациентов (10-е сутки у больных с флегмонами одного и двух клетчаточных пространств; 14-е сутки у больных с флегмонами трех клетчаточных пространств) не происходило. Кроме того, у больных с распространенным гнойным процессом уровень ИЛ-1 β на 14-е сутки пребывания в стационаре превышал нор-

мальный более чем в два раза и составил $450,0 \pm 50,0^1$ пг\мл.

У больных с диагнозом острого очагового остеомиелита в первые сутки госпитализации концентрация ИЛ-1 β также превышала показатель доноров на $295,0 \pm 50,0^1$ пг\мл. Следует отметить, что в отличие от гнойно-воспалительного процесса, не затрагивающего костной структуры челюстей при остеомиелите наблюдается рост уровня медиатора на фоне проводимой терапии. Это можно объяснить спецификой патогенеза заболевания, т.е. переходом процесса в подострую стадию с продолжающейся резорбцией костной ткани. Низкий уровень цитокина по отношению к таковому у пациентов с флегмоной одного клетчаточного пространства свидетельствует об изначальной иммуносупрессии, на основании которой развивается остеомиелитический очаг.

Исследование содержания ИЛ-6 и ФНО α у пациентов с флегмонами различной степени тяжести выявило достоверное повышение уровня медиаторов в острый период заболевания ($p < 0,01$) (табл. 2, 3). На фоне проводимой терапии отчетливо прослеживается тенденция к снижению значений показателей, но к моменту выписки из стационара нормальных величин достигает лишь уровень ИЛ-6 у пациентов с флегмоной одного клетчаточного пространства.

У больных с остеомиелитом челюстей уровень ИЛ-6 составил $25,0 \pm 4,0^2$ пг\мл в первые сутки поступления и далее существенно не изменялся. Концентрация ФНО α составила $20,0 \pm 4,0^2$ пг\мл с тенденцией к незначительному росту.

Таблица 1

Уровень интерлейкина-1 β в сыворотке крови больных с одонтогенными флегмонами и остеомиелитом в динамике заболевания, (пг\мл)

Группа	Срок наблюдения					
	1	2	5	7	10	14
Пациенты с флегмонами одного клетчаточного пространства	$945,0 \pm 50,0^1$	$835,0^1 \pm 80,0$	$703,0 \pm 95,0^1$	$342,5 \pm 60,0^{1,3}$	$120,5 \pm 30,0^{1,4}$	–
Пациенты с флегмонами двух клетчаточных пространств	$1035,5 \pm 30,0^1$	$903,0^1 \pm 60,0$	$729,0 \pm 50,0^{1,4}$	$465,5 \pm 30,0^{1,4}$	$172,0 \pm 40,0^{1,4}$	–
Пациенты с флегмонами трех клетчаточных пространств	$1141,0 \pm 60,0^1$	$975,0 \pm 70,0^{1,4}$	$715,0 \pm 65,0^{1,4}$	$601,0 \pm 30,0^{1,4}$	$314,0 \pm 45,0^{1,4}$	$186,0 \pm 30,0^{1,4}$
Пациенты с одонтогенным остеомиелитом	$350,0 \pm 50,0^1$	$320,5^1 \pm 80,0$	$360,5 \pm 95,0^1$	$430,5 \pm 60,0^{1,3}$	$415,0 \pm 30,0^{1,4}$	$450,0 \pm 50,0^1$
Доноры	$55,0 \pm 15,0^1$	–	–	–	–	–

Примечания. ¹ – $p < 0,01$; ² – $p < 0,05$ – относительно показателей доноров, ³ – $p < 0,01$; ⁴ – $p < 0,05$ – относительно показателей предыдущего периода измерения (сутки).

Таблица 2

Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови больных с одонтогенными флегмонами и остеомиелитом в динамике заболевания, (пг\мл)

Группа	Срок наблюдения					
	1	2	5	7	10	14
Пациенты с флегмонами одного клетчаточного пространства	64,0 ± 10,0 ¹	51,5 ± 6,0 ^{1,4}	32,5 ± 5,0 ^{2,4}	28,5 ± 0,5 ^{2,4}	21,0 ± 3,0 ⁴	–
Пациенты с флегмонами двух клетчаточных пространств	64,5 ± 3,0 ¹	57,0 ± 3,0 ¹	43,0 ± 4,0 ^{1,4}	27,0 ± 2,0 ^{2,3}	20,0 ± 1,0 ²	–
Пациенты с флегмонами трех клетчаточных пространств	74,0 ± 6,0 ¹	67,5 ± 4,0 ¹	51,5 ± 5,0 ^{1,4}	41,0 ± 3,0 ¹	30,0 ± 4,0 ^{2,4}	21,5 ± 3,0 ²
Пациенты с одонтогенным остеомиелитом	25,0 ± 4,0 ²	22,0 ± 3,0 ²	25,0 ± 4,0 ²	25,0 ± 3,0 ²	25,0 ± 4,0 ²	25,0 ± 3,0 ²
Доноры	15,0 ± 1,5	–	–	–	–	–

Примечания. ¹ – p < 0,01; ² – p < 0,05 – относительно показателей доноров, ³ – p < 0,01; ⁴ – p < 0,05 – относительно показателей предыдущего периода измерения (сутки).

Таблица 3

Уровень фактора некроза опухоли α в сыворотке крови больных с одонтогенными флегмонами и остеомиелитом в динамике заболевания, (пг\мл)

Группа	Срок наблюдения					
	1	2	5	7	10	14
Пациенты с флегмонами одного клетчаточного пространства	65,5 ± 4,0 ¹	54,0 ± 6,0 ¹	43,0 ± 5,0 ¹	31,5 ± 0,5 ^{1,4}	23,5 ± 2,0 ⁴	–
Пациенты с флегмонами двух клетчаточных пространств	71,0 ± 3,0 ¹	52,0 ± 3,0 ^{1,4}	43,5 ± 4,0 ¹	32,0 ± 2,0 ^{2,3}	24,0 ± 1,0 ²	–
Пациенты с флегмонами трех клетчаточных пространств	78,0 ± 3,0 ¹	67,0 ± 0,5 ^{1,4}	43,0 ± 5,0 ^{1,4}	38,5 ± 3,0 ^{1,4}	30,0 ± 4,0 ^{1,4}	24,5 ± 3,0 ¹
Пациенты с одонтогенным остеомиелитом	20,0 ± 4,0 ²	20,0 ± 3,0 ²	24,0 ± 4,0 ^{2,4}	25,0 ± 3,0 ²	25,0 ± 4,0 ²	25,0 ± 3,0 ²
Доноры	18,0 ± 2,0	–	–	–	–	–

Примечания. ¹ – p < 0,01; ² – p < 0,05 – относительно показателей доноров, ³ – p < 0,01; ⁴ – p < 0,05 – относительно показателей предыдущего периода измерения (сутки).

Таблица 4

Уровень интерлейкина -10 в сыворотке крови больных с одонтогенными флегмонами и остеомиелитом в динамике заболевания, (пг\мл)

Группа	Срок наблюдения					
	1	2	5	7	10	14
Пациенты с флегмонами одного клетчаточного пространства	16,0 ± 10,0 ¹	16,5 ± 6,0 ^{1,4}	16,5 ± 5,0 ²	21,0 ± 0,5 ^{2,4}	24,0 ± 3,0 ⁴	–
Пациенты с флегмонами двух клетчаточных пространств	14,0 ± 3,0 ¹	15,5 ± 3,0 ¹	17,0 ± 4,0 ¹	19,5 ± 2,0 ^{2,3}	18,5 ± 1,0 ²	–
Пациенты с флегмонами трех клетчаточных пространств	13,0 ± 6,0 ¹	14,0 ± 4,0 ¹	14,5 ± 5,0 ^{1,4}	15,5 ± 3,0 ¹	18,0 ± 4,0 ^{2,4}	19,0 ± 3,0 ²
Пациенты с одонтогенным остеомиелитом	12,0 ± 4,0 ²	12,0 ± 3,0 ²	15,0 ± 4,0 ²	15,0 ± 3,0 ²	15,0 ± 4,0 ²	15,0 ± 3,0 ²
Доноры	27,0 ± 1,5	–	–	–	–	–

Известно, что ИЛ-10 обладает выраженным противовоспалительным действием [5, 6]. Поэтому особый интерес представляло изучение динамики содержания ИЛ-10 на фоне повышенной концентрации провоспалительных цитокинов. Выявлено, что во всех группах больных показатели содержания ИЛ-10 снижены относительно показателя доноров ($p < 0,5$) (табл. 4). Положительная динамика роста значений медиатора также наблюдается во всех группах исследуемых, однако, наименее выражена у пациентов с одонтогенным остеомиелитом. Нормального уровня к моменту окончания госпитализации не достигают значения показателя ни в одной из исследуемых групп.

Заключение

Исследование уровня провоспалительных цитокинов крови у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области выявило их достоверное повышение в остром периоде заболевания. По окончании стационарного лечения значения содержания данных медиаторов не соответствуют норме ни в одной группе больных, так же, как и концентрация противовоспалительного интерлейкина-10. Полученные данные указывают на целесообразность коррекции цитокинового статуса пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛЮ.

Список литературы

1. Агапов В.С., Шулаков В.В., Фомченков Н.А., Румянцев Д.А. Комплексное лечение хронического травматического остеомиелита нижней челюсти с использованием медицинского озона // Актуальные проблемы современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2001. – № 1. – С. 4–7.
2. Бернадский Ю.И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. – М., 2000. – 404 с.
3. Дурново Е.А., Высельцева Ю.В., Мишина Н.В., Хомутинникова Н.Е., Оленева Ю.В., Каткова Ю.О., Ашкинази В.И. Клинико-иммунологические особенности ослож-

ненного течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области // Стоматология. – 2010. – № 2. – С. 29–31.

4. Мейл Д., Бростофф Дж. Иммунология. – М., 2007. – С. 237–238.

5. Мустафаев М.Ш., Хараева З.Ф., Кудяев Ш.С. Препарат «Immugen» в регуляции свободно-радикального статуса больных с одонтогенными флегмонами // Актуальные проблемы современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2002. – № 2. – С. 23–27.

6. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Шевела Е.А. Цитокиноопосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 23–28.

References

1. Agapov V.S., Shulakov V.V., Fomchenkov N.A., Rumjancev D.A. Kompleksnoe lechenie hronicheskogo travmaticheskogo osteomielita nizhnjej cheljusti s ispolzovaniem medicinskogo ozona // Aktualnye problemy sovremennoj stomatologii i cheljustno-licevoj hirurgii. 2001. no. 1. pp. 4–7.

2. Bernadskij Ju.I. Osnovy cheljustno-licevoj hirurgii i hirurgicheskoj stomatologii. M., 2000. 404 p.

3. Durnovo E.A., Vyselceva Ju.V., Mishina N.V., Homutinnikova N.E., Oleneva Ju.V., Katkova Ju.O., Ashkinazi V.I. Kliniko-immunologicheskie osobennosti oslozhnennogo techenija odontogennyh flegmon cheljustno-licevoj oblasti // Stomatologija. 2010. no. 2. pp. 29–31.

4. Mejl D., Brostoff Dzh. Immunologija. M., 2007. pp. 237–238.

5. Mustafaev M.Sh., Haraeva Z.F., Kudaev Sh.S. Preparat «Immugen» v reguljácii svobodno-radikalnogo statusa bolnyh s odontogennymi flegmonami // Aktualnye problemy sovremennoj stomatologii i cheljustno-licevoj hirurgii. 2002. no. 2. pp. 23–27.

6. Ostanin A.A., Leplina O.Ju., Tihonova M.A., Shevela E.A. Citokinoposredovannye mehanizmy razvitiya sistemoj immunosupressii u bolnyh s gnojno-hirurgicheskoj patologiej // Citokiny i vospalenie. 2002. no. 1. pp. 23–28.

Рецензенты:

Борукаева И.Х., д.м.н., профессор кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГОУ ВПО «КБГУ им. Х.М. Бербекова», г. Нальчик;

Иванова М.Р., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, ФГОУ ВПО «КБГУ им. Х.М. Бербекова», г. Нальчик.