

УДК 616.716.8-002-053-2-085

П.І. Ткаченко, Л.Е. Весніна, В.О. Доброскок, М.В. Микитюк

РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ГОСТРОМУ ГНІЙНОМУ ЛІМФАДЕНІТІ ТА ГОСТРОМУ ОДОНТОГЕННОМУ ОСТЕОМІЄЛІТІ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ДІТЕЙ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

Цитокини - це група поліпептидних молекул із масою від 5 до 50 кДа, які відіграють особливу роль у формуванні та регуляції захисних реакцій організму. До медіаторів запалення належать інтерферони, інтерлейкіни, хемокини, фактори некрозу пухлин і фактори росту. Вони певною мірою здійснюють зв'язок між імунною, нервовою, ендокринною, кровотворною та іншими системами, зумовлюючи їх залучення до організації та регуляції захисних реакцій [1,2,3].

Залежно від їх впливу на перебіг запалення цитокини розділяють на дві групи: прозапальні (IL-1, IL-6, IL-8, ФНП-а, ІФН-γ) і протизапальні (IL-4, IL-10, TGF-β). Активація експресії цитокинів розпочинається у відповідь на проникнення в організм патогенів або появу ушкоджених тканин. Одними з найбільш вагомих індукторів синтезу цитокинів служать мураміддипептиди, компоненти клітинних стінок бактерій: ліпополісахарид, пептидоглікани, і продуцентами прозапальних цитокинів в основному слугують моноцити, макрофаги і Т-клітини [4,5,6].

Імунорегуляторний медіатор IL-1, що виділяється при запальній реакції інфекційного походження та ушкодженні тканинних структур, відіграє важливу роль у активації Т-лейкоцитів при їх безпосередній взаємодії з антигеном. Відомі 2 його типи, зокрема роль мембранної форми IL-1α полягає в передачі активуючих сигналів від макрофага до Т-лімфоцитів та інших клітин при міжклітинному контакті. IL-1β на відміну від IL-1α активно секретується клітинами, діючи як системно, так і локально [7,8,9].

Свою чергою IL-4 інгібує активацію макрофагів і блокує ефекти, які супроводжують продукцію IL-1, окису азоту і простагландинів, відіграє важливу роль у протизапальних реакціях, маючи імуносупресивну спрямованість дії [10].

Одним же з основних прозапальних цитокинів є IL-6 - головний індуктор кінцевого етапу диференціювання В-лімфоцитів і макрофагів, потужний стимулятор продукції білків гострої фази запалення клітинами печінки [11].

Найважливішим складовим компонентом хемотаксичних реакцій, спрямованих на активацію нейтрофілів на ранніх етапах розвитку запального процесу, представлено також IL-8, який безпосередньо стимулює вихід нейтрофілів із посткапіля-

рних венул та збільшує продукування ними активних форм кисню [12].

Реакція ж гострої фази запалення характеризується змінами концентрації в плазмі крові перш за все деяких секреторних білків, що виробляються гепатоцитами при дії на печінку цитокинів і деяких гормонів. При цьому основними індукторами синтезу білків гострої фази вважають IL-1, IL-6, IL-11, гамма-інтерферон, ФНП-α. Ці білки, кількість яких досить велика, поділяються на дві групи: позитивні (концентрація їх у плазмі крові в процесі розвитку гострофазної реакції збільшується в сотні і тисячі разів) та негативні (їх концентрація в плазмі крові в процесі розвитку гострофазової реакції не змінюється або навіть зменшується). Порушення їх співвідношення може суттєво впливати на клінічні прояви запального процесу [13].

Метою дослідження стало вивчення рівня прозапальних та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові дітей при гострому гнійному лімфаденіті та гострому одонтогенному остеомієліті нижньої щелепи для визначення їхньої ролі в перебігу цих нозологічних форм.

Матеріали та методи дослідження

Ми обстежили 10 хворих із гострим гнійним лімфаденітом, 8 – із гострим одонтогенним остеомієлітом нижньої щелепи і 10 практично здорових дітей віком від 6 до 15 років.

У всіх хворих, окрім загальноклінічного обстеження, додатково проводили забір периферичної венозної крові натщесерце при госпіталізації і на день виписки зі стаціонару. Отриманий біологічний субстрат розміщували в пробірки і зберігали при температурі - 20°C у рефрижераторі до часу дослідження.

Рівень як прозапальних (IL-1β, IL-6, IL-8), так і протизапальних (IL-4, IL-10) цитокинів визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою реактивів тест-системи «Цитокин» (Санкт – Петербург, Росія) відповідно до вказівок інструкції.

Базове лікування проводили за методикою, запропонованою П.І. Ткаченком [14] із виключенням із його складу тималіну. Батьки та родичі хворих дали письмову згоду на участь їхніх дітей у дослідженні, що проводилось нами.

Статистичний аналіз проведено з використан-

ням пакета програм "Microsoft Excel 2003" та "SPSS for Windows. Release 13.0". Ураховуючи подальший розподіл отриманих даних, при порівнянні груп дослідження використовували критерій Ст'юдента для вибірок, а різницю рахували з помилкою при $p < 0,05$ [15].

Результати дослідження та їх обговорення

При госпіталізації в стаціонар у хворих із гост-

рим гнійним лімфаденітом установлено підвищення в сироватці крові, в порівнянні зі здоровими, рівня прозапальних інтерлейкінів. Так, концентрація IL-1 β , IL-6, IL-8 була вищою в 2,0; 1,6; 1,8 рази, відповідно. Рівень протизапального IL-4 також зростав у 1,4 рази, при зниженні IL-10 в 1,6 рази (таблиця).

Таблиця
Рівень прозапальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові (M \pm σ)

Показник (пг/мл)	Контрольна група (n=10)	Хворі			
		лімфаденіт на час госпіталізації (n=10)	лімфаденіт на час одужання (n=10)	остеомієліт на час госпіталізації (n=8)	остеомієліт на час одужання (n=8)
1	2	3	4	5	6
IL-1 β	5,78 \pm 0,15	11,31 \pm 0,10 $p_1 < 0,05$	8,19 \pm 0,14 $p_2 < 0,05$ $p_3 0,05$	15,31 \pm 0,18 $p_1 < 0,05$	10,39 \pm 0,22 $p_2 < 0,05$ $p_3 0,05$
IL-4	2,71 \pm 0,15	3,77 \pm 0,09 $p_1 < 0,05$	3,17 \pm 0,13 $p_2 < 0,05$ $p_3 0,05$	7,84 \pm 0,16 $p_1 < 0,05$	4,85 \pm 0,12 $p_2 < 0,05$ $p_3 0,05$
IL-6	5,15 \pm 0,16	8,35 \pm 0,14 $p_1 < 0,05$	6,79 \pm 0,10 $p_2 < 0,05$ $p_3 0,05$	12,35 \pm 0,14 $p_1 < 0,05$	8,36 \pm 0,31 $p_2 < 0,05$ $p_3 0,05$
IL-8	1,62 \pm 0,10	2,82 \pm 0,12 $p_1 < 0,05$	2,34 \pm 0,11 $p_2 < 0,05$ $p_3 0,05$	4,24 \pm 0,20 $p_1 < 0,05$	2,91 \pm 0,16 $p_2 < 0,05$ $p_3 0,05$
IL-10	1,91 \pm 0,12	1,20 \pm 0,01 $p_1 < 0,05$	1,42 \pm 0,01 $p_2 < 0,05$ $p_3 0,05$	1,02 \pm 0,02 $p_1 < 0,05$	1,31 \pm 0,03 $p_2 < 0,05$ $p_3 0,05$

Примітки: p_1 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації;
 p_2 – вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час одужання;
 p_3 – вірогідність різниці між показниками у хворих на час госпіталізації та на час одужання.

На час клінічного одужання вміст IL-1 β , IL-6, IL-8 знижувався і різнився від показників здорових дітей уже в 1,4; 1,3; 1,4 рази, відповідно, як і протизапальний IL-4 – у 1,2 рази. Протизапальний IL-10 підвищувався в 1,3 рази.

Порівняльний аналіз показників на час госпіталізації і виписки дозволив установити позитивну динаміку їхніх змін. Зокрема рівні всіх інтерлейкінів стали кращими: IL-1 β - у 1,4; IL-6 - у 1,2; IL-8 - у 1,2; IL-4 - у 1,2 і IL-10 - у 1,2 рази, відповідно. Однак слід зауважити, що жоден із них не досягав показників контрольної групи дітей.

На момент госпіталізації хворих із гострим одонтогенним остеомієлітом нижньої щелепи концентрація прозапальних IL-1 β , IL-6, IL-8 була підвищена в 2,6; 2,4; 2,6 рази, відповідно, як і рівня протизапального IL-4, який збільшувався в 2,9 рази. Зате показник іншого інтерлейкіну цієї спрямованості зменшувався в 1,9 рази.

Лікування дітей цієї групи за стандартною методикою корегувало певною мірою рівні всіх інтерлейкінів: IL-1 β - у 1,8; IL-6 - у 1,6; IL-8 - у 1,8; IL-4 - у 1,8 і IL-10 – у 1,5 рази, відповідно.

При зіставленні рівнів інтерлейкінів у динаміці лікування встановлено, що на час одужання простежувалося зниження відносно дня госпіталізації всіх прозапальних складових: IL-1 β , IL-6, IL-8.

Концентрація IL-4 знизилася в 1,6, а IL-10 підвищилася в 1,3 рази, відповідно, але жоден із показників не вдалося нормалізувати на цей період спостереження.

Висновки

У дітей із гострим гнійним лімфаденітом і гострим одонтогенним остеомієлітом нижньої щелепи, незважаючи на послаблення проявів запального процесу, на тлі застосування стандартного протокольного лікування відбувалося покращення показників цитокінового профілю в сироватці крові. Однак жоден із прозапальних і протизапальних інтерлейкінів, що вивчалися (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), не досягав вмісту їх у крові дітей контрольної групи, що зумовлює необхідність вирішення питання стосовно проведення корекції цих показників на рівні організму.

Література

1. Курлович Н.А. Уровень цитокинов плазмы крови при стафилококковой инфекции / Н.А. Курлович, В.Р.Тимочко, Э.А. Кашуба [и др.] // Медицинская иммунология. - 2006. - № 2-3. - С. 276.
2. Авдеева Ж.И. Иммуноадьювантный эффект цитокинов / Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А., Акользина С.Е. [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2009. - № 3. - С. 19-22.

3. Казмірчук В. Роль цитокинів у виявленні функціональних порушень імунітету / Казмірчук В., Мальцев Д. // Ліки України. — 2004. — № 2. — С. 15-18.
4. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т.2, № 3. — С. 20-35.
5. Ахмедов Г.Д. Показатели провоспалительных цитокинов у пациентов, подготовленных к хирургическим вмешательствам в полости рта / Г.Д. Ахмедов // Стоматология. - 2011. - Т. 2, № 51. — С.43-45.
6. Костюченко А. Л. Иммунный ответ организма на хирургическую инфекцию / А. Л. Костюченко // Хирургические инфекции: руководство ; под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. — СПб.: Питер, 2003. — С. 114-130.
7. Мустафаев М.Ш. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови и ране больных с одонтогенными флегмонами /М.Ш. Мустафаев, З.Ф. Хараева, Б.А. Рехвиашвили [и др.] // Стоматология. - 2007. - № 5. — С. 40-43.
8. Ефремов А. В. Особенности баланса цитокинов и секреторного Ig A в ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта у больных лимфомами / А. В. Ефремов, Т. Г. Петрова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2008. - № 4. — С. 11-12.
9. Игнатов М.Ю. Цитокины и аутоантитела к ним при одонтогенных абсцессах челюстно-лицевой области / М.Ю. Игнатов, Н.Н. Цибилов [и др.] // Кубанский научный медицинский анализ. — 2010. - № 1. — С. 39-41.
10. Карзакова Л.М. Цитокиновый анализ при гнойно-воспалительных заболеваниях лица и шеи /Л.М. Карзакова, И.А. Сидоров, В.А. Романов // Вопросы клинической медицины: материалы научно-практической конференции.- Вып. №2; под общ. anal. В.В.Тенюкова. — Чебоксары, 2012. — С. 42-44.
11. Стоматологический статус и показатели цитокинового спектра в секрете полости рта у детей с бронхиальной астмой / [А.З. Исамулаева, Т.Ф. Данилина, О.А. Башкина, Д.Ф. Сергиенко] // Астраханский медицинский журнал. — 2010. - №4. — С.33-37.
12. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, №1. — С.9-16.
13. Лунев М.А. Состояние цитокинового статуса при одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области, коррекция нарушений / М.А. Лунев, А.И. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2012. — Т.11, № 4. — С.1001-1006.
14. Ткаченко П.І. Патогенетичні особливості запальних процесів щелепно-лицевої ділянки у дітей та диференційовані підходи до їх лікування : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.22 / Павло Іванович Ткаченко. — Полтава, 1998. — 416 с.
15. Зюзін В.О. Статистичні методи в охороні здоров'я /В.О. Зюзін. — Полтава: УМСА, 1995. —112 с.

**Стаття надійшла
11.02.2013 р.**

Резюме

Представлено результати визначення прозапальних і протизапальних цитокинів у сироватці крові 10 дітей із гострим гнійним лімфаденітом, 8 – з гострим одонтогенним остеомиєлітом нижньої щелепи і 10 практично здорових дітей, які склали контрольну групу. За розвитку зазначених запальних процесів уміст прозапальних інтерлейкінів значно підвищується, як і протизапальний ІL-4, за зниження ІL-10. Вираженість їх змін значно вища при остеомиєліті, що може мати певне діагностичне і прогностичне значення в клініці щелепно-лицевої хірургії та у визначенні обсягу лікувальних заходів.

Ключові слова: діти, лімфаденіт, остеомиєліт, сироватка крові, інтерлейкіни.

Резюме

Представлены результаты определения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови 10 детей с острым гнойным лимфаденитом, 8 - с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти и 10 практически здоровых детей, которые составили контрольную группу. При развитии указанных воспалительных процессов содержание провоспалительных интерлейкинов значительно повышается, как и противовоспалительного ІL-4, при снижении ІL-10. Выраженность их изменений значительно выше при остеомиелите, что может иметь определенное диагностическое и прогностическое значение в клинике челюстно-лицевой хирургии и в определении объема лечебных мероприятий.

Ключевые слова: дети, лимфаденит, остеомиелит, сыворотка крови, интерлейкины.

Summary

In the paper it has been analyzed the data on the results of certain pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the serum of 10 children with acute purulent lymphadenitis, in 8 children with acute odontogenic osteomyelitis of the mandible and in 10 healthy children of a control group. The content of pro-inflammatory interleukins significantly increased, as an anti-inflammatory ІL-4, and ІL-10 decreased in development of mentioned inflammatory processes. Changes in the severity of their significantly are higher in osteomyelitis, which may have certain diagnostic and clinical value in maxillofacial surgery and in determining the amount of curative measures.

Key words: children, lymphadenitis, osteomyelitis, blood serum, interleukins.