

УДК 616.716.8.-018.46-002-06-078.73
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.36524

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ВЯЛОТЕКУЩИМ ОСТРЫМ ОДОНТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТЕЙ

© Н. Г. Баранник, С. Д. Варжапетян

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (тест-система ООО «Цитокин») определена концентрация цитокинов (ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-4) в сыворотке крови 21 пациента с острым одонтогенным остеомиелитом челюстей и 21 здоровых лиц. Выявлено достоверное увеличение в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов: ИЛ-6 ($22,224 \pm 8,244$), ИЛ-1 β ($1,823 \pm 0,300$), ФНО α ($2,752 \pm 0,624$), и незначительное повышение синтеза противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 ($0,462 \pm 0,064$)

Ключевые слова: иммунологический статус, острый одонтогенный остеомиелит челюстей, интерлейкины

The content of IL-1 β in the serum level was $1,823 \pm 0,300$ ($p < 0.001$), which is approximately 14.7 times the value of this indicator in healthy individuals – control group ($0,124 \pm 0,026$). The concentration of TNF α in the blood of healthy individuals was $0,196 \pm 0,023$, while in patients with acute odontogenic osteomyelitis occurs without acute clinical symptoms, observed an increase in the corresponding rate to $2,752 \pm 0,624$ ($p < 0.001$), almost 14 times. In the study group, it was also a sevenfold increase in the synthesis of IL-6 ($22,224 \pm 8,244$; $p < 0.001$) compared with the control group ($3,158 \pm 0,214$).

The content of anti-inflammatory factors, immunological protection of organism (IL-4) in patients with odontogenic osteomyelitis at admission was $0,462 \pm 0,064$, which was a statistically significant increase ($p > 0,05$) compared with those in the control group – $0,416 \pm 0,058$

Keywords: immunological status, acute odontogenic osteomyelitis of the jaws, interleukins

1. Введение

По оценкам ряда отечественных и зарубежных авторов среди пациентов отделений челюстно-лицевой хирургии удельный вес больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями превышает 60 % и имеет тенденцию к росту [1]. Одним из наиболее серьезных по своим последствиям гнойно – воспалительных заболеваний является остеомиелит челюстей (Маланчук В. А., 2014), в патогенезе которого важную роль играет дисбаланс в системе цитокинов: уровень провоспалительных цитокинов прямо зависит от степени и стадии развития остеомиелита [2].

В последние годы отмечается изменение характера клинического течения воспалительных процессов челюстно-лицевой области, характеризующееся вялым и затяжным течением со склонностью к хронизации и развитию осложнений [3–5]. При остеомиелите челюстией патология редко диагностируется в острой и подострой стадиях [6]. Проведенный нами ретроспективный анализ историй болезней показал, что у 78 % больных, госпитализированных в стационар, острый одонтогенный остеомиелит протекает без выраженной симптоматики, а частота диагностических ошибок при первичном обследовании данного контингента больных превышает 48 % [7].

Такие пациенты, как правило, поступают в стационар в подостром периоде болезни, после неэффективного амбулаторного лечения. По данным литературы погрешности в лечении заболеваний челюстно-лицевой области достигают 40–75 % [8]. Нарушение иммунной регуляции защитных механизмов организма, вследствие неадекватного приема антибактериальных препаратов, рассматривается как

одна из причин хронизации воспалительных заболеваний челюстей [9, 10].

В свете сказанного особую важность обретает изучение иммунного состояния пациентов с вялотекущим острым одонтогенным остеомиелитом челюстей как одного из объективных показателей заболевания.

2. Обзор зарубежной литературы

Особое место в гнойной хирургии отводится надлежащей дифференциальной диагностике различных форм остеомиелита челюстей, так как окончательного диагноз определяет выбор правильного комплексного лечения [12]. В условиях амбулаторно-поликлинического и стационарного звена, любое острое хирургическое заболевание должно распознаваться незамедлительно [13]. Однако это не подтверждается практической деятельностью лечебно-диагностических учреждений. Многие исследователи [14] отмечают недостаточную информативность «традиционных способов» диагностики остеомиелита в ранней стадии его развития. Особая сложность возникает при диагностике гипохергического (вялотекущего) одонтогенного остеомиелита из-за не выраженности клинических симптомов. Вследствие этого, врачами всех уровней и специальностей как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах, допускается большой процент диагностических ошибок.

3. Цель исследования

Определить состояние цитокиновый статус больных с гипохергическим типом течения острого одонтогенного остеомиелита челюстей.

4. Материал и методы исследования

В биохимическом исследовании приняли участие 42 человека: 21 пациента с острым одонтогенным остеомиелитом челюстей (основная группа): у 3 (14,3 %) больных воспалительный процесс локализовался на верхней челюсти, у 18 (85,7 %) – на нижней, и 21 человек – здоровые лица (группа сравнения).

Выбор пациентов осуществляли методом простого случайного отбора (простая случайная выборка – Simple Random Sampling – SRS).

Критерием включения в основную группу был гипоэргический тип течения острого одонтогенного остеомиелита одной из челюстей. Клинический диагноз ставили на основании данных анамнеза, клинических (опрос, осмотр, пальпация, перкуссия, анализ крови и мочи) и параклинических (рентгенография, компьютерная томография) методов исследования, согласно требованиям, изложенным в «додаток до наказу МОЗ № 566 від 23-11-2004». Диагностическими критериями были данные приведенные в литературе [1].

Критерием исключения были вторичные иммунодефицитные состояния, употребление наркотических препаратов в анамнезе.

Критерии включения в контрольную группу – практически здоровые лица без хронических заболеваний внутренних органов и эндокринной системы.

Клиническая часть работы выполнена на базе кафедры хирургической и терапевтической стоматологии ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины» в отделении хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии КУ «ГКБЭ и СМП г. Запорожья» (заведующая кафедрой доктор мед. наук, профессор Баранник Н. Г.). Иммунологические исследования выполнены в биохимической лаборатории ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины».

Все исследования проведены в соответствии с постановлением Комитета по вопросам биоэтики при Президиуме НАН Украины (Постановление Президиума НАН Украины от 07.11.2007 г. № 288).

Для определения концентрации цитокинов в сыворотке крови периферическую кровь в объеме 5 мл получали из локтевой вены в асептических условиях, помещали в стерильные пробирки, содержащие 25 ЕД гепарина на 1 мл крови, центрифугировали при 3000 об/мин в течении 10 минут. Сыворотку разливали по 0,3 мл в пластиковые пробирки, замораживали и хранили до использования при – 20 °С. Определение концентрации цитокинов – ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-4 в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуно-ферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) в соответствии с инструкциями по их постановке. Результаты регистрировали по уровню оптической плотности, измеряемой при 450 нм на спектрофотометре, анализаторе Sunrise (Австрия). Количество цитокинов определяли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы “Calibration” и выражали в пикограммах на мл.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ "Microsoft Excel 2007". Полученные данные подвергали статистической обработке методом вариационной статистики с определением средней арифметической (M) и стандартного отклонения (m). Статистически достоверные различия оценивали с помощью критерия Стьюдента-Фишера (t).

5. Результаты исследования и их обсуждение

В результате биохимического исследования было выявлено повышение концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюстей.

Полученные данные свидетельствуют об угнетении защитных факторов иммунной системы (табл. 1).

Таблица 1

Содержание про- и противовоспалительных интерлейкинов в крови больных острым одонтогенным остеомиелитом

Исследуемые показатели, (пг/мл)	Исследуемые группы	
	Больные острым одонтогенным остеомиелитом M \pm m n=21	Контрольная группа M \pm m n=21
Ил-1 β	1,823 \pm 0,300 p<0,001	0,124 \pm 0,026
Ил-6	22,224 \pm 2,068 p<0,001	3,158 \pm 0,214
ФНО α	2,752 \pm 0,624 p<0,001	0,196 \pm 0,023
Ил-4	0,462 \pm 0,064 p>0,05	0,416 \pm 0,058

Примечание. p – сравнение показателей исследуемой группы с контрольной группой

Содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови больных острым одонтогенным остеомиелитом челюстей, протекающем без выраженной клинической симптоматики, на момент поступления в стационар находилось на уровне 1,823 \pm 0,300 (p<0,001), что прибли-

зительно в 14,7 раза превышало значение данного показателя у здоровых лиц – контрольная группа (0,124 \pm 0,026). Концентрация ФНО α в крови пациентов (2,752 \pm 0,624, p<0,001) была в 14 раз больше, чем у здоровых лиц (0,196 \pm 0,023). В исследуемой группе

отмечено семикратное возрастание синтеза ИЛ-6 ($22,224 \pm 8,244$, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой ($3,158 \pm 0,214$).

Содержание противовоспалительных факторов иммунологической защиты организма (ИЛ-4) у пациентов с одонтогенным остеомиелитом при поступлении в стационар составил $0,462 \pm 0,064$, что явилось статистически недостоверным повышением ($p > 0,05$) по сравнению с лицами контрольной группы – $0,416 \pm 0,058$. Незначительные изменения интенсивности синтеза противовоспалительного фактора (ИЛ-4) при высоком содержании в крови провоспалительных цитокинов указывает на состояние иммунодепрессии, обуславливающей гипозергический тип защитного ответа организма. Дисбаланс цитокинов обусловлен нарушением функции системы моноцитов/макрофагов, которые самостоятельно продуцируют ИЛ-4, тормозящий миграцию в очаг воспаления нейтрофилов и макрофагов. По данным ряда авторов [15] синтез ИЛ-4 может тормозиться активированными компонентами комплемента C_{3a} и C_{5a} , а повышение его продукции, обусловлено усилением синтеза некоторыми клетками как компенсаторный ответ на воспаление в патогенезе острого одонтогенного остеомиелита [13].

Провоспалительные и противовоспалительные интерлейкины сыворотки крови могут быть использованы в практической медицине в качестве диагностических маркеров (с учетом полученных нами показатели) для распознавания острого одонтогенного остеомиелита челюстей, протекающей без выраженной клинической симптоматики.

6. Выводы

1. Гипозергический тип остеомиелита челюстей протекает в условиях достоверного повышения содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов: ИЛ-6 ($22,224 \pm 8,244$) – в 7 раз, ИЛ-1 β ($1,823 \pm 0,300$) – в 14,7 раза ФНО α ($2,752 \pm 0,624$) – в 14 раз при слабой активности синтеза противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 ($0,462 \pm 0,064$) – всего в 1,1 раз.

2. Дисбаланс в системе иммунного ответа макроорганизма при вялотекущем остром одонтогенном остеомиелите челюстей указывает на необходимость включения в комплексное лечение препаратов, обладающих иммунокорректирующими свойствами.

Литература

1. Харитонов, Ю. М. Диагностика тяжелых гнойных осложнений челюстно-лицевой области и шеи [Текст] / Ю. М. Харитонов, А.Л. Громов // Новые технологии в стоматологии: тез. докл. XVI Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб, 2011. – 213 с.

2. Маланчук, В. А. Электронейрография в ранней диагностике острого одонтогенного остеомиелита нижней челюсти [Текст] / В. А. Маланчук, Л. Л. Павловский // Хирургическая стоматология. – 2014 – С. 39–43.

3. Мащенко, И. С. Состояние минеральной плотности костной ткани у больных одонтогенными воспалительными-деструктивными заболеваниями челюстно-лицевой области [Текст] / И. С. Мащенко, А. А. Гударьян // Вісник стоматології. – 2012. – № 4. – С. 56–63.

4. Козин, Д. В. Проблемы стандартизации антибактериальной терапии острого одонтогенного остеомиелита в стационарной хирургической практике Пензенской области [Текст] / Д. В. Козин, О. П. Родина, И. Я. Моисеева, П. В. Иванов // Известия высших учебных заведений. Медицинские науки. – 2009. – № 4. – С. 83–89.

5. Тимофеев, А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии: учеб. пособ. [Текст] / А. А. Тимофеев; 5-изд., перераб. и доп. – К. : Червона Рута-Туре, 2012. – 1048 с.

6. Хирургическая стоматология: учебник [Текст] / под общ. ред. В. В. Афанасьева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.

7. Коротких, Н. Г. Абсцессы и флегмоны лица: диагностика, лечение, прогноз [Текст] / Н. Г. Коротких, Г. В. Тобоев. – Воронеж: ИПО СОИГСИ, 2010. – 90 с.

8. Баранник, Н. Г. Изучение факторов, влияющих на распространенность острого одонтогенного остеомиелита среди жителей промышленного города Запорожья [Текст] / Н. Г. Баранник, С. Д. Варжапеян, И. В. Куропата, И. В. Бердюк // Актуальные питання фармацевтичної науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С. 81–84.

9. Тобоев, Г. В. Оценка иммунологического статуса больных с пролонгированным течением острой одонтогенной инфекции и его значение в прогнозе заболевания [Текст] / Г. В. Тобоев, Н. Г. Коротких // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 32–33.

10. Кабанова, А. А. Особенности клинических характеристик у пациентов с одонтогенными флегмонами одного клетчаточного пространства на современном этапе [Текст] / А. А. Кабанова, И. О. Походенько-Чудакова // Сборник научных трудов, Минск. – 2010. – С. 54–57.

11. Левицкий, А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза [Текст] / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с.

12. Hellstein, J. W. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs [Text] / J. W. Hellstein, R. A. Adler, B. Edwards et al. // The Journal of the American Dental Association. – 2011. – Vol. 142, Issue 11. – P. 1243–1251. doi: 10.14219/jada.archive.2011.0108

13. Harik, N. C. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children [Text] / N. C. Harik, M. S. Smeltzer // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2010. – Vol. 8, Issue 2. – P. 175–181. doi: 10.1586/eri.09.130

14. Mulcahey, M. Compartment syndrome in a child secondary to acute osteomyelitis of the ulna [Text] / M. Mulcahey, N. Thakur // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2009. – Vol. 28, Issue 3. – P. 258–259. doi: 10.1097/inf.0b013e318198284f

15. Yomagishi, Y. Septic arthritis and acute hematogenous osteomyelitis in childhood at a tertiary hospital in Japan [Text] / Y. Yomagishi, M. Toga // Pediatrics International. — 2009. – Vol. 51. – P. 371–376. doi: 10.1111/j.1442-200x.2008.02740.x

16. Юдина, Н. А., Использование лонгидазы в комплексной фармакотерапии хронического генерализованного пародонтита [Текст] / Н. А. Юдина, Н. А. Конопля, А. Л. Локтионов // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 10. – С. 100–106.

17. Походенько-Чудакова, И. О. Сепсис у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Учебно-методическое пособие [Текст] / И. О. Походенько-Чудакова, О. П. Чудаков, Ю. М. Казакова. – Минск: БГМУ, 2011. – 137 с.

References

1. Kharitonov, Yu. M., Gromov, A. L. (2011). Diagnostika tyazholikh gnoynikh oslozhneniy chelustno-licevoy oblasti i shei [Diagnosis of severe suppurative complications of maxillofacial area and neck]. *Novie tehnologii v stomatologii: XVI Mezhdunarodnaya konferenciya chelustno-licevich khirurgov i stomatologov*. SPb., 213.
2. Malanchuk, V. A., Pavlovskiy, L. L. (2014). Electroneurographiya v ranney diagnostike ostrovo odontogenovo osteomielita nizhney chelusti [Electroneurogram in the early diagnosis of acute odontogenic osteomyelitis of the mandible]. *Chirurgicheskaya stomatologiya*, 2, 39–43.
3. Mashenko, I. S., Gudaryan, A. A. (2012). Sostoyaniye mineralnoy plotnosti kostnoy tkani u bolnikh odontogennimi vospalitelno-destrukivnymi zabolevaniyami chelustno-licevoy oblasti [The state of bone mineral density in patients with odontogenic inflammatory-destructive diseases of the maxillofacial region]. *Visnik stomatologii*, 4, 56–63.
4. Kozin, D. V., Rodina, O. P., Moiseeva, P. V. (2009). Problemi standartizatsii antibakterialnoy terapii ostrovo odontogenovo osteomielita v stacionarnoy khirurgicheskoy praktike Penzenskoy oblasti [Problems of standardization of antibiotic therapy of acute odontogenic osteomyelitis in inpatient surgical practice Penza region]. *Izvestiya vishikh uchebnikh zavedeniy*, 4, 83–89.
5. Tymofeev, A. A. (2012). Rukovodstvo po chelustno-licevoy khirurgii i khirurgicheskoy stomatologii [Guidelines for oral and maxillofacial surgery and surgical dentistry]. Kiev. Chervona-Ruta, 1048.
6. Aphanasyev, V. V. (Ed.) (2011). *Chirurgicheskaya stomatologiya [Oral Surgery]*. Moskva. GEOTAR-Media, 880.
7. Korotkikh, N. G., Toboev, G. V. (2010). Abscessi i phlegmoni lica: diagnostika, lechenie, prognoz [Abscesses and cellulitis person: diagnosis, treatment, prognosis]. Voronezh: IPO SOIGSI, 90.
8. Barannik, N. G., Varzhapetyan, S. D., Kuropta, I. V., Berduk, I. V., (2014). Izuchenie pfactorov, vliyayushikh na rasprostranennost ostrovo odontogenovo osteomielita sredi zhitel'ey promishlennogo goroda Zaporozhyia [A study of factors affecting the prevalence of acute odontogenic osteomyelitis among residents of the industrial city of Zaporizhia]. *Aktualne pitannya farmaceutichnoy nauki ta praktiki*, 2 (15), 81–84.
9. Toboev, G. V., Korotkikh, N. G. (2009). Othenka immunologicheskogo statusa bolnikh s prolongirivannim teh-eniem ostroy odontogenoy inphekhthii i evo znacheniy v prognoze zabolevaniya [Evaluation of the immunological status of patients with prolonged course of acute odontogenic infection and its importance in the prognosis of the disease]. *Rossiyski onkologicheski zhurnal*, 1, 32–33.
10. Kabanov, A. A., Pokhodenko-Chudakova, I. O. (2010). Osobennosti klinicheskikh kharakteristik u pacientov s odontogennimi phlegmonami odnovo kletchatochnovo prostranstva na sovremenom etape [Features of the clinical characteristics of patients with odontogenic phlegmon of cellular spaces at the present stage]. *Sbornik nauchnikh trudov*. Minsk, 54–57.
11. Levitskiy, A. P., Volyanski, Yu. L., Skidan, K. V. (2008). Probiotiki i problema disbakterioza [Probiotiki and the problem of dysbiosis]. Kharkov, 100.
12. Hellstein, J. W., Adler, R. A., Edwards, B. et al. (2011). Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association*, 142 (11), 1243–1251. doi: 10.14219/jada.archive.2011.0108
13. Harik, N. C., Smeltzer, M. S. (2010). Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 8 (2), 175–181. doi: 10.1586/eri.09.130
14. Mulcahey, M., Thakur, N. (2009). Compartment syndrome in a child secondary to acute osteomyelitis of the ulna. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 28 (3), 258–259. doi: 10.1097/inf.0b013e318198284f
15. Yomagishi, Y., Toga, M. (2009). Septic arthritis and acute hematogenous osteomyelitis in childhood at a tertiary hospital in Japan. *Pediatrics International*, 51, 371–376. doi: 10.1111/j.1442-200x.2008.02740.x
16. Yudina, N. A., Konoplya, N. A., Loktionov, A. L. (2010). Ispolzovaniye longidazi v kompleksnoy farmakoterapii khronicheskovo generalizovanovo parodontita [Using Longidaza in complex pharmacotherapy of chronic generalized periodontitis]. *Phundamentalniye issledovaniya*, 10, 100–106.
17. Pokhodenko-Chudakova, I. O., Chudakov, O. P., Kazakova, Yu. M. (2011). Sepsis u pacientov s gnoynovospalitelnymi zabolevaniyami chelustno-licevoy oblasti [Sepsis in patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region]. Minsk: BGMU, 13.

Дата надходження рукопису 25.12.2015

Баранник Неонилла Гавриловна, доктор медичинських наук, професор, завідувач кафедри хірургічної і терапевтичної стоматології, ГЗ «Запорозька медична академія післядипломного освіти МЗ України», ГУ «Городська клінічна лікарня екстреної і швидкої медичної допомоги», ул. Перемоги, 80, г. Запоріжжя, Україна, 69005
E-mail: zmapo29@gmail.com

Варжапетян Сурен Діасович, асистент, кандидат медичинських наук, кафедра хірургічної і терапевтичної стоматології, ГЗ «Запорозька медична академія післядипломного освіти МЗ України», ГУ «Городська клінічна лікарня екстреної і швидкої медичної допомоги», ул. Перемоги, 80, г. Запоріжжя, Україна, 69005
E-mail: suren-wargapetyan@rambler.ru