

## ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ГОСТРОМУ ГНІЙНОМУ ЛІМФАДЕНІТІ І ГОСТРОМУ ОДОНТОГЕННОМУ ОСТЕОМІЄЛІТІ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ДІТЕЙ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Робота виконана в рамках НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF- $\kappa$ B опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2-го типу», державний реєстраційний номер 0111U 001774.

**Вступ.** На даний час достеменно встановлено, що в результаті незбалансованості місцевих механізмів захисту у вогнищі запалення відбувається нерегульований викид великої кількості цитокінів в системний кровообіг, що обумовлює силу системної відповіді організму. При надходженні помірної кількості медіаторів запалення, перш за все, прозапальних цитокінів, а також їх ендогенних антагоністів, розвивається реакція «гострої фази», яка носить адаптаційний характер і супроводжується стресовою активацією нейроендокринної системи, розвитком лихоманки, виходом значної кількості нейтрофілів із кров'яного руслу в тканини з утворенням лейкоцитарного валу та розвитком генералізованих форм імунної відповіді [2,8,14].

Запалення розвивається, перш за все, при участі прозапальних цитокінів, що синтезуються у вогнищі запалення головним чином макрофагальними клітинами, продукція яких активується частинами лізованих бактерій та фрагментами пошкоджених тканин. Вони викликають функціональні порушення з боку ендотелію, що призводить до збільшення його проникності, підвищення експресії молекул адгезії і посиленню антикоагулянтної активності. При цьому відбувається активний викид низькомолекулярних медіаторів запалення, таких як гістамін, простагландини, які в значній мірі впливають на подальший розвиток запальної реакції в її класичному варіанті [1,3,9,10].

Дослідженнями останніх років встановлено, що в зоні запалення переважають нейтрофільні гранулоцити (CD18+), Т-лімфоцити (CD3+), В-лімфоцити (CD22+) та макрофаги (CD16+), що сприяє продукції цитокінів, які регулюють експресію рецепторів імуннокомпетентних клітин; посилюють синтез молекул адгезії і прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8). Дані цитокіни посилюють вплив на основні функції нейтрофілів, макрофагів, Т- і В-лімфоцитів та індуюють викид гістаміну базофілами, тучними клітинами,

чим і пояснюється виражений набряк м'яких тканин. Таким чином, саме за участі прозапальних цитокінів формується вторинна імунна відповідь [4,7,12].

В свою чергу, хемокіни підсилюють спрямовану міграцію лейкоцитів у вогнище запалення і в сукупності з іншими цитокінами збільшують їх фагоцитарну активність та посилюють продукцію кисневих радикалів, що сприяє елімінації патогенів. Одночасно прозапальні цитокіни активують метаболічні процеси в сполучній тканині, стимулюючи проліферацію фібробластів і клітин епітелію, що надзвичайно важливо для відновлення цілісності тканини після її ушкодження. Таким чином, на місцевому рівні цитокіни відповідають за закономірну послідовність епатів розвитку адекватної відповіді на інвазію патогенного чинника, забезпечують його видалення та приймають активну участь у відновленні пошкодженої структури тканин [6,11,13].

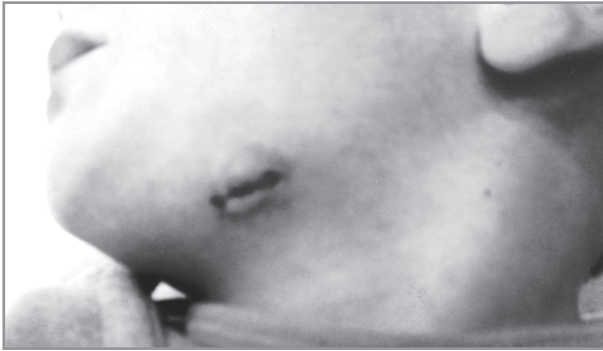
**Метою дослідження** стало вивчення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів в ротовій рідині при гострому гнійному лімфаденіті і гострому одонтогенному остеомієліті нижньої щелепи для визначення їх ролі в реалізації проявів запалення на рівні порожнини рота.

**Об'єкт і методи дослідження.** Нами проведено обстеження 10 хворих з гострим гнійним лімфаденітом, 8 – з 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 нестимульованої ротової рідини натщесерце при госпіталізації і на день виписки зі стаціонару протягом 15 хвилин. Отриманий біологічний субстрат розміщували в пробірки Епіндорфа і зберігали при температурі – 20°C в рефрижераторі до часу дослідження.

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

Базове лікування проводилось за методикою, запропонованою П. І. Ткаченко [15] із виключенням з його складу тималіну. Батьки та родичі хворих дали письмову згоду на участь цих дітей в дослідженні, що проводилось нами. Статистичний аналіз



**Рис. 1.** Зовнішній вигляд хворого М., 9 років, історія хвороби № 1449. Діагноз: Гострий гнійний піднижньощелепний лімфаденіт.



**Рис. 2.** Зовнішній вигляд хворої В., 8 років, історія хвороби № 241. Діагноз: гострий одонтогенний остеомієліт тіла нижньої щелепи.

проведено з використанням пакета програм “Microsoft Excel 2003” та “SPSS for Windows. Release 13. 0”. Враховуючи подальший розподіл отриманих даних, при порівнянні груп дослідження використовували критерій Стьюдента для вибірок, а різницю рахували з помилкою при  $p < 0,05$  [5].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Узагальнення даних, отриманих нами в групі хворих з гострим гнійним лімфаденітом (**рис. 1**) на час госпіталізації дозволило встановити, що рівень прозапальних цитокінів в ротовій рідині, зокрема IL-1 $\beta$  був вищим в 1,2, IL-6 – в 2,9, а IL-8 в 2,4 рази від показників контрольної групи дітей.

Вміст же протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) в ній зменшувався в 1,3 рази, кожен (**табл.**).

У хворих з гострим одонтогенним остеомієлітом тіла нижньої щелепи (**рис. 2**) на цей період спостереження ці порушення були більш значущі. Так концентрація IL-1 $\beta$  підвищувалась в 1,4 рази, а IL-6 в 3,9 і IL-8 в 3,3 рази. Вміст протизапальних цитокінів зменшувався – IL-4 в 2,1, а IL-10 в 1,8 рази, відповідно.

По завершенні курсу лікування у хворих з гострим гнійним лімфаденітом рівень IL-1 $\beta$  наближався до показників контрольної групи, а кількість IL-6 і IL-8 зменшувалась, але залишаючись підвищеною в 2,0 і 1,8 рази, відповідно. В той же час концентрація протизапальних цитокінів підвищувалась і різнилася лише в 1,2 рази, як IL-4, так і IL-10.

При гострому одонтогенному остеомієліті тіла нижньої щелепи на час клінічного одужання результати були значно скромнішими. Так, в порівнянні з контрольною групою рівень IL-1 $\beta$  залишався підвищеним в 1,2 рази, IL-6 в 2,9, а IL-8 в 0,8 рази, відповідно. Прослідковувалась тенденція до покращення ситуації стосовно підвищення вмісту протизапальних цитокінів на цей час спостереження.

**Таблиця**

**Рівень прозапальних і протизапальних цитокінів в ротовій рідині (M $\pm$  $\sigma$ )**

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)
IL-1 $\beta$	142,86 $\pm$ 7,06	165,88 $\pm$ 4,12 $p_1 < 0,05$	153,91 $\pm$ 5,99 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	195,38 $\pm$ 10,07 $p_1 < 0,05$	172,4 $\pm$ 4,57 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
IL-4	5,49 $\pm$ 0,41	4,27 $\pm$ 0,51 $p_1 < 0,05$	4,72 $\pm$ 0,65 $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,56 $\pm$ 0,31 $p_1 < 0,05$	3,66 $\pm$ 0,32 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
IL-6	3,16 $\pm$ 0,68	9,06 $\pm$ 0,66 $p_1 < 0,05$	6,23 $\pm$ 1,10 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	12,28 $\pm$ 0,87 $p_1 < 0,05$	9,03 $\pm$ 0,49 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
IL-8	5,77 $\pm$ 0,67	13,74 $\pm$ 0,74 $p_1 < 0,05$	10,37 $\pm$ 0,64 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	18,84 $\pm$ 0,43 $p_1 < 0,05$	10,43 $\pm$ 0,53 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
IL-10	2,24 $\pm$ 0,18	1,7 $\pm$ 0,15 $p_1 < 0,05$	1,92 $\pm$ 0,10 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	1,23 $\pm$ 0,10 $p_1 < 0,05$	1,76 $\pm$ 0,14 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

**Примітка:**  $p_1$  – 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.

Так концентрація IL-4 в ротовій рідині стала меншою в 1,5, а IL-10 в 1,3 рази.

**Висновки.** У дітей з гострим гнійним лімфаденітом та гострим одонтогенним остеомієлітом нижньої щелепи має місце підвищення рівнів прозапальних і зменшення протизапальних цитокінів в ротовій рідині. Ступінь вираженості їх змін залежав від нозологічної форми захворювання і був більш значущий при остеомієліті. На наше переконання, ці прояви являються одним із показників системної реакції імунної системи з частковою реалізацією загальної відповіді організму на рівні порожнини рота.

Стандартне лікування призводить лише до часткової корекції складових компонентів цитокінового профілю на час клінічного одужання, що потребує додаткового введення до його складу імунокоректорів, які впливають на їх концентрацію.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи факт відсутності нормалізації рівня прозапальних і протизапальних цитокінів в ротовій рідині на час клінічного одужання при застосуванні стандартного лікування виникає необхідність включення до його складу фармакологічних препаратів, які володіють імунокорегуючою активністю, що і потребує подальшого вивчення.

### Література

1. Авдеева Ж. И. Иммуноадаптивный эффект цитокинов / Ж. И. Авдеева, Н. А. Алпатова, С. Е. Акользина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 19-22.
2. Ахмедов Г. Д. Показатели провоспалительных цитокинов у пациентов, подготовленных к хирургическим вмешательствам в полости рта / Г. Д. Ахмедов // Институт стоматологии. – 2011. – Т. 2, №51. – С. 43-45.
3. Барер Г. М. Роль интерферона и других цитокинов в возникновении и развитии заболеваний пародонта / Г. М. Барер, С. С. Григорян, Н. В. Постнова // Cathedra. – 2006. – Т. 5, №3. – С. 54-60.
4. 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.
5. Зюзін В. О. Статистичні методи в охороні здоров'я / В. О. Зюзін. – Полтава: УМСА, 1995. – 112 с.
6. Игнатов М. Ю. Цитокины и аутоантитела к ним при одонтогенных абсцесах челюстно-лицевой области / М. Ю. Игнатов, Н. Н. Цибилов [и др.]. – Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 39-41.
7. Исамулаева А. З. Стоматологический статус и показатели цитокінового 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.
8. Карзакова Л. М. Цитокиновый профиль 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. ред. В. В. Тенюкова. – Чебоксары, 2012. – С. 42-44.
9. Карпов С. М. Иммунологическая реактивность у больных с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями / С. М. Карпов, Е. И. Мосиенко // Клиническая неврология. – 2009. – №2. – С. 3-5.
10. Курлович Н. А. Уровень цитокинов плазмы крови при стафилококковой инфекции / Н. А. Курлович, В. Р. Тимочко, Э. А. Кашуба [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – №2-3. – С. 276.
11. Лунев М. А. Состояние цитокінового 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.
12. Лупальцов В. И. Роль медиаторов воспаления в патогенезе раневого процесса / В. И. Лупальцов, Н. А. Клименко // Клинічна хірургія. – 2008. – № 11-12. – С. 17-18.
13. 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.
14. Симбирцев, А. С. Цитокины новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-16.
15. 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 «Стоматологія» / Ткаченко Павло Іванович. – Полтава, 1998. – 416 с.

УДК 616. 716. 8-002-053-2-085

### ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ГОСТРОМУ ГНІЙНОМУ ЛІМФАДЕНІТІ І ГОСТРОМУ ОДОНТОГЕННОМУ ОСТЕОМІЄЛІТІ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ДІТЕЙ

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

**Резюме.** В статті наведено результати вивчення прозапальних і протизапальних цитокінів в ротовій рідині у дітей з гострим гнійним лімфаденітом і гострим одонтогенним остеомієлітом нижньої щелепи. Встановлено значне підвищення рівнів прозапальних і зниження протизапальних інтерлейкінів на час госпіталізації та незначне покращення їх співвідношення на період клінічного одужання, що обумовлює необхідність включення до складу лікувальних заходів імунокорегуючих препаратів.

**Ключові слова:** діти, цитокіни, ротова рідина, запальні процеси.

УДК 616. 716. 8-002-053-2-085

### **ЦИТОКИНОВОЙ ПРОФИЛЬ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОСТРОМ ГНОЙНОМ ЛИМФАДЕНИТЕ И ОСТРОМ ОДОНТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ДЕТЕЙ**

**Ткаченко П. И., Веснина Л. Е., Доброскок В. А., Микитюк М. В.**

**Резюме.** В статье приведены результаты изучения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у детей с острым гнойным лимфаденитом и острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти. Установлено значительное повышение уровня провоспалительных и снижение противовоспалительных интерлейкинов на время госпитализации и незначительное улучшение их соотношения на период клинического выздоровления, что обуславливает необходимость включения в состав лечебных мероприятий иммунокорректирующих препаратов.

**Ключевые слова:** дети, цитокины, ротовая жидкость, воспалительные процессы.

UDC 616. 716. 8-002-053-2-085

### **Cytokine Profile of Oral Fluid in Acute Purulent Lymphadenitis and Acute Odontogenic Osteomyelitis of the Mandible in Children**

**Tkachenko P. I., Vesnina L. E., Dobroskok V. A., Mykytyuk M. V.**

**Summary.** The paper presents the results of the study of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in oral fluid in children with acute purulent lymphadenitis and acute odontogenic osteomyelitis of the mandible. Found significantly increased levels of proinflammatory and anti-inflammatory interleukins decline at the time of hospitalization and a slight improvement in their relationship for a period of clinical recovery, which necessitates the inclusion of therapeutic measures immunocorrective drugs.

**Key words:** children, cytokines, oral fluid, and inflammatory processes.

Стаття надійшла 4. 02. 2013 р.

Рецензент – проф. Каськова Л. Ф.