

Е.В. Паскова¹,
аспирант кафедры нормальной
и патологической физиологии

К.И. Шахгельдян²,
д.т.н., доцент, директор Института
информационных технологий

Е.В. Маркелова¹,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой
нормальной и патологической физиологии

¹ ТГМУ, Владивосток

² ВГУЭС, Владивосток

Оценка динамики содержания интерлейкина-17 и интерлейкина-4 в сыворотке крови при посттравматическом остеомиелите нижней челюсти

Резюме. Представлены результаты системного исследования интерлейкина (ИЛ)-17, ИЛ-4 при посттравматическом остеомиелите и неосложненных переломах нижней челюсти. Проведенное исследование свидетельствует о важной роли нарушений в системе про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе посттравматического остеомиелита. Зарегистрирован высокий уровень ИЛ-17 на протяжении всего лечения в стационаре в группе с посттравматическим остеомиелитом, что подтверждает превалирование провоспалительных механизмов с вовлечением большого количества иммунокомпетентных клеток и стимуляции остеокластов в очаге воспаления. Наибольший уровень ИЛ-4, напротив, выявлен в группе с неосложненными переломами нижней челюсти в сравнении с посттравматическим остеомиелитом, что увеличивает активацию противoinфекционной защиты и стимуляцию продукции антител.

Ключевые слова: травма, нижняя челюсть, цитокины

Summary. The article presents the results of a systematic study of interleukin-17 (IL-17), interleukin-4 (IL-4) with posttraumatic osteomyelitis and uncomplicated mandible fractures. The study demonstrates the important role of disorders in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of post-traumatic osteomyelitis. A high level of IL-17 was recorded throughout the entire hospital stay in the group with post-traumatic osteomyelitis, which confirms the prevalence of pro-inflammatory mechanisms involving a large number of immune competent cells and osteoclast stimulation in the inflammatory focus. The highest level of IL-4, by contrast, was found in the group with uncomplicated fractures of the mandible compared with post-traumatic osteomyelitis, which increases the activation of anti-infective protection and stimulation of antibody production.

Key words: trauma, lower jaw, cytokines

Остеомиелит нижней челюсти является одной из актуальных проблем современной медицины [1, 2, 5]. Причины возникновения гнойно-некротических процессов челюстных костей достаточно много. Играют роль, в том числе, нарушения специфической и неспецифической резистентности организма [2], у многих пациентов наблюдаются вторичные иммунодефицитные состояния различной степени тяжести, некоторые из них социально не адаптированы. Таким образом, увеличение распространенности остеомиелитов становится закономерным [1].

Развитие деструктивного процесса в костях челюстей связано с бактериальной флорой ротовой полости и гиперактивацией системы врожденного иммунитета, в том числе системы цитокинов [3, 5]. Цитокины запускают комплекс местных защитных реакций, вовлекают все типы клеток-эффекторов в удаление патогена и восстановление целостности тканей [6]. Различные нарушения оппозитных цитокинов могут служить диагностическими маркерами при ряде заболеваний.

Особый интерес представляет изучение роли одного из малоизученных при заболеваниях челюстно-лицевой области провоспалительного цитокина — интерлейкина (ИЛ)-17. Он участвует в регуляции иммунной, эндокринной, кроветворной и нервной системы [1, 4]. Основной функцией ИЛ-17 является стимуляция нейтрофилов в месте воспаления, увеличение активности фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона-гамма (ИФН- γ), а также экспрессия выработки простагландина E2 [1, 2, 5]. Установлено, что ИЛ-17 стимулирует активность фибробластов, участвует в аутоиммунной патологии. Также доказано, что он усиливает дифференцирование остеобластов в зрелые остеокласты [1, 3, 6]. Не менее важными в развитии хронического воспаления являются противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-4.

Целью исследования явилось определение концентрации ИЛ-17 и ИЛ-4 у пациентов с посттравматическим остеомиелитом и неосложненными переломами нижней челюсти в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили данные 142 пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии Владивостокской краевой клинической больницы № 2, находившихся на стационарном лечении с октября 2016 по август 2017 г.

На основании ретроспективного анализа пациентов распределили на 3 группы:

- I — 56 больных (39 мужчин и 17 женщин) в возрасте 24—41 года с неосложненными переломами нижней челюсти;**
- II — 45 пациентов (34 мужчины и 11 женщин) в возрасте 29—42 лет с острым посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти;**
- III — 41 пациент (29 мужчин и 12 женщин) в возрасте 32—47 лет с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти.**

Контрольную группу составили по данным 20 клинически здоровых сопоставимых по полу и возрасту добровольцев.

Концентрацию цитокинов определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Multiscan (Финляндия) с применением реактивов R&D Diagnostics (США). Забор сыворотки крови в объеме 10 мл производился в первые сутки госпитализации и на 10-й день лечения.

Уровень статистической значимости, при котором отклонялись нулевые гипотезы, составлял менее 0,05. Статистическую достоверность различий между сравниваемыми группами определяли по методу Манна — Уитни. Для выявления чувствительности и специфичности изменения выбранных параметров использовали метод линейной регрессии с построением ROC-кривых.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первый день госпитализации у больных I группы уровень ИЛ-17 в 4,5—5 раз превышал контрольные значения (см. таблицу). Это подтверждает факт участия ИЛ-17 в развитии противомикробной защиты слизистых оболочек, вызывая экспрессию генов кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, антимикробных

пептидов в эпителиальных клетках [2, 3, 6]. При оценке концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови качество линейной регрессии между I и контрольной группой было высоким — $AUC=0,98$ ($p<0,001$). Содержание ИЛ-17 в сыворотке крови пациентов с остеомиелитом было достоверно выше показателей больных с неосложненными переломами нижней челюсти.

Концентрация ИЛ-4 у пациентов с неосложненными переломами в 4 раза превышала показатели контрольной группы, а наименьший по сравнению с другими группами уровень ИЛ-4 зарегистрирован у больных с острым посттравматическим остеомиелитом. Существенно снижена концентрация ИЛ-4 у пациентов III группы в сравнении с I группой.

У пациентов I группы концентрация ИЛ-17 на 10-й день по сравнению с первым днем снизилась, но продолжала быть выше контрольных величин. У пациентов II группы концентрация ИЛ-17 оставалась на том же уровне, что и в первые сутки. Определены достоверные различия ROC-кривых ИЛ-17 между группами, при этом максимальное качество модели определено во II группе ($AUC=0,97$). В III группе концентрация ИЛ-17 на 10-й день была незначительно меньшей, чем во II группе. Уровень ИЛ-4 у пациентов I группы на 10-й день достоверно снизился, но не достиг контрольных величин. Во II группе содержание ИЛ-4 увеличилось в 2 раза по сравнению с первым днем и существенно не отличалось от показателей I группы. Наименьшая же концентрация ИЛ-4 выявлена в III группе на 10-й день.

ВЫВОДЫ

Данные исследования свидетельствуют о важной роли нарушений в системе про- и противовоспалительных цитокинов при посттравматическом остеомиелите нижней челюсти. Зарегистрирован высокий уровень ИЛ-17 на протяжении всего лечения у больных с посттравматическим остеомиелитом, что подтверждает превалирование провоспалительных механизмов с вовлечением большого количества иммунокомпетентных клеток. Наибольшее содержание ИЛ-4, напротив, выявлено в группе с неосложненными переломами нижней челюсти, что показывает рост активности противомикробной защиты.

Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов (медиана [Q25; Q75] в пг/мл)

Цитокин	Группа						Контроль
	I		II		III		
	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	
ИЛ-17	16,19 [15,03; 16,85] $p_{I-II}<0,05$	13,12 [12,03; 15,25] # $p_{I-II}<0,05$	19,54 [17,34; 20,46] $p_{II-III}<0,05$	18,44 [16,89; 19,88] $p_{II-III}<0,05$	17,46 [16,82; 18,1] $p_{I-III}>0,05$	16,42 [16,02; 17,82] $p_{I-III}<0,05$	2,81 [1,16; 5,35]
ИЛ-4	8,92 [5,98; 12,17] $p_{I-II}<0,001$	5,08 [2,80; 8,37] # $p_{I-II}>0,05$	1,76 [1,56; 3,34]* $p_{II-III}<0,05$	5,62 [3,21; 6,87] ** $p_{II-III}>0,05$	3,59 [1,12; 6,44] * $p_{I-III}<0,05$	3,42 [2,10; 4,91]* $p_{I-III}<0,05$	2,19 [1,77; 4,78]

Примечание. Различия с контрольной группой достоверны, кроме отмеченных звездочкой (*). #Различие между 1-ми и 10-ми сутками достоверно.

Таким образом, выявлены дополнительные маркеры диагностики посттравматического остеомиелита нижней челюсти, такие как ИЛ-17 и ИЛ-4, определение

которых в начале терапии и в динамике ее проведения позволят наиболее персонализировано подойти к тактике ведения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Кирпичников М.В., Подольский В.В.** К вопросу об этиологических факторах травматического остеомиелита нижней челюсти. — В сб. матер. заочной научно-практ. конф. «Актуальные вопросы стоматологии». — ВолгГМУ, 2017. — С. 172—176.
- 2. Малютина А.В., Николаева Б.В., Пинелис И.С., Турчина Е.В.** Причинно-следственные связи развития травматического остеомиелита челюстей. — В сб. матер. I научно-практ. конф. студентов стом. фак-та Читинской ГМА. — 2017. — С. 51—52.
- 3. Матвеева Л.В., Мосина Л.М.** Изменение сывороточной концентрации интерлейкина-17 при заболеваниях гастродуоденальной зоны. — *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2013; 8: 24—7.
- 4. Просекова Е.В., Турянская А.И., Сабыныч В.А.** Оценка системы интерлейкина-17 у детей с аллергической бронхиальной астмой. — *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2018; 4: 37—40.
- 5. Сивухина О.В., Горяйнова К.В.** Оценка факторов риска в развитии травматического остеомиелита при лечении переломов нижней челюсти. — В сб. матер. XII Всерос. конф. «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты». — Самара, 2018. — С. 357.
- 6. Симбирцев А.С.** Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. — СПб.: Фолиант, 2018.