

УЧАСТЬ ИНТЕРЛЕЙКИНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ФЛЕГМОН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Львівський національний медичний університет

ім. Данила Галицького (м. Львів)

ulyanam23@gmail.com

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Оптимізація діагностично-лікувального процесу хворих з кістковими і м'якотканними дефектами та деформаціями різної етіології, травматичними і запальними ураженнями щелепно-лицевої ділянки», № державної реєстрації: 0110U008228.

Вступ. Одонтогенні гнійно-запальні процеси м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) становлять значну кількість захворювань у щелепно-лицевій хірургії. Питома вага госпіталізації хворих з флегмонами ЩЛД складає від 50% до 82% даної групи пацієнтів [4]. Незважаючи на постійний пошук нових методів діагностики, лікування і профілактики, частота ускладнень флегмон ЩЛД до теперішнього часу залишається високою [3]. Ускладнення можуть розвиватися без видимих клінічних ознак, тобто мати стерту маніфестацію, в основі якої лежить зміна імунного статусу [6]. Відомо, що активація неспецифічних і специфічних імунних реакцій пов'язана з впливом на різні гомеостатичні системи організму універсальних медіаторів – цитокінів, які контролюють процеси реалізації імунної і запальної реактивності [5]. Цитокінам належить фундаментальна роль у розвитку запальних процесів [1]. Саме прозапальні цитокіни відповідалні за виникнення симптомів запалення та інтоксикації. Серед цитокінів, що відіграють важливу роль у координації імунологічних реакцій, значне місце відводиться інтерлейкінам 6, 8, 17 (IL-6, IL-8, IL-17) [7].

IL-17 забезпечує зв'язок між Т-клітинами і системою гемопоезу, стимулює міграцію нейтрофілів до місця запалення, посилює продукцію IL-6, IL-8 [12]. IL-17 секретується CD4⁺-Т-клітинами [9, 10].

Біологічна роль IL-6 заключається в індукції запальних механізмів і активації імунного захисту (активація і диференціювання Т-клітин, дозрівання В-клітин, посилення гемопоезу) [2]. IL-6 є потужним протизапальним цитокіном, що завершує розвиток запальної реакції, продукується макрофагами, фібробластами, активованими Т-хелперами [13].

IL-8 є одним з найбільш важливих хемокінів, який бере участь у регуляції запальної відповіді (функції нейтрофілів) і допомагає визначити тип подальшої імунної відповіді. Він синтезується переважно моноцитами/макрофагами, лімфоцитами,

фібробластами, епітеліальними і ендотеліальними клітинами [8, 11].

Метою даного дослідження стало вивчення цитокінового профілю у хворих на флегмони ЩЛД.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено дослідження рівнів IL-6, IL-8, IL-17 у сироватці крові 89 хворих з флегмонами ЩЛД та 25 умовно здорових осіб. У залежності від розповсюдження гнійно-запального процесу пацієнти були розділені на 3 групи: до групи А увійшли 34 хворих з флегмонами, локалізованими в одній анатомічній ділянці; в групу В – 35 хворих з флегмонами, локалізованими в двох і більше анатомічних ділянках; в групу С – 20 хворих з флегмонами дна порожнини рота. Визначення рівня інтерлейкінів проводили за допомогою набору реагентів для імуноферментного дослідження концентрації інтерлейкінів у сироватці крові людини фірми «Diaclone» (Франція) до початку лікування.

Отримані первинні дані були перевірені на правильність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Вілкса, який показав гауссовський тип розподілу. Результати досліджень наведені у вигляді середнього арифметичного і його стандартної помилки ($M \pm m$). Для встановлення вірогідності відмінностей між двома групами розраховували критерій Стьюдента з поправкою Бонферроні. Основні розрахунки проведені в програмі Excel 2013.

Результати досліджень та їх обговорення. У більшості випадків флегмони ЩЛД поширювалися на такі анатомічні ділянки: піднижньощелепну, підпідборідну, підочномкову, щічну, привушно-жувальну, крилоподібно-нижньощелепного простору, м'які тканини дна порожнини рота. Хворі скаржилися на біль і припухлість в ураженій запаленням ділянці. Загальний стан хворих характеризувався явищами інтоксикації: підвищення температури тіла, озноб, головний біль, прискорення пульсу, дихання, погіршення або втрата апетиту, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, зсув лейкоцитарної формули вліво.

При флегмонах піднижньощелепної, підпідборідної, підочномкової, щічної ділянок запальний процес клінічно маніфестував: асиметрія обличчя за рахунок припухлості м'яких тканин на стороні ураження, шкіра напружена, гіперемована, в складку не збиралася, відкривання рота обмежене, в різній мірі виражений колатеральний набряк. Ураження крилоподібно-нижньощелепного, навкологлоткового простору, підскроневої і крило-піднебінної ямок характеризу-

**Рівні інтерлейкінів у сироватці крові
у хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки
(пг/мл) (M±m)**

Групи обстежених	Досліджувані інтерлейкіни		
	IL-6	IL-8	IL-17
Група А (n=34)	4,3±0,35	6,3±0,2**	5,5±0,4**
Група В (n=35)	7,4±0,3*##	19,6±0,2**#	13,5±0,7**##
Група С (n=20)	14,3±0,75**##J	26,8±0,5**##J	20,9±0,4**##JJ
Контроль (n=25)	5,8±0,49	2,0±0,20	2,2±0,8

Примітка: * – вірогідна різниця у порівнянні з контрольною групою (p<0,05); ** – вірогідна різниця у порівнянні з контрольною групою (p<0,01); # – вірогідна різниця у порівнянні з групою А (p<0,05); ## – вірогідна різниця у порівнянні з групою В (p<0,05); J – вірогідна різниця у порівнянні з групою В (p<0,01).

валосся не надто яскравою зовнішньою клінічною симптоматикою: відсутність гіперемії і гіпертермії шкіри, набряку. Місцевими симптомами запального процесу було прогресуюче обмеження відкривання рота, біль при ковтанні, жуванні. Під час обстеження ротової порожнини спостерігали набряк і гіперемію слизової оболонки відповідно локалізації запального процесу, болочу при пальпації.

При поширенні запального процесу на декілька анатомічних ділянок симптоми ураження сумувалися, а стан хворого погіршувався. При флегмонах дна порожнини рота – рот напіввідкритий, витікання слини, неприємний запах із рота. Шкіра піднижньощелепної, підпідборідної ділянок напружена, вилискує, гіперемована. Язик піднятий через набряк тканин під'язикової ділянки, вкритий сірим нальотом. У всіх випадках «причинний» зуб зруйнований, перкусія болісна.

Порівняльний аналіз рівнів досліджуваних інтерлейкінів виявив вірогідні відмінності (табл.).

У групі А вірогідної зміни рівня IL-6 в сироватці крові в порівнянні з контролем відмічено не було (p>0,05). Концентрація IL-6 у групі В у 1,2 рази перевищувала контроль (p<0,05) і в 1,7 разів показники групи А (p<0,01). У групі С рівень IL-6 був в 2,4 рази вище контролю (p<0,01), в 3,3 рази вище групи А (p<0,01), в 2 рази – групи В (p<0,05). Даний інтерлейкін здійснює взаємозв'язок між клітинами у вогнищі запалення, а також з іншими тканинами з метою досягнення найбільш адекватної реакції і елімінації агента.

Найвищий рівень IL-8 (більш ніж у 12 разів у порівнянні з нормою) був зареєстрований у групі С (26,8±0,5пг/мл), що відповідає максимальній активації імунних клітин (перш за все моноцитів/макрофагів) у вогнище запалення і дає нам можливість прогнозувати тяжкість протікання захворювання. Концентрація IL-8 була вірогідно вищою не тільки в порівнянні з контролем (p<0,01), але і з групою А (p<0,01), так і з групою В (p<0,05).

До хірургічного втручання у хворих спостерігалось підвищення концентрації IL-17, що свідчить про виражений запальний процес. У групі А рівень IL-17 вірогідно перевищував контрольні показники в 2,6 рази (p<0,05). У групі В концентрація IL-17 віро-

гідно перевищувала контрольні показники в 6 разів і в 2,4 рази перевищувала рівень у групі А (p<0,01). У групі С рівень IL-17 вірогідно перевищував контрольні показники в 10 разів, що в 3,8 рази вище показників групи А і в 1,5 рази вище показників групи В (p<0,01). IL-17 стимулює продукування IL-6, IL-8, що може привести до посилення сприйнятливості до антигену, а не до захисту від нього.

Висновки

1. Дослідження рівнів інтерлейкінів має важливе прогностичне значення для об'єктивного уявлення про стан імунної системи хворого, розвиток флегмонозного процесу.

2. Вірогідно високі рівні IL-6, IL-8, IL-17 у хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки вказують на виникнення загальної імунної відповіді організму.

3. Продукція інтерлейкінів прямо залежить від ступеня тяжкості запального процесу (максимальна концентрація інтерлейкінів спостерігалася у хворих на флегмони дна порожнини рота).

4. Параметри вмісту прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові були схожими, що говорить про синергічність їх ефектів в організмі при флегмонах щелепно-лицевої ділянки.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо за доцільне дослідити рівень інтерлейкінів у сироватці крові у хворих на флегмони ЩЛД в динаміці лікування.

Література

1. Демкович А.Є. Роль цитокінів у механізмах розвитку запальних процесів одонтогенного походження / А.Є. Демкович // Медична хімія. – 2012. – № 1. – С. 121-125.
2. Зиядуллаев Ш.Х. Диагностическая и патогенетическая информативность IL-6 при бронхиальной астме / Ш.Х. Зиядуллаев, Г.Ф. Фазилова, М.М. Хайдаров // Научный фонд «Биолог». – 2015. – № 1 (5). – С. 5-7.
3. Кабанова А.А. Современные представления об этиологии инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области / А.А. Кабанова, И.О. Походенько-Чудакова, Ф.В. Плотников // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 4 (1). – С. 21-26.
4. Ковалева Н.С. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: аспекты клиники, микробиологии, фармакотерапии / Н.С. Ковалева, А.П. Зузова // Фарматека. – 2011. – № 18. – С. 34-38.
5. Нікітін Є.В. Сучасні уявлення про систему цитокінів / Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, С.К. Сервецький // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 2. – С. 64-69.

6. Тесевич Л.И. Топографо-анатомические векторы и частота распространения одонтогенных остеофлегмон дна полости рта / Л.И. Тесевич, Н.Н. Черченко // Современная стоматология. – 2014 – № 2. – С. 71-74.
7. Щокіна К.Г. Досягнення та перспективи цитокинової та антицитокинової терапії / К.Г. Щокіна, С.Ю. Штриголь, С.М. Дрогозов // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. – № 1 (2). – С. 121-129.
8. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation / A. Harada, N. Sekido, T. Akahoshi [et al.] // Journal of leukocyte biology. – 1994. – Vol. 56, No 5. – P. 559-564.
9. Gaffen S.L. The IL-17 cytokine family / S.L. Gaffen, J.M. Kramer, J.J. Yu // Vitam Horm. – 2006. – Vol. 74. – P. 255-282.
10. Kolls J.K. Interleukin-17 family members and inflammation / J.K. Kolls, A. Linden // Immunity. – 2004. – Vol. 21, № 4. – P. 467-476.
11. Staphylococcus aureus inhibits neutrophil-derived IL-8 to promote cell death / O.W. Zurek, K.B. Pallister, J.M. Voyich // Journal of Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 1. – P. 122-124.
12. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 mediated pathology / M.J. Geachy, K.S. Bak-Jensen, Y. Chen [et al.] // Nat. Immunol. – 2007. – Vol. 8. – P. 1390-1397.
13. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. – 2011. – Vol. 1813, № 5. – P. 878-888.

УДК 617.52-002.36-07:616.155.3-097.37

УЧАСТЬ ИНТЕРЛЕЙКИНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ФЛЕГМОН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Матолич У. Д.

Резюме. У статті наведені результати дослідження рівнів IL-6, IL-8, IL-17 у сироватці крові 89 хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки до проведення лікування. Установлено вірогідно високі рівні інтерлейкінів, що вказують на виникнення загальної імунної відповіді організму та розвиток флегмонозного процесу. Продукція інтерлейкінів прямо залежить від ступеня тяжкості запального процесу (максимальна концентрація інтерлейкінів спостерігалася у хворих на флегмони дна порожнини рота). Параметри вмісту прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові були схожими, що говорить про синергічність їх ефектів в організмі при флегмонах щелепно-лицевої ділянки.

Ключові слова: флегмони, щелепно-лицева ділянка, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, інтерлейкін-17.

УДК 617.52-002.36-07:616.155.3-097.37

УЧАСТИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФЛЕГМОН ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Матолич У. Д.

Резюме. В статье приведены результаты исследования уровней IL-6, IL-8, IL-17 в сыворотке крови 89 больных с флегмонами челюстно-лицевой области до проведения лечения. Установлено достоверно высокие уровни интерлейкинов, что указывает на возникновение общего иммунного ответа организма и развитие флегмонозного процесса. Продукция интерлейкинов напрямую зависит от степени тяжести воспалительного процесса (максимальная концентрация интерлейкинов наблюдалась у больных с флегмонами дна полости рта). Параметры содержания провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови были похожими, что говорит о синергичности их эффектов в организме при флегмонах челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: флегмоны, челюстно-лицевая область, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-17.

UDC 617.52-002.36-07:616.155.3-097.37

INVOLVEMENT OF INTERLEUKINS IN THE PATHOGENESIS OF PHLEGMONS OF THE MAXILLOFACIAL AREA

Matolych U. D.

Abstract. Odontogenous purulent inflammation of the soft tissues of the maxillofacial area are a significant number of diseases in maxillofacial surgery. Cytokines belongs fundamental role in the development of inflammation. Among the cytokines that play an important role in coordinating immune responses, an important place is given to interleukin 6, 8, 17 (IL-6, IL-8, IL-17).

The aim of this study was to study the cytokine profile in patients with phlegmons of the maxillofacial area.

We observed 89 patients with odontogenic phlegmons of the maxillofacial area and 25 relatively healthy individuals. Patients were divided into 3 studied groups: group A included 38 patients with phlegmons, localized to one anatomic site; group B – 35 patients with phlegmons, localized in two or more anatomical sites; group C – 13 patients with phlegmons floor of the mouth. Determining the level of interleukin was conducted with ELISA.

Comparative analysis of the studied levels of interleukins found probable differences. In group A probable changes in the level of IL-6 in serum compared to controls were noted ($p > 0,05$). The concentration of IL-6 in group B of 1,2 times the control ($p < 0,05$) and 1,7 times the performance of group A ($p < 0,01$). In group C the level of IL-6 was 2,4 times higher than control ($p < 0,01$), 3,3 times higher than group A ($p < 0,01$), 2 times – group B ($p < 0,05$). This makes interleukin relationship between cells in inflammation, as well as with other fabrics to achieve the most appropriate response and elimination agent.

The highest level of IL-8 (more than 12 times compared with the norm) was registered in group C ($26,8 \pm 0,5 \text{ pg/ml}$), which corresponds to the maximum activation of immune cells (primarily monocytes/macrophages) in inflammatory and enables us to predict the severity of the disease. The concentration of IL-8 was significantly higher, not only compared to controls ($p < 0,01$), but with a group A ($p < 0,01$), and group B ($p < 0,05$).

Before surgery patients experienced increased concentration of IL-17, indicating that the inflammatory process. In group A the level of IL-17 significantly exceeded the benchmark of 2,6 times ($p < 0,05$). In group B the concentration of IL-17 significantly exceeded targets by 6 times and 2,4 times the level in group A ($p < 0,01$). In group C the level of IL-17 significantly exceeded targets by 10 times, 3,8 times higher than in group A and 1,5 times higher than in group B ($p < 0,01$). IL-17 stimulates the production of IL-6, IL-8, which can lead to increased susceptibility to antigen and not to protect him.

Research interleukin levels has important prognostic value for an objective understanding of the immune system of the patient, the development of inflammation. Probably high levels of IL-6, IL-8, IL-17 in patients with phlegmons maxillofacial area indicate the origin of the total immune response. Production of interleukin depends on the severity of inflammation (interleukin maximum concentration observed in patients with phlegmons floor of the mouth). Content options inflammatory interleukins in blood serum were similar, indicating that synerhichnist their effects in the body in phlegmons of the maxillofacial area.

Keywords: phlegmons, maxillofacial area, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-17.

Рецензент – проф. Ткаченко П. І.
Стаття надійшла 08.03.2016 року