

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Попова Е. В.¹, Семенова О. М.¹, Красников В. Е.¹, Ковалевский Д. А.²

¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: patphis-vl@mail.ru;

²НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Владивосток», Владивосток, e-mail: avokel@bk.ru

В статье представлены результаты локального и системного исследования интерлейкина-17 (IL-17) при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти и неосложненных переломах челюстно-лицевой области (ЧЛО). Проведенное исследование свидетельствует о важной роли нарушений в системе провоспалительных цитокинов при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти. Зарегистрирован высокий локальный уровень IL-17 в 3,2–4,9 раза у пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти, одновременно в 3,6–3,8 раза повышался в сыворотке крови по сравнению с референсными величинами. В группе с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти в стадии обострения на первом этапе мониторинга также установлена гиперпродукция IL-17 как на локальном, так и на системном уровне. На втором этапе исследования показатели в данной группе были достоверно выше по сравнению с группой обследованных вне обострения. Это указывает о превалировании провоспалительных механизмов с вовлечением большого количества иммунокомпетентных клеток и стимуляции остеокластов в очаге воспаления, что содействует развитию костной и хрящевой деструкции. У пациентов с неосложненными переломами ЧЛО до лечения локальные и системные значения были высокими, что подтверждает активацию противомикробной защиты и стимуляцию продукции цитокинов и хемокинов. К 10 дню у 32 % пострадавших показатели не достигли референсных значений, что коррелировало с тяжестью травмы и свидетельствует об угрозе развития деструктивных осложнений.

Ключевые слова: интерлейкин-17, остеомиелит, нижняя челюсть.

PATHOGENETIC AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN-17 IN CHRONIC POSTTRAUMATIC OSTEOMYELITIS OF THE MANDIBLE

Popova E. V.¹, Semenova O. M.¹, Krasnikov V. E.¹, Kovalevskiy D. A.²

¹ Pacific State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, e-mail: patphis-vl@mail.ru;

²Clinical Hospital at Vladivostok station, Vladivostok, e-mail: avokel@bk.ru

The article presents results of local and systemic study of interleukin-17 (IL-17) in chronic posttraumatic osteomyelitis of mandible and uncomplicated fractures of maxillofacial region. This study demonstrates importance of disturbance in a system of proinflammatory cytokines in chronic posttraumatic osteomyelitis of mandible. High local level of IL-17 was registered 3.2–4.9 times more for patients with chronic post-traumatic osteomyelitis of lower jaw at the same time it was increased 3.6–3.8 times more in serum in comparison with the reference quantities. During the first stage of monitoring it was noticed overproduction of IL-17 on both local and systemic level in the group with chronic posttraumatic osteomyelitis of mandible in aggravation phase. During the second stage of the research rates in this group were significantly higher in comparison with the group without aggravation. It means a prevalence of anti-inflammatory mechanisms with involvement of big amount of immune cells and stimulation of osteoclasts in inflammation area that contributes to the development of bone and cartilage destruction. Patients with uncomplicated fractures of maxillofacial region before treatment had high local and systemic values, which confirms activation of anti-infective protection and stimulation of cytokines and chemokines production. By 10th day rates of 32% of sufferers did not reach the reference values, that was correlated with injury severity and it shows the threat of destructive complications.

Keywords: interleukin-17, osteomyelitis, lower jaw.

Одна из важных характеристик стоматологического статуса, имеющая прогностическую значимость в оценке формирования хронических одонтогенных очагов инфекции и их целенаправленного патогенетического воздействия на организм в целом –

состояние мукозального иммунитета [3]. В отличие от периферической крови, иммунологические показатели биологических жидкостей из инфекционного очага отражают выраженность местного воспаления и могут иметь диагностическое значение при локальных патологических процессах [6; 10]. Установлено, что инфекция, развивающаяся на слизистых, коррелирует с уровнем мукозальных антител лучше, чем концентрацией антител в сыворотке крови, так как именно состав биологической жидкости из очага инфекции тесно связан с местными воспалительными реакциями [10]. Развивающиеся в челюстно-лицевой области (ЧЛО) заболевания способны нарушать гомеостаз организма, что проявляется изменением качественных и количественных характеристик ротовой жидкости [3].

Особый интерес представляет изучение роли одного из малоизученных при заболеваниях ЧЛО провоспалительного цитокина – IL-17. Он предназначен для регуляции иммунной, эндокринной, кроветворной и нервной систем [7]. Продуцируется нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, CD4⁺T-клетками. Основной функцией IL-17 является стимуляция нейтрофилов в месте воспаления, увеличение активности TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ [4; 8; 10], а также экспрессии выработки простагландина E2. Установлено, что IL-17 обладает синергизмом с TNF- α . Стимулирует активность фибробластов, участвует в аутоиммунной патологии. Также доказано, что он усиливает дифференцировку остеобластов в зрелые остеокласты [9].

Целью исследования явилась оценка уровня IL-17 в смешанной слюне и сыворотке крови при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти и неосложнённых переломах ЧЛО.

Материалы и методы. Объектом исследования стали 60 пациентов, находившиеся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Владивостока. На основании ретроспективного анализа, пациенты были распределены на 3 группы. В I группу были включены 19 больных (мужчин – 14, женщины – 5; средний возраст $42,32 \pm 3,09$ лет) с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти. Во II-21 пациент (мужчины – 13, женщины – 8; средний возраст $38,27 \pm 3,43$ лет) с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти в стадии обострения. III группу составили 20 пострадавших с неосложненными переломами ЧЛО (мужчины – 14, женщины – 6; средний возраст $34,82 \pm 2,94$ лет). В группу контроля вошли 20 клинически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами. Забор материала производился в первые сутки госпитализации пациентов в стационар и на 10 сутки лечения. Уровень цитокина оценивали методом сэндвич-варианта твердофазного ИФА с использованием специфических реактивов фирмы R&DDiagnosticInc. (USA) с чувствительностью 1 пг/мл. Статистическая обработка материала проводилась методами

параметрической описательной статистики с использованием t критерия Стьюдента с помощью программы «Biostat». Уровень статистической значимости составлял менее 0,05.

Результаты. IL-17 – провоспалительный цитокин, он участвует в этапах формирования иммунного ответа, который в свою очередь запускается в ответ на воспаление как инфекционной природы (вирусы, бактерии, грибы), так и неинфекционной – аутоиммунной природы. Так как IL-17 индуцирует синтез медиаторов воспаления, а именно TNF- α , IL-1, 6, 8, простагландины (E2) и т.д., он запускает каскад реакций иммунитета, стимулирует продукцию хемокинов, миграцию нейтрофилов к месту воспаления [4; 5]. Остеомиелит – это воспалительный гнойно-некротический процесс костного мозга, ограниченного костномозговым каналом, затем кости и, как следствие, окружающих кость тканей – это локализованный процесс и концентрация IL-17 может увеличиваться в окружающих тканях. Учитывая выше изложенное, уровень IL-17 был изучен как локально (табл. 1), так и системно (табл. 2).

Таблица 1

Содержание IL-17 в смешанной слюне у больных I, II, III группы в динамике заболевания, (пг/мл)

№	1 сутки	10 сутки	Контрольная группа
I группа	14,22±0,46*** p ₁₋₂ >0,05	9,32±0,94*** p ₁₋₂ <0,001 p ₄ <0,001	2,88±0,46
II группа	12,79±0,49*** p ₂₋₃ >0,05	15,39±0,68*** p ₂₋₃ <0,001 p ₄ >0,05	
III группа	12,74±0,55*** p ₁₋₃ >0,05	6,94±0,56*** p ₁₋₃ <0,05 p ₄ <0,001	

Обозначения: статистическая достоверность различий с контрольной группой * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; p_{1,2,3} – группы обследованных; p₄ – 1сут. – 10 сут.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что в первый день госпитализации у всех пациентов вне зависимости от стадии заболевания локальный уровень IL-17 в 4,5–5 раз превышал контрольные значения. Это подтверждает, что IL-17 участвует в развитии противoinфекционной защиты слизистых оболочек, вызывая экспрессию генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, антимикробных пептидов в эпителиальных клетках [2;5]. У пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти после проведения секвестрэктомии на 10 сутки зарегистрировано достоверное снижение показателей по сравнению с первым днем, но

уровень IL-17 продолжал оставаться выше референсных величин, вероятно, это связано с постоянной активацией его продукции микрофлорой полости рта. В то же время во второй группе обследуемых установлено умеренное увеличение содержания IL-17 в смешанной слюне, что в 1,5–2 раза выше по сравнению с показателями в I и III группе. Это указывает на сохранение активности нейтрофилов к 10 дню и стимуляцию остеокластов в очаге воспаления, что содействует развитию костной и хрящевой деструкции.

Стоит отметить, что в первые сутки госпитализации в стационаре пациентов III группы уровень IL-17 был достоверно ниже по сравнению с I группой, однако оставался выше референсных величин. Сохранение повышенных значений IL-17 в данной группе, возможно, связано с тем, что у 46 % больных зарегистрированы множественные переломы нижней челюсти со смещением отломков.

Выявлены данные в сыворотке крови на первом этапе мониторинга пациентов (табл. 2): содержание IL-17 у большинства обследованных в среднем в 3,7 раза превышало значения группы контроля, что подтверждает у них на первом этапе исследования активацию компонентов врожденного иммунитета, развитие системного воспалительного ответа и участия в нем нейтрофилов.

Таблица 2

Содержание IL-17 в сыворотке крови у больных I, II, III группы в динамике заболевания, (пг/мл)

№	1 сутки	10 сутки	Контрольная группа
I группа	17,46±0,07*** p ₁₋₂ >0,05	16,61±0,02*** p ₁₋₂ <0,05 p ₄ >0,05	4,61±0,75
II группа	18,10±0,30*** p ₂₋₃ >0,05	18,20±0,13*** p ₂₋₃ <0,001 p ₄ >0,05	
III группа	16,66±0,09*** p ₁₋₃ >0,05	13,91±0,11*** p ₁₋₃ <0,001 p ₄ <0,001	

Обозначения: статистическая достоверность различий с контрольной группой * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; p_{1,2,3} – группы обследованных; p₄ – 1 сут.–10 сут.

К десятому дню значения в I группе значения IL-17 оставались на высоком уровне и статистически значимо не отличались с первым днем. Показатели во II группе на протяжении всего лечения были в 3,9 раза выше контрольной группы. На втором этапе исследования зарегистрировано, что содержание IL-17 у них было достоверно выше по сравнению с I и III группой (табл. 2). Это свидетельствует о превалировании

провоспалительных механизмов с вовлечением большого количества иммунокомпетентных клеток. Выявлено, что данные пациентов в III группе были достоверно ниже по сравнению с первым днем госпитализации и показателями других обследуемых, однако, уровень IL-17 не достигал нормальных величин. При оценке индивидуальных показателей выявлено, что у 32 % пациентов с неосложненными переломами ЧЛЮ зарегистрировано существенное увеличение провоспалительного цитокина, что говорит об угрозе возникновения деструктивных осложнений.

Обсуждение результатов. Перелом нижней челюсти в области угла и ее ветви является одной из самых типичных травм, которую получают преимущественно мужчины молодого возраста. Риск развития посттравматического остеомиелита у этой категории больных составляет до 30–40 % [1]. Актуальность проблемы остеомиелита челюстей обусловлена тем, что в последние годы наметилась тенденция к хронизации воспалительного процесса, приводящего к тяжелым косметическим, функциональным нарушениям и к длительной нетрудоспособности и, в конечном итоге, к инвалидизации пациентов [2].

Зарегистрирован высокий локальный уровень IL-17 в 3,2–4,9 раза у пациентов I группы с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти, одновременно в 3,6–3,8 раза повышался в сыворотке крови по сравнению с референсными величинами.

Во II группе с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти в стадии обострения на первом этапе мониторинга также установлена гиперпродукция IL-17 как на локальном, так и на системном уровне. На втором этапе исследования показатели в данной группе были достоверно выше по сравнению с I группой обследованных. Это указывает о превалировании провоспалительных механизмов с вовлечением большого количества иммунокомпетентных клеток и стимуляции остеокластов в очаге воспаления, что содействует развитию костной и хрящевой деструкции.

До лечения у пациентов III группы с неосложненными переломами ЧЛЮ локальные и системные значения были высокими, что подтверждает активацию противоинфекционной защиты и стимуляцию продукции цитокинов и хемокинов. Однако к 10 дню у 32 % пострадавших показатели не достигли референсных значений, что коррелировало с тяжестью травмы и свидетельствует об угрозе развития деструктивных осложнений.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о важной роли нарушений в системе провоспалительных цитокинов при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти. Локальные показатели отражают более выраженную картину местного воспаления и могут иметь диагностическое значение. При хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти в стадии обострения установлена неконтролируемая гиперактивация IL-17, как одного из компонентов системного воспалительного ответа. Это

нарушает процессы репаративного остеогенеза и указывает на целесообразность коррекции цитокинового статуса.

Список литературы

1. Безруков С. Г., Роганов Г. Г. Профилактика травматического остеомиелита нижней челюсти // Вісник стоматології. – 2012. – № 4. – С. 67-71.
2. Блашкова С. Л., Мустафин И. Г., Халиуллина Г. Р. Роль эндогенных антимикробных пептидов в развитии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–3. – С. 461-465.
3. Бурягина Н. В., Прощаев К. И., Бессарабов В. И. Состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом апикальном периодонтите // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 30-31.
4. Красницкая А. С., Полятика А. Н. Особенности локального цитокинового статуса у пациентов с хроническим тонзилитом различной этиологии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 46-48.
5. Матвеева Л. В., Мосина Л. М. Изменение сывороточной концентрации интерлейкина-17 при заболеваниях гастродуоденальной зоны // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 8. – С.24-27.
6. Москалев А. В. Характеристика отдельных показателей врожденного и адаптивного иммунитета у больных одонтогенным остеомиелитом челюстей // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 4(48). – С.143-146.
7. Хаитов Р. М., Ярилин А. А., Пинегин Б. В. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
8. Eklund C. M. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation // Adv. Clin. Chem. – 2009. – № 48. – P.111-146.
9. Lubbets E., van den Bersselaar L., Oppers-Walgreen B. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF- κ B ligand/osteoprotegerin balance // J. Immunol. – № 170. – P. 2655-2662.
10. Springer I. N., Wiltfang J., Dunsche A. et al. A new method of monitoring osteomyelitis // Int j. oral maxillofac. surg. – 2007. – Vol. 36, № 6. – P. 527-532.