

А.В. Малышева, В.Д. Молоков, А.В. Виноградова

**ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В КРОВИ У ДЕТЕЙ
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОДОНТОГЕННЫХ КИСТ В УСЛОВИЯХ
АКТИВАЦИИ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА**

Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Хирургическое лечение одонтогеных кист у детей сопровождается значительным дисбалансом про- и антивоспалительных цитокинов в крови, а активация естественных стресс-лимитирующих систем организма предупреждает патологические реакции иммунной системы и снижает тем самым риск возникновения послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: дети, одонтогенные кисты, хирургическое лечение

**CHANGES OF CONCENTRATION OF INTERLEUKINS IN BLOOD OF CHILDREN
IN SURGICAL TREATMENT ODONTOGENOUS CYSTS UNDER THE CONDITION
OF ACTIVATION OF STRESS-LIMIT SYSTEMS OF ORGANISM**

A.V. Malisheva, V.D. Molokov, A.V. Vinogradova

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Surgical treatment of odontogenous cysts in children is accompanied by great disbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in blood, and activation of natural stress-limit systems of organism prevents pathological reactions of immune system and reduce risk of postoperative complications beginnings.

Key words: children, odontogenous cysts, surgical treatment

Одной из актуальных проблем стоматологии детского возраста являются одонтогенные кисты, т.к. хирургическое их лечение, несмотря на совершенствование методов цистотомии и цистэктомии, сопровождается по-прежнему достаточно большим количеством осложнений в послеоперационном периоде [2]. При этом одним из важнейших патогенетических механизмов является возникновение операционного стресса и стресс-индуцированных вторичных иммунодефицитов [10, 11].

В ответ на оперативное вмешательство, в том числе и в челюстно-лицевой области, особенно у детей [4], развивается стандартная воспалительная реакция, исход которой в значительной степени зависит от состояния адаптационных возможностей иммунной системы организма. Иммунологические сдвиги, являясь реакцией организма на стресс, операционную травму, анестезию и последующую антигенную нагрузку, четко отражают тяжесть операционной агрессии, сохраняются длительное время и могут способствовать развитию острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов [4, 5, 9, 15].

Воспалительные и иммунные реакции – результат взаимодействия большого количества различных систем организма, связующим звеном между которыми являются растворимые пептидные медиаторы – цитокины (интерлейкины, колониестимулирующие и ростовые факторы, интерфероны и др.). Важно подчеркнуть, что обладая про- и антивоспалительным действием, интерлейкины осуществляют регуляцию не только внут-

ри иммунной системы, но и обеспечивают многокомпонентные связи с нервной и эндокринной системами организма человека [12, 14].

При хирургическом лечении одонтогенных кист основными клетками, участвующими в образовании и физиологическом ремоделировании кости в области дефекта являются клетки макрофагального происхождения – остеобlastы и остеокласты [19]. Как и другие циркулирующие и фиксированные тканевые макрофаги, остеобlastы, остеоциты, остеокласты и фибробласты подчиняются тем же законам регуляции, как и другие клетки системы иммунитета [7], особенно в условиях дезадаптирующего действия хирургической агрессии и стресса [4, 10].

Соответственно, основной целью работы явилось выяснение характера изменений концентрации интерлейкинов в сыворотке крови у детей на этапах хирургического лечения одонтогенных кист, а также в условиях ограничения альтерирующего действия хирургического стресса путем введения метаболитов естественных стресс-лимитирующих систем организма – глицина и антиоксиданта – диквертина.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 43 ребенка в возрасте от 4 до 13 лет, из них 11 составили контрольную группу и не имели в анамнезе заболеваний зубочелюстной системы. 32 ребенка с одонтогенными кистами были подвергнуты хирургическому лечению с ис-

пользованием слизисто-надкостнично-костного лоскута [1, 2]. 15 детей из них составили группу сравнения, а 17 – основную группу. Дети этой группы 3 дня до и в течение 3-х дней после операции принимали естественный антиоксидант – диквертин (в дозе от 20 до 30 мг в сутки, в зависимости от возраста) и глицин (в дозе от 200 до 300 мг).

У детей основной и группы сравнения производили забор крови до операции, сразу после операции и через 7 дней после оперативного вмешательства. В контрольной группе забор крови проводили однократно.

Концентрацию интерлейкинов (в пкг/мл) ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Результаты обработаны статистически.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из результатов исследования, представленных в таблице 1, следует, что содержание интерлейкинов в сыворотке крови детей в контроле и до операции достаточно низкое и не превышает 60–80 пкг/мл, как для провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНО α , так и для противовоспалительного ИЛ-4.

Известно, что ИЛ-1 β является главным медиатором развития как повреждения тканей, местной воспалительной реакции, так и острофазового ответа на уровне организма [6]. В соответствии с этим находятся и наши данные, показывающие (табл. 1) 2–4 кратное увеличение содержания цитокина в ответ на операционную травму и через 7 дней после оперативного вмешательства, когда в очаге повреждения появляются нити фиброна, формируется костная мозоль, состоящая из грубо-волокнистой костной ткани [1].

По сведениям А.С. Симбирцева [12] одна сравнительно небольшая молекула ИЛ-1 β , проду-

цируемая Т-хелперами и моноцитами, стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций организма, направленных на ограничение распространения инфекции, элиминацию вынужденных микроорганизмов, некротизированных клеток и восстановлению целостности поврежденных. Однако далеко не всегда высокие концентрации ИЛ-1 β играют положительную роль в течении заболевания. Гиперпродукция цитокина сопровождается избыточными симптомами воспаления и может привести к разрушению костной ткани, за счет индукции костнорезорбирующей активности остеокластов [16, 18], а системный его эффект – к существенным нарушениям гемодинамики [6]. Из представленных результатов так же следует, что в условиях ограничения операционного стресса с помощью метаболитов стресс-лимитирующих систем, увеличение концентрации ИЛ-1 β , в ответ на оперативное вмешательство, было в несколько раз менее выражено, чем у детей группы сравнения. Это свидетельствует о более оптимальной реакции иммунной системы в этих условиях и, что особенно важно, по-видимому, происходит снижение уровня воспалительно-индукционных костных повреждений, т.к. ИЛ-1 β , в комплексе с простагландинами, брадикинином и тромбином, являются факторами, синергично увеличивающими костную резорбцию [20].

Сходными были и изменения содержания ФНО α в сыворотке крови на этапах оперативного вмешательства, хотя подъем его концентрации, в отличии от ИЛ-1 β , превышал исходный уровень в 6–8 раз. Считается, что высокий уровень ФНО α также является неблагоприятным прогностическим признаком, т.к. этот интерлейкин, связываясь с клетками, вызывает либо их избыточную пролиферацию, либо апоптоз, либо совместно с ИЛ-1 β оказывает остеолитическое действие, усиливая резорбцию костной ткани [22, 23].

Таблица 1
Изменение концентрации интерлейкинов (в пкг/мл) в сыворотке крови детей при хирургическом лечении одонтогенных кист ($M \pm m$)

Группы Цитокины	Контроль	Группа сравнения			Основная группа		
		До операции	После операции	7 дней после операции	До операции	После операции	7 дней после операции
ИЛ-1 β	64,3 ± 8,1	81,4 ± 10,1 $P_{1-2} > 0,05$	368,1 ± 30,7 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	206,0 ± 14,1 $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,01$	52,1 ± 4,8 $P_{1-6} > 0,05$	196,4 ± 11,9 $P_{1-6} < 0,001$ $P_{5-6} < 0,001$	109,7 ± 8,3 $P_{1-7} < 0,05$ $P_{4-7} < 0,01$ $P_{5-7} < 0,01$
ИЛ-2	8,3 ± 2,1	9,9 ± 2,6 $p_{1-2} > 0,05$	3,1 ± 0,9 $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	11,4 ± 2,6 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$	7,8 ± 1,9 $P_{1-5} ± 0,05$	26,7 ± 4,1 $P_{1-6} < 0,01$ $P_{5-6} < 0,01$	14,1 ± 3,7 $P_{1-7} > 0,05$ $P_{4-7} > 0,05$ $P_{5-7} < 0,05$
ИЛ-4	11,0 ± 2,2	10,8 ± 2,4 $P_{1-2} > 0,05$	28,6 ± 3,1 $P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,001$	16,1 ± 2,4 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} < 0,01$	11,1 ± 2,3 $P_{1-5} > 0,05$	49,6 ± 3,8 $P_{1-6} < 0,001$ $P_{5-6} < 0,001$	39,1 ± 4,1 $P_{1-7} < 0,001$ $P_{4-7} < 0,01$ $P_{5-7} < 0,01$
ФНО α	81,3 ± 7,6	75,4 ± 7,1 $P_{1-2} > 0,05$	439,4 ± 29,1 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	611,0 ± 54,1 $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$	68,9 ± 8,1 $P_{1-5} > 0,05$	265,1 ± 28,4 $P_{1-6} < 0,001$ $P_{5-6} < 0,001$	328,6 ± 28,1 $P_{1-7} < 0,001$ $P_{4-7} < 0,01$ $P_{5-7} < 0,001$

С этих позиций уменьшение степени постоперационного подъема ФНО α в условиях активации стресс-лимитирующих систем у детей основной группы можно рассматривать как формирование в организме оптимальных систем регуляции интенсивности операционного стресса, воспалительного процесса и процесса ремоделирования костной ткани в очаге повреждения. Это становится реальным в свете данных о том, что ФНО α действует через рецепторы на клетках гипоталамуса, гипофиза и надпочечников, оказывая влияние на выработку кортиколиберин-рилизинг фактора и пролактина [3], а высокие дозы стероидов, по механизму обратной связи, блокируют выработку ФНО α и ИЛ-1 β [21].

Из таблицы 1 также следует, что иные закономерности изменения содержания в крови под влиянием хирургического лечения одонтогенных кист характерны для ИЛ-2. Видно (табл. 1), что сразу после операции у детей в группе сравнения происходит снижение его содержания на 69 %, с восстановлением до исходного уровня к 7 дню после операции. Обращает на себя внимание также тот факт, что на фоне приема детьми глицина и диквертина уровень ИЛ-2, в ответ на оперативное вмешательство, не только не снизился, но и увеличился более чем в 3 раза.

При анализе полученных фактов следует учесть, что при выраженной стресс-реакции, которая возникает при травматической болезни, наблюдается постстрессорное снижение ИЛ-2 [8], что и обуславливает развитие различных осложнений. Следовательно, сразу после оперативного лечения одонтогенных кист, состояние иммунной системы у детей характеризуется гиперпродукцией ИЛ-1 β и ФНО α и снижением выработки ИЛ-2, что и создает условия развития самых разнообразных осложнений в послеоперационном периоде.

Другая ситуация в состоянии иммунной системы выявляется у детей основной группы. Здесь значительное увеличение уровня ИЛ-2 свидетельствует об увеличении протективных возможностей организма [13]. По-видимому, это зависит от активации клеток естественных киллеров, которые несут на своей поверхности рецепторы для ИЛ-2, усиления их цитолитических эффектов [17] и превращения их в так называемые «лимфокин-активированные киллеры» [13]. Кроме того, активированные ИЛ-2 киллеры и Т-лимфоциты являются мощными продуцентами гамма-интерферонов [17].

Из данных таблицы 1 видно, что оперативное вмешательство приводит к увеличению содержания в крови у детей противовоспалительного цитокина – ИЛ-4, причем подъем его уровня в основной группе, т.е. у детей, получавших глицин и диквертин, был почти в 2 раза выше, чем в группе сравнения. Следовательно, у детей этой группы, при относительном «недостатке» ИЛ-4, выраженность иммунных реакций плохо контролируется, что и ведет к гиперпродукции провоспалительных

цитокинов. Кроме того, известно, что ИЛ-4 усиливает продукцию антител и образование тучных клеток, ингибирует избыточную активацию макрофагов, блокирует эффекты окиси азота и свободных радикалов, выработку простагландинов, тормозит цитолитическую активность остеокластов [8, 12, 23], т.е. оптимизирует репаративные процессы в костной ткани.

Оценивая в целом представленный материал, можно прийти к заключению, что операционный стресс, закономерно возникающий во время хирургического лечения одонтогенных кист у детей, сопровождается существенными иммунологическими сдвигами, развивающимися по типу вторичного иммунодефицита и характеризующимися существенным дисбалансом интерлейкинов. Это создает условия для формирования целого ряда послеоперационных осложнений, в том числе и воспалительного генеза. Активация естественных стресс-лимитирующих систем организма, путем введения их медиаторов и метаболитов, ограничивая выраженность операционного стресса, его альтерирующие эффекты, создает условия для оптимального иммунного ответа на оперативное вмешательство и снижает тем самым риск возникновения послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова А.В. Клиническая оценка эффективности хирургического лечения одонтогенных кист у детей с использованием слизисто-надкостничного-костного лоскута: Дис. ...канд. мед. наук: 14.00.21 / ИГМУ. – Иркутск, 2000. – 116 с.
2. Виноградова А.В. Оперативное лечение кист челюстей у детей / А.В. Виноградова // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – № 1 (2). – 2000. – С. 55–56.
3. Возианов А.Ф. Цитокины / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. – Киев: «Наукова думка», 1988. – 186 с.
4. Гвак Г.В. Хирургический стресс и естественные стресс-лимитирующие системы организма у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.37 / НИИ общей реаниматологии РАМН. – М., 2005. – 46 с.
5. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах / Т.И. Гришина // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – № 4. – С. 1–14.
6. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.
7. Кирдей Е.Г. Иммунология. Избранные лекции по общей, частной и клинической иммунологии / Е.Г. Кирдей. – Иркутск, 2000. – 232 с.
8. Козлов В.К. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 5–8.
9. Коррекция вторичной иммунологической недостаточности как способ профилактики гной-

- но-септических осложнений после операции с искусственным кровообращением / Л.И. Винницкий, Е.В. Миронова, К.А. Буняян, Е.В. Инвияева // Анетезиология и реаниматология. — 2000. — № 5. — С. 46–49.
10. Meerzon F.Z. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Meerzon. — М.: Наука, 1981. — 278 с.
11. Показатели цитокинов при некоторых вариантах наркоза / И.З. Китиашвили, Н.Е. Буров, И.С. Фрейдлин, И.В. Срибний и др. // Акт. вопросы интенсивной терапии. — 2005. — Вып. 2, № 17. — С. 5–13.
12. Симбирцев А.С. Цитокины: новая система защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 2. — С. 16–22.
13. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммуногегуляции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 9–13.
14. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой антицитокиновой терапии / В.П. Шичкин // Иммунология. — 1998. — № 2. — С. 16–22.
15. Duration of postoperative immunosuppression assessed by repeated delayed type hypersensitivity skin tests / Y. Hammer, H. Nielsen, F. Moesgaard, H. Kehlet // Eur. Res. — 1992. — Vol. 24. — P. 133–137.
16. Induction of bone morphogenetic protein-2 by interleukin-1 in human fibroblasts / M. Fowler, M. Neff, R. Borqhaei, E. Pease et al. // Biochemical and biophysical research communications. — 1988. — Vol. 248 (3). — P. 450–453.
17. Immunobiology: the Immune System in Health and Disease / Ch. Janeway, P. Travers, N. Walport, Y. Capra. — London, 1999. — P. 386.
18. Interleukin-1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in absence of osteoblasts / stromal cells / E. Jimi, Y. Nacamura, Y. Duong, T. Ykebe et al. // Exp. cell research. — 1999. — Vol. 247 (1). — P. 84–93.
19. Ferreira S. Are macrofages the body's alarm cells? / S. Ferreira // Agents and Actions. 1980. — Vol. 10, N 3. — P. 229–330.
20. Lerner U. Regulation of bone metabolism by the kallikrein-kinin system, the coagulation cascade, and acute-phase reactions / U. Lerner // Oral surgery, Oral medicine and Oral pathology. — 1994. — Vol. 78 (4). — P. 481–493.
21. Regulation of interleukin-6 expression in human osteoblastic cells in vitro / T. Hierl, Y. Borcsok, U. Sommer, R. Ziegler et al. // Exp. and Clin. endocrinol. and diabetes. — 1998. — N 139 (4). — P. 1564–1636.
22. Surface-associated proteins from Staphylococcus aureus demonstrate potent bone resorbing activity / S. Nair, Y. Song, S. Meghji, M. Harris et al. // J. of Bone and Mineral res. — 1995. — Vol. 10 (5). — P. 796–830.
23. Teitelbaum S. Bone resorption by osteoclasts / S. Teitelbaum // Science. — 2000. — Vol. 289. — P. 1504–1508.