

## МИЕЛОПЕРОКСИДАЗА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ

КАБАНОВА А.А., ОКУЛИЧ В.К., БОГДАН Н.Ю.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

**Резюме.** Цель исследования – изучить содержание миелопероксидазы (МПО) в ротовой жидкости при одонтогенных флегмонах и определить ее диагностическую значимость. Использовано 214 проб ротовой жидкости, полученной от 64 пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложнившимся флегмоной одного клетчаточного пространства (38 пациентов) и двух и более клетчаточных пространств (26 пациентов). Определение МПО проводилось по методике Шиндлера. В результате определено, что уровень МПО ротовой жидкости у пациентов с одонтогенными флегмонами выше уровня здоровых людей, при этом уровень МПО пациентов с распространенными флегмонами выше, чем у пациентов с ограниченными флегмонами. Предложена формула для определения распространенности гнойно-воспалительного процесса по содержанию МПО в ротовой жидкости.

**Ключевые слова:** миелопероксидаза, ротовая жидкость, одонтогенные флегмоны.

**Abstract.** The aim of this research is to study the content of myeloperoxidase (MPO) in the oral liquid in patients with odontogenic phlegmons and to determine its diagnostic value. 214 samples of the oral liquid received from 64 patients with acute odontogenic osteomyelitis of the lower jaw complicated by phlegmon of one of the cellular spaces (38 patients) and phlegmon of two or more cellular spaces (26 patients) have been studied. MPO was determined by means of the modified Schindler's technique. As a result it has been established, that MPO level of the oral liquid in patients with odontogenic phlegmons is above its level in healthy people, MPO level in patients with the widespread phlegmons being higher than that in patients with the limited phlegmons. The formula to determine the prevalence of pyo-inflammatory process according to MPO content in the oral liquid has been proposed.

Проблемы хирургической инфекции остаются одними из наиболее приоритетных, несмотря на внедрение новых высоких технологий в хирургии [1, 2]. Диагностика распространенности гнойного процесса, прогнозирование тяжелого течения хи-

рургической инфекции, вероятность неблагоприятного исхода традиционно основываются на изменениях, происходящих в макроорганизме [3], в том числе и на изменениях его неспецифической резистентности.

Известно, что реакции неспецифической резистентности организма являются основой невосприимчивости к инфекционным агентам [4]. Противомикробная защита осуществляется благодаря совокупности влияния как клеточных,

*Адрес для корреспонденции:* 210000, г. Витебск, ул. Пешеходная, 21. Тел. моб.: 8 (029) 295-33-54 – Кабанова А.А.

так и гуморальных факторов [5, 6]. Фоновое состояние неспецифической резистентности организма во многом определяет развитие и исход любого инфекционного процесса [7]. Нейтрофильные гранулоциты осуществляют первую линию антимикробной защиты, и от их функционального потенциала во многом зависят течение и исход воспалительного процесса. В нейтрофилах и моноцитах/макрофагах локализована миелопероксидаза, которая является наиболее универсальным показателем противомикробного иммунитета [8-10]. Она входит в качестве фермента в состав микробоцидной миелопероксидазной системы [11]. Нарушение равновесия между активностью миелопероксидазы и микробными факторами приводит к изменению резистентности организма, являясь важным звеном патогенеза различных заболеваний. Так, выявлено увеличение содержания миелопероксидазы в слюне при заболеваниях тканей периодонта [12]. Однако содержание миелопероксидазы в ротовой жидкости при одонтогенных флегмонах челюстно-лицевой области до сих пор не изучено. Не определена диагностическая значимость данного показателя в определении распространенности гнойно-воспалительного процесса.

Цель исследования – изучить содержание МПО в ротовой жидкости при одонтогенных флегмонах и определить ее диагностическую значимость.

### Методы

Использовано 214 проб ротовой жидкости, полученной от 64 пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложнившимся флегмоной окологлазничных мягких тканей, находившихся на стационарном лечении в стоматологическом отделении Витебской областной клинической больницы. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от распространенности гнойно-воспалительного процесса: у группы 1 (38 человек) имела место одонтогенная флегмона одного клетчаточного пространства, у группы 2 (26 человек) – двух и более клетчаточных пространств. Группу контроля составили 15 человек без общесоматической и гнойно-воспа-

лительной патологии челюстно-лицевой области. Все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу. Всем пациентам в день поступления проводилась первичная хирургическая обработка (ПХО) гнойного очага, назначалась антибактериальная, десенсибилизирующая, дезинтоксикационная терапия. По истечении среднего для данной патологии срока лечения пациенты были выписаны, у них не наблюдалось дальнейшего распространения процесса, не было тяжелых осложнений, таких, как флегмона шеи и медиастинит. Забор ротовой жидкости производился натощак 4 раза в течение срока госпитализации: 1 проба – в день поступления в стационар перед проведением ПХО гнойного очага, 2 проба – на 2 день госпитализации, т.е. на следующий день после ПХО, 3 проба – на 4 день госпитализации, 4 проба – в первый день клинического выздоровления, совпадающий с выпиской пациента из стационара. Определение миелопероксидазы (МПО) в ротовой жидкости проводилось по предложенной нами модификации метода Шиндлера и соавторов. Для постановки метода использовался 0,1 мМ хромогенный субстрат 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) и гидропирит как источник 0,05 мМ перекиси водорода, который готовился на 0,1 М ацетатном буфере с pH 4,4. В качестве стоп-раствора использовали азид натрия в конечной концентрации в растворе 20 мМ. При расщеплении перекиси водорода атомарный кислород окислялся хромогенным субстратом, который пропорционально менял цвет с бесцветного до сине-зеленого, с максимальным спектром поглощения при длине волны 412 нм. Пересчет активности в Unit проводили по калибровочному графику с коэффициентом корреляции 0,96 ( $p < 0,001$ ), построенному по стандартной пероксидазе коровьего молока производства «Sigma».

Полученные результаты обрабатывались с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и «Excel». Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков. При распределении признака, отличным от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ), результаты представляли в виде Me (LQ; UQ). Оценку статисти-

ческой значимости различий между зависимыми группами (уровень МПО в динамике лечения) проводили с учетом распределения признака с использованием дисперсионного анализа по Фридмену и непараметрического теста Вилкоксона. Для оценки статистической значимости между независимыми группами использовался критерий Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , при множественных сравнениях использовалась поправка Бонферони [13].

### Результаты и обсуждения

В контрольной группе уровень миелопероксидазы в ротовой жидкости составил  $4,88 \pm 0,04$  Unit.

Содержание миелопероксидазы в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами одного и двух и более клетчаточных пространств представлены в таблицах 1 и 2.

В группах 1 и 2 выявлены отличия между показателями МПО в ротовой жидкости на разных сроках лечения с помощью непараметрического метода Фридмена ( $p < 0,05$ ). В группе 1 с учетом поправки Бонферони выявлено статистически значимое повышение уровня МПО в ротовой жидкости на 2-ой день лечения от-

носительно дня поступления –  $p = 0,04$ ,  $p < 0,05$ . По завершении лечения в пробе 4 изучаемый показатель был ниже, чем в пробе 1,2,3: соответственно  $p = 0,003$ ;  $p = 0,0001$ ;  $p = 0,001$ ,  $p < 0,05$ . В группе 2 динамика показателей МПО была сопоставима с группой 1, имелись статистически значимые отличия между аналогичными пробами. Так, на следующий день после ПХО гнойного очага уровень МПО был выше, чем в день поступления пациента в стационар до проведения ПХО –  $p = 0,03$ ,  $p < 0,05$ . В конце лечения содержание МПО в ротовой жидкости снижалось относительно 1-го, 2-го и 4-го дня лечения:  $p = 0,006$ ,  $p = 0,004$ ,  $p = 0,03$ ,  $p < 0,05$ .

Таким образом, полученные колебания уровня МПО ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами одного и двух и более клетчаточных пространств свидетельствуют о повышении уровня МПО после проведения оперативного вмешательства и его снижении со дня поступления к моменту выписки из стационара.

Сравнение содержания МПО пациентов с различной распространенностью гнойно-воспалительного процесса с помощью критерия Манна-Уитни выявлен статистически значимый более высокий уровень МПО в группе 2 во всех пробах ротовой жидкости ( $p_1 = 0,0003$ ,  $p_2 = 0,0001$ ,

Таблица 1

**Содержание МПО в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами одного клетчаточного пространства, Unit**

| Проба | n  | Me    | LQ   | UQ    |
|-------|----|-------|------|-------|
| 1     | 32 | 6,16  | 5,32 | 11,58 |
| 2     | 32 | 14,74 | 6,61 | 23,8  |
| 3     | 28 | 6,16  | 5,34 | 12,13 |
| 4     | 31 | 4,69  | 4,36 | 5,72  |

Таблица 2

**Содержание МПО в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств, Unit**

| Проба | n  | Me    | LQ    | UQ    |
|-------|----|-------|-------|-------|
| 1     | 20 | 11,05 | 9,57  | 18,75 |
| 2     | 20 | 57,49 | 18,13 | 68,61 |
| 3     | 26 | 9,33  | 6,12  | 28,3  |
| 4     | 25 | 5,09  | 4,76  | 6,4   |

$p_3=0,04$ ,  $p_4=0,02$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 3). Это свидетельствует о более выраженных изменениях неспецифических иммунных реакций при распространенном на два и более клетчаточных пространства гнойно-воспалительном процессе.

При сравнении пациентов первой группы со здоровыми людьми контрольной группы выявлено статистически значимое повышение уровня МПО в ротовой жидкости в первый ( $p=0,00007$ ), второй ( $p=0,0000$ ) и четвертый день лечения ( $p=0,00006$ ),  $p<0,001$ . Однако, в конце лечения содержание МПО у опытной группы с одонтогенными флегмонами одного клетчаточного пространства не отличалось от уровня МПО контрольной группы,  $p>0,05$ . При сравнении пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств с контрольной группой статистически значимое повышение уровня МПО наблюдалось во всех пробах, в том числе и в пробе 4 (первый день клинического выздоровления). Соответственно, уровень значимости отличий уровня МПО здоровых людей от уровня МПО в различных пробах пациентов группы 2 составил:  $p_1=0,000001$ ,  $p_2=0,000001$ ,  $p_3=0,000001$  ( $p<0,001$ ),  $p_4=0,02$  ( $p<0,05$ ).

Таким образом, уровень МПО у пациентов с одонтогенными флегмонами выше уровня здоровых людей. К моменту клинического выздоровления у пациентов с одонтогенными флегмонами одного клетчаточного пространства изучаемый показатель не отличался от показателя контрольной группы, в то же время в пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств к моменту купирования воспалительных явлений уровень МПО ротовой жидкости оставался повышенным.

Проведен нелинейный регрессионный анализ зависимости принадлежности к группе пациентов с одонтогенной флегмоной одного клетчаточного пространства или к группе с распространением гнойно-воспалительного процесса на два и более пространства от уровня МПО в ротовой жидкости, определенной в момент поступления пациента в стационар. Использована функция в программе «Statistica 6,0» логит-регрессия. Вычислены коэффициенты регрессии  $b_0=-1,76$  ( $p=0,005$ ),  $b_1=0,107$  ( $p=0,02$ ),  $r$  для модели в целом составляет 0,005.

В результате получено уравнение для определения вероятности (шанса) отнесения пациента ко второй группе:

$$y = e^{0,107x - 1,76} / (1 + e^{0,107x - 1,76}),$$

где  $y$  – шанс попадания пациента в группу 2;

$e - \text{const} = 2,72$ ;

$x$  – значение МПО в пробе 1.

Вероятность отнесения пациента к группе 1 составляет 1- $y$ .

Отношение шансов (ОШ) – это соотношение вероятности отнесения пациента к одной группе и вероятности отнесения к другой группе.

Пример. В стационар челюстно-лицевой хирургии поступил пациент с жалобами на болезненную припухлость в подчелюстной области справа, 4 дня назад заболел зуб на нижней челюсти справа, появилась и медленно увеличивалась припухлость. Объективно определяется отек, плотный воспалительный инфильтрат в правой подчелюстной области резко болезненный при пальпации, открывание рта болезненно. Содержание МПО в ротовой жидкости составило 4,9 Unit. Ввели по-

Таблица 3

**Результаты сравнения содержания МПО в ротовой жидкости пациентов с одонтогенным флегмонами различной распространенности**

| Сравниваемые показатели МПО | Группа 1 (Me), Unit | Группа 2 (Me), Unit | p      |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Проба 1                     | 6,16                | 11,05               | 0,0003 |
| Проба 2                     | 14,73               | 57,49               | 0,0001 |
| Проба 3                     | 6,16                | 9,33                | 0,04   |
| Проба 4                     | 4,69                | 5,09                | 0,02   |

лученный результат в формулу в качестве переменной  $x$ . Получили шанс попадания пациента во вторую группу 23,5 %, а шанс попадания в первую группу  $100\%-23,5\%=76,5\%$ .

$$\text{ОШ}=76,5\%/23,5\%=3,24.$$

Следовательно, вероятность того, что у пациента имеется флегмона одного клетчаточного пространства, в 3,24 раза выше, чем вероятность развития распространенной флегмоны. Данный показатель будет использован при постановке диагноза до проведения ПХО гнойного очага.

### Заключение

В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Уровень МПО в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств выше, чем у пациентов с флегмоной одного клетчаточного пространства, в течение всего срока госпитализации вплоть до клинического выздоровления: соответственно МПО1 11,05 и 6,16 Unit; МПО2 57,49 и 14,74 Unit; МПО3 9,33 и 6,16 Unit; МПО4 5,09 и 4,69 Unit. Динамика уровня МПО ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами одного и двух и более клетчаточных пространств в течение срока госпитализации свидетельствует о повышении уровня МПО после проведения оперативного вмешательства и его статистически значимом снижении со дня поступления к моменту выписки из стационара.

2. Уровень МПО ротовой жидкости у пациентов с одонтогенными флегмонами выше уровня здоровых людей. К моменту клинического выздоровления у пациентов с одонтогенными флегмонами одного клетчаточного пространства содержание МПО (4,69 Unit) не отличается от показателя контрольной группы (4,88 Unit), в то же время у пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств к моменту купирования воспалительных явлений уровень МПО ротовой жидкости остается повышенным (5,09 Unit).

3. Полученная формула определения шанса наличия у пациента флегмоны двух и более клетчаточных пространств позволяет

более точно поставить диагноз до проведения ПХО гнойного очага.

### Литература

1. Светухин, А.М. Гнойная хирургия: современное состояние проблемы / А.М. Светухин, Ю.А. Амирасланов // 50 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева. – М.: Медия Медика, 2003 – С. 235–242.
2. Жуков, Б.Н. Хирургия: учебник. / Б.Н. Жуков, С.А. Быстров. – М.: 2008. – 384 с.
3. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure / J.L. Vincent [et al.] // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22: – P.707–710.
4. Маянский, А.Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А.Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2, №4. – С. 3-10.
5. Jie, Y.H. Immunomodulatory effects of Panax Ginseng C.A. Meyer in the mouse / Y.H. Jie, S. Cammisuli, M. Baggiolini // Agents Actions. – 1984. – №15. – P. 386–391.
6. Alam, M. Purification, reconstitution and polymorphic transition of halobacterial flagella / M. Alam, D. Oesterhelt // J. Mol. Biol. – 1987. – №194(3). – P. 495–499.
7. Нагоев, Б.С. Состояние показателей свободнорадикального окисления липидов у больных бактериальной ангиной / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева // Вестн. оториноларингологии. – 2008. – №5. – С. 36-40.
8. Саидов, М.З. Спектрофотометрический способ определения активности миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках / М.З. Саидов, Б.В. Пинегин // Лаб. дело. – 1991. – №3. – С. 56–59.
9. Драгомирецкая, Н.В. Диагностическое значение определения лизосомальных катионных белков и активности миелопероксидазы лейкоцитов в дуоденальном содержимом при вирусном гепатите В / Н.В. Драгомирецкая, Ю.И. Бажора // Клин. лаб. диагностика. – 1992. – №7 – С.52- 54.
10. Ашкинази, В.И. Функциональная активность нейтрофилов ротовой полости человека: автореф. ... дис. канд.-мед.наук / В.И. Ашкинази. – Н. Новгород, 1998. – 119 с.
11. Клебанов, Г.И. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов / Г.И. Клебанов, Ю.А. Владимиров // Успехи современной биологии. – 1999. – Т.119, №5. – С. 462-475.
12. Novel assay system for myeloperoxidase activity in whole saliva / W.Sakamoto [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2008. – №41. – P. 584-590.
13. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О.Ю. Реброва. – М.: МедияСфера, 2002. – 312 с.

Поступила 21.01.2011 г.

Принята в печать 18.02.2011 г.