

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С АКТИНОМИКОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

Агаева Н. А., Азизов Р.Ф., Караев З.О.*

Кафедра микробиологии и иммунологии
Азербайджанского Медицинского Университета,
г. Баку, Азербайджан

© Коллектив авторов, 2008

В представленной работе выявлены особенности изменения провоспалительных цитокинов — $TNF-\alpha$ и $IL-1$ в сыворотке крови больных шейно-лицевым актиномикозом (I группа) и различных групп больных с патологией полости рта — хронический пародонтоз, гингивит, одонтогенная флегмона и абсцесс (II группа). Установлено, что у всех обследуемых групп больных концентрации $TNF-\alpha$ и $IL-1$ увеличивались по сравнению с таковыми в контроле. Это было особенно заметно у больных одонтогенной флегмоной и абсцессом, хроническим пародонтизмом и гингивитом, вызванными актиномицетами в ассоциации с другими бактериальными агентами (*Staphylococcus spp.*, *Veillonella*, *Pseudomonas* и др.), что, видимо, свидетельствует об активности воспалительного процесса.

Ключевые слова: абсцесс, гингивит, одонтогенный, пародонит, флегмона, цитокины

PROINFLAMMATION CYTOKINES IN PATIENTS WITH ACTINOMYCOTIC DISORDERS

Agueva N.A., Azizov R.F., Karaev Z.O.

Azerbaijan Medical University, Department of
Microbiology and Immunology, Baku, Azerbaijan

© Collective of authors, 2008

The present study was conducted to investigate the interleukin-1 ($IL-1$) and tumor necrosis factor — alpha ($TNF-\alpha$) in blood serum in patients with cervicofacial actinomycosis (I group) and in individuals with different diseases (chronic parodontitis, gingivitis, odontogenic phlegmon and abscess) of the oral cavity (II group), caused by *Actinomyces* spp. (I group), *Actinomyces* in the associations with other microorganisms (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Veillonella*, *Porphyromonas*, *Pseudomonas* and et all) (IIa subgroups) and without *Actinomyces* with other microorganisms (IIb subgroups). The levels of cytokines varied widely between patients with cervicofacial

actinomycosis and other groups. Concentrations of $IL-1$ and $TNF-\alpha$ increased significantly in of all group patients in comparison with control group, especially in patients with odontogenic phlegmon and abscess, parodontitis and gingivitis, caused by *Actinomyces* in the associations with other microorganisms (subgroups a) and without *actinomyces*, only by other bacteria (subgroups b). It is concluded that the increasing concentration of $TNF-\alpha$ and $IL-1$ may depend on activity of inflammation processes.

Key words: abscess, cervicofacial, cytokines, flegmon, gingivitis, odontogen, parodontitis

ВВЕДЕНИЕ

Актиномикоз — хроническое гнойное гранулематозное (инфекционное) заболевание человека и животных, вызываемое внедрением в организм так называемых «лучистых грибков — актиномицетов» — бактерий семейства *Actinomycetaceae* [1-4]. Различают две формы актиномицета в культуре: в виде ветвистых нитей, растущих в присутствии кислорода (аэробы), и в виде мелких палочек, растущих только в отсутствии кислорода (анаэробы). Актиномицеты широко распространены в природе — на растениях, злаках, в воздухе, в воде и почве. У человека они обитают в большом количестве в полости рта, не причиняя ему никакого вреда; однако, при определенных, пока неизвестных условиях, они становятся потенциально патогенными и вызывают заболевание. Заражение человека происходит актиномицетами, преимущественно обитающими в полости рта, желудочно-кишечном тракте, при этом они приобретают патогенные свойства. Актиномицеты могут поражать все ткани и органы человеческого и животного организмов. Распространение актиномицетов по организму больного происходит по подкожной и подслизистой клетчаткам, по кровеносным и отчасти — по лимфатическим сосудам. Чаще всего описывают шейно-лицевой актиномикоз, актиномикоз легких и грудной стенки, брюшной полости, гениталий у женщин и т.д. Микроаэрофильные актиномицеты — *Actinomyces viscosus*, *A. naeslundii*, *A. israelii* являются обычными обитателями полости рта и могут быть изолированы из слюны зубно-десневого кармана у многих здоровых людей. При несоблюдении гигиенических требований некоторые актиномицеты могут образовывать бляшки на деснах зубов и тяжелые формы гингивитов. Актиномицеты могут быть также выделены из корневой поверхности кариесных зубов, из поражений других периодонтальных заболеваний. Вместе с тем патогенетическая роль актиномицетов во всех этих ситуациях остается не вполне ясной.

Цель настоящего исследования — изучение особенностей изменений содержания провоспалительных цитокинов — $TNF-\alpha$ и $IL-1$ у больных актиномикозом ротовой полости и шейно-лицевой области.

* Контактная информация: Караев Закир Омарович, тел. (0099412) 495-49-78

** Примечание: актиномицеты и актиномикоз в России до сих пор являются объектами микологических лабораторий и клиник

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 209 пациентов, проходивших клиничко-лабораторное обследование и лечение в профильных медицинских учреждениях города Баку: в отделении челюстно-лицевой хирургии Бакинского медицинского клинического центра, в отделении челюстно-лицевой хирургии республиканской клинической больницы имени М.Э. Миркасинова, в стоматологической поликлинике Азербайджанского медицинского университета. Возраст больных — от 15 до 67 лет, мужчин — 120 (47,5%), женщин — 89 (42,5%). Среди них у 14 больных (I группа) был выявлен актиномикоз шейно-лицевой области, у 178 пациентов (II группа) — различные инфекции полости рта, вызванные актиномицетами в ассоциации с другими бактериями, в частности: у 50 больных хроническим пародондитом, у 83 больных гингивитом, у 46 больных одонтогенной флегмоной, у 17 больных одонтогенным абсцессом. Контрольную III группу составили 40 практически здоровых человек соответствующего возраста (табл.1). Обследование больных и постановку диагноза проводили клиницисты-стоматологи на основании анамнеза, клинических наблюдений и лабораторных данных. Микробиологическое исследование включало бактериоскопическое и бактериологическое изучение патологических материалов, взятых из ротовой полости (смывная жидкость, гной из флегмон и абсцессов, материалы из пародонтального кармана зубов и из гингивальной щели).

Ротовую нестимулированную смывную жидкость собирали у пациентов утром натощак в сухую чистую пробирку, находящуюся в контейнере со льдом, в количестве 10 мл и центрифугировали при 2500 оборотах в течение 15 минут. Надосадочную жидкость отделяли и использовали для исследования. Первоначально было проведено микроскопическое исследование мазков, приготовленных из патологических материалов больных.

Одновременно проводили бактериологическое изучение материалов, взятых у больных и контрольных лиц. Посев материала производили на крахмально-аммиачном агаре, мясопептонном агаре (МПА), на среде Сабуро, кровяном агаре и при инкубировании их (37 °С) в течение 7-15 дней одновременно в аэробных и анаэробных условиях по общепринятым методам. Выделенные культуры микроорганизмов идентифицировали до вида. Определение концентрации TNF-α и IL-1 проводили в сыворотке крови соответствующих групп больных. С этой целью сыворотку крови больных и контрольных лиц исследовали с помощью коммерческого набора реагентов фирмы «Pro-Con» (СПб., РФ), предназначенного для количественного определения TNF-α и IL-1 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрации TNF-α и IL-1 выражали в пг/мл. Микробиологические и иммунологические исследования патологических материа-

лов, взятых у больных, проводили на кафедре микробиологии и иммунологии АМУ.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью программной системы Statistica for Windows 6.0 с использованием критерия достоверности Стьюдента (t), с расчетом средней арифметической величины (m) и ошибкой средней (t). Различия сопоставляемых данных считали достоверными при $p < 0,05$, т.е. доверительный интервал 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных I группы актиномикотическое поражение шейно-лицевой области проявлялось формированием плотных болезненных подкожных узлов размером 4х6 см на щеках, подчелюстной и заушной областях, которые быстро увеличивались. Кожные покровы над ними были багово-цианотичного оттенка, гиперемизированы, при пальпации в центре ощущали размягчение и флюктуацию. При микробиологическом исследовании инфильтрата, полученного пункцией пораженного участка, было обильное количество желтоватого гноя в виде комков с примесью крошкообразных масс. Данные лабораторного исследования пунктата: гной желтоватого цвета с белесоватыми крупинками, большое количество лейкоцитов в стадии распада; обнаружены друзы актиномицета. При культивировании этого же патологического материала были выделены актиномицеты (*A. viscosus* — $6,0 \cdot 10^6$ КОЕ/г, *A. odontolyticus* — $5,8 \cdot 10^6$ КОЕ/г, *A. israelii* — $4,0 \cdot 10^6$ КОЕ/г и др.). *Mycobacterium tuberculosis* и других микроорганизмов не выявляли. У больных второй группы результат микробиологического исследования несколько отличался. В патологических материалах у этой группы больных практически во всех случаях исследования актиномицеты были изолированы в ассоциации с другими микроорганизмами — *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Bacterioides*, *Actinobacillus*, *Haemophilus* и др. (табл.). При этом следует отметить, что при гистологическом изучении ни в одном случае не удалось выявить актиномикотические друзы.

Из представленных в таблице 1 данных обращает на себя внимание также то обстоятельство, что у больных второй группы (подгруппы а) частота выделения *Actinomyces* spp. из патологических материалов в ассоциации с другими бактериями была фактически одинаковой. Так, у больных пародонитом *Actinomyces* spp. был выявлен у 23 лиц (48%) из 50 обследованных, у больных гингивитом — у 33 (39,8%) из 83, у больных одонтогенной флегмоной и абсцессом, соответственно, у 17 (37%) из 45 и у 7 (41%) из 17 больных. При этом основными ассоциантами с *Actinomyces* spp. являлись *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Porphyromonas*, *Veillonella* spp., *Pseudomonas* spp. и *Candida* spp.

Следует отметить, что у второй, относительно большей части, этих же больных (подгруппы б)

Таблица 1

Результаты микробиологического исследования и содержания TNF-α и IL-1 (пг/мл) в сыворотке крови у исследуемых больных

Группа и характеристика больных	Количество больных	Основные этиологические агенты заболеваний, изолированных из пораженных участков	Содержание цитокинов в сыворотке крови	
			TNF-α (пг/мл)	IL-1 (пг/мл)
I — Актиномикоз шейно-лицевой части	14	<i>Actinomyces</i> spp., в том числе <i>A. israelii</i> — у 3 больных, <i>A. naeslundii</i> — у 2-х, <i>A. odontolyticus</i> — у 4-х, <i>A. viscosus</i> — у 2-х	58,7* ± 0,02	62,3* ± 0,7
II — инфекции слизистых оболочек полости рта и зубов	Пародонтит	а) <i>Actinomyces</i> spp. в ассоциации с <i>Streptococcus</i> spp., <i>Veillonella</i> и др. — у 23 (46%) больных	71,8* ± 0,09	72,3* ± 0,5
		б) <i>Porphyromonas</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Actinobacillus</i> и др. — у 27 (54%) больных	169,6* ± 0,06	236,8* ± 0,3
	Гингивит	а) <i>Actinomyces</i> spp. в ассоциации с <i>Streptococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp. — у 33 (39,8%) больных	77,3* ± 1,0	78,4* ± 1,1
		б) <i>Porphyromonas</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> spp. — у 50 (60,2%) больных	102,5* ± 1,1	106,5* ± 1,3
	Одонтогенная флегмона	а) <i>Actinomyces</i> spp. в ассоциации с <i>Staphylococcus</i> spp. — у 17 (37%) больных	144,8* ± 0,05	151,3* ± 0,07
		б) <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>C. albicans</i> др. — у 28 (63%) больных	148,1* ± 0,04	189,7* ± 0,04
	Одонтогенный абсцесс	а) <i>Actinomyces</i> spp. в ассоциации с <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Actinobacillus</i> и др. — у 7 (41%) больных	135,9* ± 0,01	154,1* ± 0,03
		б) <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> и др. — у 10 (59%) больных	138,7* ± 0,55	166,5* ± 0,08
III — Контрольная группа	40	<i>Candida</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Neisseria</i> и др.	41,9 ± 0,01	40,5 ± 1,45

* Различия показателей в группах достоверны при $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем

из соответствующих патологических материалов *Actinomyces* spp. выделить не удалось. При этом практически во всех подгруппах этиология заболевания носила полимикробный характер. Так, в частности, у больных пародонтитом (27 человек) ассоциантами были *Porphyromonas*, *Streptococcus*, *Actinobacillus* и др., у больных гингивитом — *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* и др., у больных одонтогенной флегмоной и абсцессом, соответственно, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *C. albicans* и *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* и др.

У лиц контрольной группы со слизистых оболочек полости рта, в основном, удалось выделить *Streptococcus* spp., иногда — *Neisseria* sp. и *Candida* spp.

Следовательно, в результате микробиологического изучения исследуемых пациентов выделены три основные группы:

- 1) больные, у которых этиологическим агентом являлся *Actinomyces* spp.;
- 2) *Actinomyces* spp. в ассоциации с другими микроорганизмами;
- 3) группа, где патологические процессы обусловлены полиморфной микробной ассоциацией без *Actinomyces* spp.

Правомерно предположить, что одним из аспектов выявленных особенностей могут быть предшествующие состояния местных и системных факторов иммунной реактивности организма. В связи с этим, мы попытались изучить состояние провоспалительных цитокинов у исследуемых нами больных.

Из представленных в таблице данных следует, что по сравнению с данными в контрольной группе (TNF-α 41,9 ± 0,01 пг/мл, IL-1 40,5 ± 1,45 пг/мл), концентрации провоспалительных цитокинов у боль-

ных как I, так и II группы существенно увеличивались. При этом обращают на себя внимание наиболее высокие показатели уровня цитокинов у больных одонтогенной флегмоной и абсцессом, обусловленные как *Actinomyces* spp. в ассоциации с другими микроорганизмами, так и без них. Относительно более высокое содержание цитокинов в сыворотке крови также у больных пародонтитом и гингивитом, где этиологическими агентами заболеваний являлись другие микроорганизмы без ассоциации с *Actinomyces* spp. Что касается больных актиномикозом шейно-лицевой области (I группа), а также больных пародонтитом и гингивитом (II группа а), у которых заболевания были вызваны актиномицетами в сочетании с другими микроорганизмами, то у них уровни цитокинов в сыворотке крови были практически одинаковы. Можно полагать, что отмеченные изменения в концентрации цитокинов обусловлены у больных остротой воспалительных процессов. По всей вероятности, как актиномикозу шейно-лицевой области, так и пародонтиту и гингивиту, обусловленных актиномицетами в ассоциации с другими микроорганизмами, было свойственно хроническое течение. Напротив, у больных одонтогенной флегмоной и абсцессом, обусловленных актиномицетами в ассоциации с другими микроорганизмами и без них, а также у больных пародонтитом и гингивитом, вызванных другими микроорганизмами, воспалительный процесс (как гнойный, так и без него) протекал остро, что сказывалось на содержании провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1) в сыворотке крови и способствовало более значительному увеличению их концентрации.

На основании вышеизложенного можно заключить, что у больных с актиномикозами шейно-

лицевой области, а также ротовой полости с разными патологическими процессами, которые были обусловлены актиномицетами в ассоциации с другими микроорганизмами и без них, были выявлены существенные изменения в состоянии иммунной реактивности организма. Эти результаты представляют

интерес для понимания этиопатогенетических механизмов патологических процессов, обусловленных актиномицетами, и для совершенствования принципов диагностики и лечения больных с соответствующими воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Langevelde P., Joop K., et.al.* Endotoxin, cytokines, and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk of mortality // Clin. Infect. Dis. – 2000.- Vol. 31.- P. 1343-8.
2. *Van Diesel J.T., Van langevelde P., et.al.* An anti-inflammatory cytokine profile is associated with mortality in febrile patients admitted to the hospital //Lancet.- 1998.- Vol. 351.- P. 950-3.
3. *De Werra I. Jaccard C., Corradin B., et.al.* Cytokines, nitrite (nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparison in potions with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia// Crit. Care Med. – 1997.- Vol. 25.- P. 607-13.
4. *Martin G.T. and Bernard M.* Cytokine and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications // Clin. Infect. Dis.- 1999.- Vol. 28.- P. 1-12.

Поступила в редакцию журнала 23.06.08

Рецензент: А.Е.Учеваткина

