

# ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛИЦА И ШЕИ

Карзакова Л.М., Сидоров И.А., Волков А.Н.,  
Кудряшов С.И.

ФБОУ «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

**Резюме.** В работе представлены результаты обследования 100 больных с тяжелыми гнойно-воспалительными заболеваниями лица и шеи. Установлено, что у больных с данной патологией индуцируется продукция IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, Ra-IL-1 $\beta$ . Выделен неблагоприятный в клиническом отношении тип цитокинового профиля у больных с тяжелыми ГВЗ лица и шеи, основной чертой которого является сдвиг баланса продукции цитокинов в сторону роста продукции иммуносупрессирующих цитокинов.

**Ключевые слова:** цитокины, гнойно-воспалительные заболевания.

*Karzakova L.M., Sidorov I.A., Volkov A.N., Kudryashov S.I.*

## SOME FEATURES OF CYTOKINE PROFILE IN SEVERE PYOINFLAMMATORY DISEASES OF FACE AND NECK

**Abstract.** This work presents immunological data of one-hundred patients with severe pyoinflammatory diseases of face and neck area. Upon laboratory evaluation of patients with such pathology, it was shown that production of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, Ra-IL-1 $\beta$  is induced in this cohort. A clinically unfavorable pattern of cytokine profile was specified in patients with severe pyoinflammatory diseases of face and neck region. Its common feature is an imbalance in cytokine network associated with overproduction of immunosuppressive cytokines. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 4-5, pp 433-438)

**Keywords:** cytokines, pyoinflammatory diseases.

## Введение

В клинике гнойной хирургии особое место занимают гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) лица и шеи, происходящие в преобладающем большинстве случаев (90-96%) из одонтогенного очага [3]. В последние годы число больных с этими заболеваниями значительно увеличилось, изменилось клиническое течение патологического процесса, возросла частота тяжелых форм, при которых процесс распространяется на смежные клетчаточные пространства с поражением органов уха, горла и носа, глазницы, а также — с развитием угрожающих жизни осложнений (контактного медиастинита, сеп-

сиса, тромбоза кавернозного синуса, абсцесса головного мозга). Наше внимание привлек тот факт, что ГВЗ лица и шеи у разных людей при одном и том же диагнозе имеют вариабельное течение. Известно, что направление развития клинического течения инфекции во многом зависит от соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, продуцируемых клетками иммунной системы в процессе развития воспалительной реакции на инфекционный патоген. Известны работы, в которых предпринимались исследования отдельных цитокинов при ГВЗ лица и шеи. Однако до сих пор нет полной картины цитокинового профиля при данной патологии.

## Материалы и методы

Обследовано 100 больных с ГВЗ лица и шеи (32,7 $\pm$ 12,1 лет), находившихся на стационарном лечении в челюстно-лицевом отделении Респу-

### Адрес для переписки:

Карзакова Луиза Михайловна  
428015, г. Чебоксары, Московский пр., 15.  
E-mail: luizak58@mail.ru

бликанской клинической больницы Минздравсоцразвития Чувашии, и 40 практически здоровых лиц ( $34,4 \pm 7,4$  лет). Диагноз ГВЗ лица и шеи устанавливался на основании клинических, лабораторных и рентгенологических исследований. Клиническое наблюдение включало оценку общего состояния больных, выраженность интоксикации организма. При поступлении преобладающее большинство больных (группа 1,  $n = 83$ ) находились в тяжелом состоянии, обусловленном гнойным процессом, захватывающим 4-6 и более клетчаточных пространств лица и шеи (тяжесть состояния по шкале APACHE более 14, SIRS III-IV). У остальных 17 больных (группа 2) заболевание протекало более благоприятно (тяжесть состояния по шкале APACHE II менее 14, SIRS II-III). У больных группы 1 при поступлении в стационар тяжесть состояния по шкале APACHE II оценивалась в  $18 \pm 12$  баллов (против  $14 \pm 6$  в сравниваемой группе,  $p < 0,01$ ) и требовала более длительного лечения ( $23 \pm 14$  койко-дней против  $18 \pm 9$  в сравниваемой группе,  $p < 0,05$ ). В этой же группе отмечено три случая осложнения ГВЗ челюстно-лицевой области септическим шоком, в то время как в другой группе не было ни одного такого осложнения.

Больным обеих групп проводился одинаковый по объему и характеру комплекс базисных лечебных мероприятий: в день поступления в стационар в первые 2-3 часа проводили вскрытие и дренирование клетчаточных пространств лица и шеи, удаление «причинного» зуба, назначали антибактериальную, дезинтоксикационную, десенсибилизирующую терапию. После оперативного вмешательства все больные переводились для дальнейшего лечения в реанимационное отделение, где находились от 5 до 14 дней. Практически всем больным проводились неоднократные повторные операции из-за генерализации инфекции и распространения гнойного очага по клетчаточным пространствам лица и шеи.

Помимо общепринятых методов клинико-лабораторного исследования, больным проводили определение концентрации цитокинов — IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и рецепторного антагониста IL-1 $\beta$  — Ra-IL-1 $\beta$ . Объектом исследования служила сыворотка венозной крови. Исследование крови проводилось на 2-3 сутки после поступления больного в стационар. Количественное определение цитокинов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов («Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с прилагаемой к набору методикой. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием компьютерной программы STATISTICA for Windows 6,0. Данные

представляли в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — средняя арифметическая,  $SD$  — среднее квадратичное отклонение.

## Результаты и обсуждение

Тяжелые ГВЗ лица и шеи характеризуются развитием синдрома системного воспалительного ответа, часто осложняются развитием сепсиса, нередко — септического шока. Проведено достаточно много исследований по изучению цитокинового профиля при тяжелых инфекциях с синдромом системного воспалительного ответа. Установлено, что при тяжелых инфекциях в ответ на внедрение в организм инфекционных микроорганизмов происходит продукция первичных провоспалительных цитокинов — TNF и IL-1 и вторичных провоспалительных цитокинов — IL-6 и IL-8, сопряженная с активацией клеток врожденного иммунного ответа — нейтрофилов и моноцитов [8].

Результаты нашего исследования выявили существенное отличие цитокинового профиля больных тяжелыми ГВЗ лица и шеи от такового у здоровых (табл. 1). Наибольшее различие обнаружено в уровне провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ : его среднее значение у больных более чем в 70 раз превышало аналогичный показатель здоровых. Значительно превышали уровни здоровых и другие провоспалительные цитокины: IL-2 — в 3 раза, IL-6 — в 13 раз, IL-8 — в 14 раз. Хотя среднее значение уровня провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  в 3,8 раза превышало значение здоровых, эта разница была статистически недостоверна, возможно, из-за больших колебаний индивидуальных показателей этого цитокина у больных (от 0 до 60,95 пг/мл). Одновременно с повышением образования провоспалительных цитокинов у больных происходил рост уровня противовоспалительного цитокина — IL-10 и Ra-IL-1 $\beta$ . Известно, что IL-10 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов [6]. Уровень другого противовоспалительного цитокина — IL-4 — на 2-3-е сутки после поступления в стационар был ниже такового у здоровых. Основными продуцентами IL-4 являются Т-хелперы 2-го типа (Th2), базофилы и тучные клетки [4]. Одним из главных биологических свойств IL-4 является его способность активировать пролиферацию и функциональную активность В-лимфоцитов. Данный цитокин играет роль одного из основных негативных регуляторов развития реакций клеточного типа путем подавления иммунологических реакций, связанных с цитокинами Th1 [7]. Обнаружение сниженных уровней продукции IL-4 у больных ГВЗ лица и шеи к моменту обследования можно объяснить преобладанием

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ГВЗ ЛИЦА И ШЕИ В СРАВНЕНИИ СО ЗДОРОВЫМИ ЛИЦАМИ**

Цитокин	Здоровые (n = 40) M±SD	Больные (n = 100) M±SD	p
IL-1β, пг/мл	1,4±2,9	104,6±30,5	0,0000
IL-2, пг/мл	5,3±5,6	16,3±13,8	0,0304
IL-4, пг/мл	6,24±7,4	2,3±2,6	0,0023
IL-6, пг/мл	3,5±2,8	47,9±44,2	0,0002
IL-8, пг/мл	13,7±4,0	193,2±77,9	0,0000
IL-10, пг/мл	0,1±0,3	8,1±5,6	0,0000
TNFα, пг/мл	0,8±1,2	3,1±8,6	NS
IFNγ, пг/мл	50,0±39,7	79,5±93,7	NS
Ra-IL-1β, пг/мл	75,2±47,6	616,6±582,5	0,0120
IL-1β+IL-2 IL-4+IL-10	1,0±0,8	11,5±10,2	0,0000

**Примечание.** Здесь и в таблице 3: NS – различие не достоверно ( $p > 0,05$ ).

Th1-функции – усилением продукции IL-2, угнетающей активность Th2.

В связи с известным положением о взаимозависимости продукции отдельных цитокинов проведено изучение корреляционных отноше-

ний между уровнями исследуемых цитокинов (табл. 2). У здоровых лиц установлено всего 6 корреляционных связей между уровнями цитокинов, которые свидетельствуют о существовании связей преимущественно между цитокинами

**ТАБЛИЦА 2. СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ГВЗ ЛИЦА И ШЕИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Цитокины	Здоровые		Больные ГВЗ лица и шеи	
	$r_s$	$p_{rs}$	$r_s$	$p_{rs}$
IL-1β и Ra-IL-1β			-0,36	0,0381
IL-1β и IFNγ	0,63	0,0003	0,57	0,0001
IL-2 и IL-8			0,41	0,0490
IL-2 и Ra-IL-1β			-0,47	0,0416
IL-2 и IL-6			0,35	0,0182
IL-4 и Ra-IL-1β	0,48	0,0165		
IL-6 и IL-8	0,47	0,0167	0,36	0,0267
IL-6 и IL-10	0,45	0,0238	0,37	0,0238
IL-6 и Ra-IL-1β			0,39	0,0167
IL-8 и IL-10	0,59	0,0007	0,53	0,0002
IL-8 и TNFα	0,50	0,0048		
TNFα и IL-10			0,46	0,0019
TNFα и IL-4			0,45	0,0030

**Примечание.** Здесь и в таблице 4 за статистически достоверные принимались связи при  $p_{rs} < 0,05$ ;  $r_s$  – коэффициент корреляции рангов Спирмена,  $p_{rs}$  – достоверность.

одной направленности — между провоспалительными (IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$ , IL-6 и IL-8, IL-8 и TNF $\alpha$ ) и противовоспалительными (IL-4 и Ra-IL-1 $\beta$ ). При развитии ГВЗ лица и шеи общее количество связей значительно увеличивалось, в то время как исчезали связи между цитокинами одной направленности (IL-4 и Ra-IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF $\alpha$ ). При этом усиливалось взаимовлияние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, о чем свидетельствовало установление прямых связей между уровнями TNF $\alpha$  и IL-10, TNF $\alpha$  и IL-4, IL-6 и Ra-IL-1 $\beta$ , обратной связи между уровнями IL-1 $\beta$  и Ra-IL-1 $\beta$ .

Обращало внимание отсутствие у здоровых связи между уровнями IL-1 $\beta$  и Ra-IL-1 $\beta$ , в то время как при ГВЗ лица и шеи устанавливалась обратная зависимость продукции IL-1 $\beta$  и Ra-IL-1 $\beta$ . Видимо, у здоровых, для которых характерны низкие уровни продукции IL-1 $\beta$  и Ra-IL-1 $\beta$ , выработка каждого из них осуществляется автономно, а с возникновением воспалительного процесса и росте продукции IL-1 $\beta$ , продукция «de novo» Ra-IL-1 $\beta$  начинает сдерживать продукцию IL-1 $\beta$ . Такой же характер корреляционных взаимоотношений прослеживался в продукции другой пары медиаторов — IL-2 и Ra-IL-1 $\beta$ : отсутствие корреляции их концентраций в условиях низкого уровня их продукции (у здоровых) и обратная связь при возникновении ГВЗ лица и шеи. Основываясь на приведенных фактах, можно полагать, что в процессе активации продукции цитокинов происходит увеличение числа корреляционных связей между про- и противовоспалительными цитокинами.

Уровни продуцируемых цитокинов не зависели от половой принадлежности пациентов, но коррелировали с возрастом. Так, обнаруживалась прямая корреляция уровней IL-4 ( $r_s = 0,32$ ,  $p_{rs} = 0,0201$ ) и TNF $\alpha$  ( $r_s = 0,39$ ,  $p_{rs} = 0,0034$ ) с возрастом. Отрицательно коррелировало с возрастом содержание IL-1 $\beta$  ( $r_s = -0,43$ ,  $p_{rs} = 0,0013$ ).

Показатели цитокинового профиля группы больных с неблагоприятным течением (группа 1) существенно отличались от аналогичных показателей группы 2, с более благоприятным течением заболевания (табл. 3). В частности, у больных в группе 1 были ниже средние уровни IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN $\gamma$ , (IL-1 $\beta$ +IL-2)/(IL-4+IL-10) на фоне повышенного содержания TNF $\alpha$  и IL-4. Корреляционный анализ выявил существование различий в характере взаимосвязи между уровнями цитокинов в каждой группе (табл. 4). При благоприятном течении заболевания преобладали корреляционные связи между цитокинами одной направленности: провоспалительными — IL-6 и TNF $\alpha$ , IL-2 и IFN $\gamma$  и противовоспалительными — IL-4 и Ra-IL-1 $\beta$ , IL-10 и Ra-IL-1 $\beta$ . В условиях неблагоприятного течения заболевания выявлялись новые связи между цитокинами разной направленности — IL-8 и IL-10, IL-2 и IL-4.

В поиске найти показатель, отражающий связь между уровнями продукции различных цитокинов между собой, а также — лабораторный предиктор неблагоприятных исходов тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний, ранее были предложены различные индексы — IL-10/IFN $\gamma$ , Ra-IL-1 $\beta$ /TNF $\alpha$  [1, 2]. Наиболее информативным для прогноза развития осложнений сепсиса считается отношение концентрации

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ГРУПП 1 И 2 У БОЛЬНЫХ ГВЗ ЛИЦА И ШЕИ

Цитокин	Группа 1 n = 83	Группа 2 n = 17	p
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	
IL-1 $\beta$ , пг/мл	85,2 $\pm$ 64,3	194,2 $\pm$ 164,0	0,0067
IL-2, пг/мл	8,1 $\pm$ 4,3	63,4 $\pm$ 55,7	0,0004
IL-4, пг/мл	2,8 $\pm$ 3,1	1,3 $\pm$ 1,2	0,0043
IL-6, пг/мл	49,6 $\pm$ 42,1	34,3 $\pm$ 64,1	NS
IL-8, пг/мл	164,1 $\pm$ 141,2	250,8 $\pm$ 230,0	NS
IL-10, пг/мл	12,1 $\pm$ 25,3	6,3 $\pm$ 24,3	NS
TNF $\alpha$ , пг/мл	5,2 $\pm$ 7,2	2,6 $\pm$ 2,0	0,0072
IFN $\gamma$ , пг/мл	66,3 $\pm$ 82,0	202,0 $\pm$ 213,2	0,0312
Ra-IL-1 $\beta$ , пг/мл	515,3 $\pm$ 540,4	705,7 $\pm$ 693,2	NS
IL-1 $\beta$ +IL-2 IL-4+IL-10	6,3 $\pm$ 5,9	33,5 $\pm$ 32,8	0,0008

ТАБЛИЦА 4. СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В ГРУППАХ 1 И 2 У БОЛЬНЫХ ГВЗ ЛИЦА И ШЕИ

Цитокины	Группа 1		Группа 2	
	$r_s$	$p_{rs}$	$r_s$	$p_{rs}$
IL-1 $\beta$ и IFN $\gamma$	0,42	0,0196	0,75	0,0522
IL-2 и IL-4	-0,35	0,0431		
IL-2 и TNF $\alpha$	-0,40	0,0211		
IL-2 и IFN $\gamma$			0,86	0,0137
IL-4 и TNF $\alpha$	0,55	0,0011	0,67	0,0967
IL-4 и IFN $\gamma$			0,76	0,0487
IL-4 и Ra-IL-1 $\beta$			0,80	0,0301
IL-6 и IL-8	0,43	0,0140		
IL-6 и IL-10	0,35	0,0524	0,68	0,0938
IL-6 и TNF $\alpha$			0,81	0,0269
IL-6 и Ra-IL-1 $\beta$	0,40	0,0250	0,86	0,0137
IL-8 и IL-10	0,51	0,0025		
IL-10 и TNF $\alpha$	0,52	0,0020	0,85	0,0162
IL-10 и Ra-IL-1 $\beta$			0,71	0,0413

IL-10 к концентрации TNF $\alpha$  [5]. Рост этого показателя связывают с развитием септического шока. Однако при ГВЗ лица и шеи данный показатель не коррелировал ни с одним из клинических показателей. В то же время с клиническими показателями имело связь отношение концентрации основных цитокинов, участвующих в инициации адаптивного иммунного ответа, — IL-1 $\beta$  и IL-2 — к уровню цитокинов IL-4 и IL-10, обладающих ингибирующим влиянием на продукцию первых двух. Значения данного отношения отрицательно коррелировали с числом койко-дней ( $r_s = -0,58$ ,  $p_{rs} = 0,0004$ ) и с показателем развития септического шока ( $r_s = -0,45$ ,  $p_{rs} = 0,002$ ). У здоровых коэффициент IL-1 $\beta$ +IL-2/IL-4+IL-10 приближался к 1, что свидетельствовало о равнозначности уровней иммуноиницирующих и иммуносупрессирующих цитокинов. С возникновением тяжелого ГВЗ лица и шеи и активацией иммунных реакций, а также связанных с ними процессов возбуждения цитокиновой сети и преимущественной продукции иммуностимулирующих цитокинов его значение возрастало более чем в 10 раз. Для группы с неблагоприятным течением заболевания характерно существенное снижение данного отношения, что свидетельствует об увеличении продукции иммуносупрессирующих цитокинов, обуславливающих нарушение необходимого для благоприятного течения забо-

левания баланса иммуностимулирующих и иммуносупрессирующих цитокинов.

Таким образом, тяжелые ГВЗ лица и шеи сопровождаются активацией цитокиновой сети с преимущественной продукцией иммуноиницирующих цитокинов. Полученные данные позволяют выделить неблагоприятный в клиническом отношении тип цитокинового профиля у больных с тяжелыми ГВЗ лица и шеи, основной чертой которого является сдвиг баланса продукции цитокинов в сторону роста продукции иммуносупрессирующих цитокинов.

## Список литературы

1. Лазанович В.А., Смирнов Г.А., Маркелова Е.В., Силич Е.В., Семехин А.И., Корявченкова И.В. Ронколейкин в лечении септических больных // Медицинская иммунология. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 224.
2. Малыш И.Р., Козлов В.К., Згржебловская Л.В. Профиль цитокинов в динамике посттравматического периода у пострадавших с тяжелой политравмой // Украин. журнал экстрем. мед. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 66-77.
3. Тимофеев А.А. Гнойная хирургия челюстно-лицевой области и шеи. — Киев, 1995. — 173 с.
4. DeKruyff F., Fang Y., Secrist H., Umetsu D. IL-4 synthesis by in vivo primed memory CD4<sup>+</sup>

T-cells // J. Clin. Immunol. — 1995. — Vol. 15. — P. 105-115.

5. Gogos C.A., Drosou E., Bassaris H.P., Skoutelis A. Pro-versus Anti-inflammatory Cytokine Profile in Patients with Severe Sepsis: A Marker for Prognosis and Future Therapeutic Options // J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 181, N 1. — P. 176-180.

6. Mallat Z., Besnard S., Duriez M., Deleuze V., Emmanuel F., Bureau M.F, Soubrier F., Esposito B., Duez H., Fievet C., Staels B., Duverger N. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis // Circ. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 17-24.

7. Martinez O.M., Gibbons R.S., Garovoy M.R., Aronson F.R. IL-4 inhibits IL-2 receptor expression and IL-2-dependent proliferation of human T-cells // J. Immunol. — 1990. — Vol. 144. — P. 2211-2215.

8. Van Zee K. J., DeForge L.E., Fischer E., Marano M.A, Kenney J.S, Remick D.G., Lowry S.F., Moldawer L.L. IL-8 in septic shock, endotoxemia, and after IL-1 administration // J. Immunol. — 1994. — P. 19.

*поступила в редакцию 16.11.2011*

*отправлена на доработку 31.12.2011*

*принята к печати 17.02.2012*