

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД „ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

МАТОЛИЧ УЛЯНА ДМИТРІВНА

УДК: 616.314.22-001.5-06-092-07:616.155.3-097.36/.37-07

**ЦИТОКІНОВА ТА ІМУННА ДИСФУНКЦІЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАПАЛЬНИХ
УСКЛАДНЕНЬ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Тернопіль – 2012

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Лаповець Любов Євгенівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович**, державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського» МОЗ України, завідувач кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф з курсом військової підготовки;

доктор медичних наук, доцент **Рикало Надія Анатоліївна**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться 30 березня 2012 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 25 лютого 2012 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За останні роки спостерігається тенденція до зростання кількості травм щелепно-лищевої ділянки з ускладненнями їх перебігу, яке викликає значні незручності для хворих, негативно впливає на загальний стан організму (Васильєв А.М., 2002; Камінський В.В., 2002; Поворознюк В.В. та ін., 2003; Васильєв А.Ю. и др., 2007). Незважаючи на застосування нових і вдосконалених методів лікування переломів нижньої щелепи, частота ускладнень коливається в межах від 10 до 30 %. Це спричиняє подовження термінів лікування (3-4 тижні), вторинне зміщення відламків, утворення несправжніх суглобів, які зумовлюють хірургічне втручання (Копчак Л.В., 2003; Тимофеев А.А., 2004; Рыбалов О.В. и др., 2006).

Дана проблема залишається одним із важливих напрямків наукових досліджень в Україні. Травматичні переломи нижньої щелепи займають 70-80% всіх травм щелепно-лищевої ділянки (Бернадский Ю.И., 2003). У структурі ускладнень переважають запальні процеси, що, як правило, виникають при відкритих переломах, локалізованих в межах зубного ряду. Найчастіше зустрічаються нагноєння кісткової (післяопераційної) рани, запальні процеси в м'яких тканинах, посттравматичний остеомієліт (Горобець О.В., 2000; Тимофеев А.А., 2004). Розвиток ускладнень обумовлює значне подовження термінів стаціонарного лікування (в середньому в 1,5 рази) і його незадовільні результати (Маланчук В.А. та ін., 2002).

Важливе значення при виникненні запальних ускладнень переломів нижньої щелепи має функціональний стан імунної системи хворого, зокрема стан його неспецифічної резистентності та гуморального імунітету. За сучасними даними, визначальною ланкою, яка забезпечує здійснення реакцій вродженого та набутого імунітету є система цитокінів (Дранник Г.Н., 2006; Strieter R.M. et al., 2002; Dinarello C.A., 2009).

За даними літератури, у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи в ранні терміни після травми виникає комплекс порушень імунної системи, що полягає в пригніченні клітинного і місцевого імунітету на тлі зростання ендогенної інтоксикації (Циленко О.П., 2002; Копчак Л.В., 2003; Нагірний Я.П., 2004). Враховуючи особливості динаміки імунних показників, використовуючи статистичні методи, можна виділити фактори, які дозволять прогнозувати запальні ускладнення остеогенезу до появи клінічних проявів (Бердюгина О.В. и др., 2008). Зміни концентрації прозапальних, протизапальних цитокінів, імуноглобулінів у сироватці крові та слині є важливими прогностичними ознаками запальних ускладнень при травматичних переломах (Strieter R.M. et al., 2002; Steinmeyer J., 2004). Таким чином, на сьогоднішній день актуальним є вивчення змін цитокінового та імунного статусу для покращення прогнозування виникнення запальних ускладнень переломів нижньої щелепи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота

виконана згідно з планом наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом комплексної наукової теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії “Вроджені і набуті дефекти та деформації щелепно-лицевої ділянки, оптимізація процесів загоєння і профілактика ускладнень” (№ держреєстрації 0100 U 002256). Тема дисертації затверджена Проблемною комісією "Патологічна фізіологія та імунологія" МОЗ і АМН України (протокол № 71 від 22 квітня 2009 р.).

Мета дослідження. Визначити функціональний стан системи цитокінів, гуморального імунітету організму при переломах нижньої щелепи з метою удосконалення ранньої діагностики розвитку їх ускладнень та розробити рекомендації для контролю за перебігом репаративної регенерації кісткової тканини.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості змін імунологічних показників сироватки крові при ранніх і пізніх запальних ускладненнях переломів нижньої щелепи.
2. Дослідити особливості змін імунологічних показників слини при ранніх і пізніх запальних ускладненнях переломів нижньої щелепи.
3. Встановити кореляційні зв'язки функціонального стану системи цитокінів, гуморального імунітету та процесів організації кісткового мозоля у хворих з переломами нижньої щелепи з використанням їх оцінки методами рентгенографії, ехоостеометрії.
4. Розробити рекомендації для контролю за перебігом репаративної регенерації кісткової тканини.

Об'єкт дослідження: запальні ускладнення переломів нижньої щелепи.

Предмет дослідження: патогенетичний зв'язок особливостей змін цитокінового, імунологічного статусу у хворих з запальними ускладненнями переломів нижньої щелепи.

Методи дослідження: імуноферментний: визначення концентрації інтерлейкінів 1 β , 6, 10, фактора некрозу пухлин- α в сироватці крові та у слині, визначення концентрації імуноглобулінів А, G, М у сироватці крові та концентрації sIg A, Ig G у слині, визначення в сироватці крові активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази; рентгенологічний, ехоостеометричний; математичний (статистична обробка одержаних даних із використанням методу варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA)).

Наукова новизна одержаних результатів. У результаті проведення комплексних досліджень із застосуванням сучасних методів діагностики вперше проведено оцінку цитокінового статусу хворих на ускладнені переломи нижньої щелепи.

Уперше проведено порівняння рівнів цитокінів, які досліджувалися, у сироватці крові та слині хворих на переломи нижньої щелепи із запальними ускладненнями і доведено високу інформативність визначення концентрації цитокінів у слині, які точніше відображають стан про-

та протизапальних процесів.

Уперше показники гуморального імунітету, рівні цитокінів та активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази вивчались у хворих на запальні ускладнення переломів нижньої щелепи в динаміці. Уперше показано паралелізм активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази і клінічної, рентгенологічної та ехоостеометричної картини перелому, що дозволяє лабораторно підтвердити утворення кісткового мозоля.

Уперше встановлені основні механізми участі цитокінів у розвитку посттравматичних ускладнень (а саме: високий рівень IL-1 β у слині на 1 добу травматичного перелому нижньої щелепи може слугувати прогностичною ознакою щодо запальних ускладнень, наростання його вмісту на 7 добу є прогностичною ознакою виникнення пізніх ускладнень).

Уперше показано наявність кореляційних зв'язків різного ступеня щільності та спрямування між концентрацією імуноглобулінів, рівнями інтерлейкінів та активністю ізоферменту лужної фосфатази. Виявлено наростання кількості щільних кореляційних зв'язків з 1 до 14 доби, що свідчить про зростання спряженості процесів в неспецифічній гуморальній ланці резистентності при ранніх ускладненнях травматичних переломів нижньої щелепи. Показано зменшення кількості щільних кореляційних зв'язків з 1 до 14 доби між показниками, які досліджувалися, у хворих з переломами нижньої щелепи з пізніми ускладненнями, що свідчить про дисбаланс взаємодії процесів в неспецифічній гуморальній ланці резистентності.

Уперше показано, що у слині хворих на переломи нижньої щелепи із пізніми ускладненнями вміст Ig A вірогідно перевищував контрольні показники та показники хворих на переломи нижньої щелепи із ранніми ускладненнями. Переважання сироваткового Ig A над секреторним Ig A в слині хворих на пізні ускладнення вказує на підвищену проникність та зниження гуморального захисту слизової оболонки порожнини рота.

Уперше розроблені рекомендації для прогнозування виникнення посттравматичних ускладнень з урахуванням результатів даного дослідження.

Практичне значення отриманих результатів. У клінічну практику як обов'язковий компонент обстеження хворих з травматичним пошкодженням щелепно-лицевої ділянки слід включити дослідження цитокінового (вміст у слині IL-1 β , 6) та імунного статусу (вміст у слині Ig A, G) організму та порожнини рота. Отримані дані дозволять розробити методи ранньої діагностики посттравматичних ускладнень, які будуть враховані для корекції комплексного лікування переломів нижньої щелепи.

Основні положення дисертації включено у навчальний процес для студентів стоматологічного факультету і слухачів та інтернів факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедр патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Буковинського

державного медичного університету, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського».

Особистий внесок здобувача. Результати, що становлять основний зміст дисертаційної роботи, автор отримала самостійно. Здобувачем особисто проведено інформаційно-патентний пошук з досліджуваної теми, проаналізовано наукову літературу, сформульовано мету та завдання дослідження. Дисертант самостійно виявляла запальні ускладнення у хворих з переломами нижньої щелепи за допомогою клінічних, рентгенологічних, ехоостеометричних, лабораторних досліджень, провела статистичний аналіз отриманих цифрових результатів. Написання статей, підготовку публікацій до друку автор виконала особисто.

Аналіз окремих отриманих результатів та формулювання висновків автором проведено за консультативної допомоги наукового керівника.

Клінічні обстеження хворих проведено на базі відділу щелепно-лицевої хірургії Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Інструментальні обстеження проводились у відділенні функціональної діагностики КМКЛШМД м. Львова. Лабораторні дослідження проведені на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики.

Апробація результатів дисертації. Фрагменти роботи доповідалися на засіданні Львівського відділу Українського товариства клінічної лабораторної діагностики (2009). Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю „Імуноterapia, імунопрофілактика в клінічній практиці: реалії та перспективи” (Львів, 2009), науково-практичній конференції з міжнародною участю „Современные теория и практика клинической иммунологии и аллергологии” (Київ, 2010), IV науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченій 80-річчю з дня народження проф. О.О. Маркової (Тернопіль, 2011).

Публікації. Основні положення дисертації викладено у 7 наукових працях, серед яких 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих для опублікування матеріалів дисертацій, 2 статті у наукових журналах, 2 – у матеріалах конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 165 сторінках друкованого тексту (основний обсяг становить 131 сторінку) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків. Список літератури містить 244 джерела, з них 195 – кирилицею і 49 – латиницею. Текст дисертації ілюстровано 13 таблицями та 51 рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 86 хворих з ускладненими переломами нижньої

щелепи в межах зубного ряду та кута. Хворі підбиралися за ускладненнями травми. Розподіл хворих на групи був проведений наступним чином: група А – 52 пацієнти з ранніми ускладненнями переломів нижньої щелепи: запальний інфільтрат, нагноєння кісткової рани, абсцес, флегмона; група В – 34 пацієнти з пізніми ускладненнями переломів нижньої щелепи: посттравматичний остеомієліт, неконсолідований перелом з періоститом, остеофлегмона (за класифікацією Тимофєєва О.О., 1998). Отримані лабораторні показники порівнювали з показниками контрольної групи, в яку ввійшли 20 практично здорових осіб із санованою ротовою порожниною. Вік пацієнтів коливався в межах від 19 до 56 років, з яких чоловіків – 82, жінок – 4. Більшість хворих – це найбільш працездатні люди від 20 до 45 років, причому чоловіки значно переважали жінок. Оцінку результатів клінічних досліджень здійснювали за даними загальноклінічних, рентгенологічних, ехоостеометричних, імунологічних методів обстеження пацієнтів. Загальноклінічні методи обстеження пацієнтів включали з'ясування скарг, вивчення анамнезу захворювання, анамнезу життя, визначення загального соматичного стану та місцевого стоматологічного статусу. Рентгенологічне обстеження проводили пацієнтам з метою постановки діагнозу, для оцінки ступеня пошкодження кісткової тканини, для контролю за перебігом репаративних процесів у кістковій рані, термінами і характером відновлення структури кістки. Рентгенологічні знімки виконували на рентгенапараті РУМ-30 (Росія), Sirona (Німеччина) з використанням загальноприйнятих у стоматології укладань (Рабухіна Н.А., 1999). Для оцінки репарації кісткової тканини нижньої щелепи у динаміці проводили ехоостеометрію, що дозволила отримати об'єктивну інформацію про щільність кісткової тканини. Ультразвукову ехоостеометрію виконували за допомогою приладу „Эхоостеометр ЭОМ-01ц” (Росія) . Час проходження ультразвукового імпульсу реєстрували з екрану ехоостеометра.

Лабораторно проводилось визначення рівня цитокінів – інтерлейкіну 1β (IL- 1β), інтерлейкіну 6 (IL-6), інтерлейкіну 10 (IL-10), туморнекротичного фактору- α (TNF- α). Визначення концентрації інтерлейкінів в сироватці крові та слині проводили за допомогою набору реагентів для імуноферментного аналізу фірми „Diacclone” (Франція). Кількісне визначення імуноглобулінів (Ig M, Ig G, Ig A) у сироватці крові та слині здійснювали за допомогою набору реактивів „Вектор-Бест” (Росія). Визначення вмісту кісткового ізоферменту лужної фосфатази (КІЛФ) в сироватці крові здійснювали з використанням набору фірми „BCM Diagnostics” (Франція).

Результати досліджень аналізували методом варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA). Значення представлені у вигляді середньоарифметичних чисел (M), стандартних похибок середнього (m), n - об'єм вибірки. Кожен показник тестували на нормальний розподіл за допомогою критерію Шапіро-Вілсона. У залежності від умов дослідження та розподілу даних відмінності між групами оцінювали за допомогою парного або непарного t критерію і непараметричних критеріїв Манна-Уїтні. Оцінку щільності взаємозв'язку між

досліджуваними показниками крові обстежених груп хворих проводили за допомогою визначення лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r). У випадку, коли модуль коефіцієнта Пірсона був рівним або меншим, ніж 0,25 – кореляція вважалась слабкою. Якщо величина $|r|$ була більшою, ніж 0,25, але меншою, ніж 0,75 – такий кореляційний зв'язок розцінювався, як помірний. При значенні $|r|$ більшому або рівному 0,75, кореляційний зв'язок вважався щільним. Додатне значення коефіцієнта свідчить про пряму залежність між величинами, від'ємне - про обернену (Мінцер О.П., 2000).

Результати досліджень та їх обговорення. У хворих групи А запальні ускладненнями виникали на 3-5 добу після травми. При рентгенологічному дослідженні на 21 добу лікування діагностовано невиражену, ледь помітну тінь первинного кісткового мозоля, іммобілізацію припиняли на 22 ± 2 добу. Клінічні і рентгенологічні показники корелювали з результатами ехоостеометрії. У хворих групи В іммобілізацію припиняли залежно від клініки на 30-40 добу.

Лабораторно виявлені значні відмінності у обох групах хворих на 1 добу та наступні терміни обстеження. Визначення активності лужної фосфатази в сироватці крові і зокрема її кісткового ізоферменту для діагностики патології кісткової тканини не викликає заперечень. Активність цього ферменту відносять до маркерів формування кісткової тканини, оскільки кістковий ізофермент продукується остеобластами, і вміст його у кістковій тканині залежить від метаболічної активності цих клітин. Відомо, що синтез цього ізоферменту зростає в процесі диференціації остеобластів та прискореного кісткоутворення (Поворознюк В.В. та ін., 1999; Калашников А.В., 2001; Zerbo I.R. et al., 2001; Weiss S. et al., 2002). На сьогодні лужна фосфатаза вважається одним із найпоширеніших маркерів кісткового утворення, але водночас вона є недостатньо чутливою і специфічною, оскільки лише 50 % її синтезується в кістці (кісткова лужна фосфатаза), а 50 % – в інших органах (печінці, кишечнику, плаценті). У кістковій тканині лужна фосфатаза синтезується остеобластами та їх попередниками і приймає участь у мінералізації кісткового матриксу. Кісткова лужна фосфатаза є більш специфічним маркером кісткоутворення, ніж загальна. У сироватці крові хворих на ускладнені переломи нижньої щелепи спостерігалось виражене зростання активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази при ранніх та пізніх ускладненнях переломів нижньої щелепи

Динаміка КІЛФ (Од/мл)	Групи обстежених		
	Контроль (n=20)	Група А (n=52)	Група В (n=34)
1-а доба	23,20±0,80	63,94±0,35 p<0,05	54,91±0,50 p<0,05; p ₁ <0,05

7-а доба	23,20±0,80	71,98±0,50 p<0,05	55,48±0,45 p<0,05; p ₁ <0,05
14-а доба	23,20±0,80	63,15±0,40 p<0,05	57,98±0,53 p<0,05; p ₁ <0,05
21-а доба	23,20±0,80	33,15±0,40 p<0,05	53,15±0,40 p<0,05; p ₁ <0,05

Примітки: 1) p – вірогідність відмінності порівняно з показниками контролю;

2) p₁ – вірогідність відмінності порівняно з показниками групи А.

У хворих на ранні ускладнення спостерігалися динамічні коливання активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази із тенденцією нормалізації на 21 добу. У хворих на пізні ускладнення спостерігалася менш виражена активація кісткового ізоферменту лужної фосфатази, яка на 21 добу залишалася вірогідно підвищеною. Спостерігався паралелізм активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази і клінічної, рентгенологічної та ехоостеометричної картини перелому, що дозволяє лабораторно підтвердити утворення первинного кісткового мозоля.

Нормалізація рівня кісткового ізоферменту лужної фосфатази у хворих групи А на 21 добу корелювала із консолідацією відламків, утворенням кісткового мозоля. Підвищений рівень цього ізоферменту на 21 добу у хворих групи В спостерігався при запізнілій консолідації відламків та сповільненому утворенні кісткового мозоля – на 30±3 добу.

Одними з найбільш лабільних, чітко реагуючих на розвиток різних запальних процесів є клітинні та гуморальні неспецифічні (антигеннезалежні) фактори системи імунітету. Зміни клітинних неспецифічних факторів при запальних ускладненнях переломів достатньо висвітлені в літературі (Агагабаев М.С., 2002; Важнича Е.М. и др., 2002; Комский М.П. та ін., 2005; Волошина Л.І., 2006; Деменко А.В., 2006; Бехало В.А., 2009).

Роль гуморальних неспецифічних факторів, зокрема цитокінів, у виникненні запальних ускладнень до кінця не з'ясована. Нами виявлені значні динамічні коливання концентрації інтерлейкінів у сироватці та слині хворих на ранні та пізні ускладнення травматичних переломів нижньої щелепи.

Найбільш високим виявився рівень ІЛ-1β у хворих групи А на 1 добу обстеження: у сироватці крові у 5,3 рази (p<0,05), у слині – у 93,84 рази перевищували показники у контрольній групі (p<0,05). На 7 добу концентрація ІЛ-1β у хворих групи А знизилась порівняно з 1 добою: у сироватці крові у 3 рази (p<0,05), у слині – у 5 разів (p<0,05), хоча залишилась значно підвищеною відносно контрольної групи. На 14 добу вміст ІЛ-1β у сироватці крові хворих групи А залишився на попередньому рівні (p>0,05), на 21 добу – вдвічі знизився (p<0,05), досягнувши рівня контролю (p>0,05). Вміст ІЛ-1β у слині хворих групи А на 14 добу знизився на 45 % відносно рівня на 7 добу (p<0,05), на 21 добу – втричі від попереднього рівня (p<0,05), залишаючись вищим від контролю у

3,6 рази ($p < 0,05$).

Вміст у сироватці крові ІЛ-1 β на 1 добу у хворих групи А перевищував показники контролю у 10 разів ($p < 0,05$), показники хворих групи А на 75% ($p < 0,05$). На 7 добу у сироватці крові хворих групи В спостерігалось вірогідне зниження рівня ІЛ-1 β на 38 % ($p < 0,05$), порівняно із вихідним рівнем. На 14 добу обстеження у сироватці крові хворих групи В спостерігалось вірогідне зростання рівня ІЛ-1 β на 51 % ($p < 0,05$). На 21 добу обстеження у сироватці крові хворих групи В спостерігалось вірогідне зростання рівня ІЛ-1 β на 51 % ($p < 0,05$).

Вміст цього ж цитокіну у слині перевищував контрольні показники у 44 рази, а відносно показників групи А був нижчий у 2 рази ($p < 0,05$). На 7 добу у слині цих же хворих спостерігалось зростання рівня ІЛ-1 β на 50 % ($p < 0,05$), порівняно із вихідним рівнем. На 14 добу обстеження хворих групи В у слині хворих спостерігалось зростання рівня ІЛ-1 β на 57 % ($p < 0,05$), порівняно із попереднім рівнем. На 21 добу обстеження у слині хворих групи В спостерігалось зростання рівня ІЛ-1 β на 57 % ($p < 0,05$), порівняно із попереднім рівнем.

Як відомо з літературних джерел, основна біологічна роль ІЛ-1 β є медіаторною, яка забезпечує взаємодію різних захисних протизапальних механізмів на рівні цілісного організму (Кетлинский С.А., 1999; Ellison P.T., 2003). Даний цитокін сприяє розвитку набряку внаслідок його активного впливу на мікроциркуляторну судинну стінку, викликаючи підвищення її проникності. Зокрема доказано, що ІЛ-1 β викликає структурну реорганізацію цитоскелету, в результаті чого ендотеліальні клітини відділяються одна від одної у місцях міжклітинних контактів (Yu J. et al., 2007; Roh M.I. et al., 2009). Оскільки ІЛ-1 β продукується у вогнищі запалення, викликаючи цілий комплекс змін, він впливає на різні типи клітин як місцево, так і системно. Системні прояви біологічної активності ІЛ-1 β також скеровані на посилення захисних механізмів, що характерні для гострофазної відповіді організму (Yu J. et al., 2007; Dinarello C.A., 2009).

Вміст ІЛ-6 у сироватці крові хворих групи А на 1-у добу вірогідно не відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,05$). У слині хворих групи А спостерігалось значне зростання вмісту ІЛ-6 на 1-у добу – в 13 разів ($p < 0,05$). На 7 та 14 доби спостерігалось вірогідне зниження рівня ІЛ-6 у сироватці крові хворих групи А ($p < 0,05$) та поступове наростання на 21 добу ($p < 0,05$), але все-таки рівень цього інтерлейкіну не досяг показників контрольної групи. У слині хворих групи А спостерігалась інша динаміка вмісту ІЛ-6: значне зростання на 1-у добу в 13 разів ($p < 0,05$), тенденція до зниження на 7 та 14 доби ($p < 0,05$), значне зниження на 21 добу в 3 рази порівняно з показниками 1 доби, але вміст ІЛ-6 залишився вищим від контролю в 5 разів ($p < 0,05$).

Деякі інші співвідношення проявлялись у вмісті ІЛ-6 у сироватці крові хворих групи В, який на 1-шу добу на 145 % перевищував контроль, на 230 % перевищував рівень у хворих групи А ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 на 7 добу у сироватці крові хворих групи В знизився у 4,3 рази ($p < 0,05$), на 14 та 21 доби – зріс на 29 % ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-6 у слині значно перевищував сироватковий рівень

у крові хворих групи В. Порівняно із контролем рівень ІЛ-6 в слині хворих даної групи був підвищений у 13 разів ($p < 0,05$), а відносно вмісту у слині групи хворих на ранні ускладнення був знижений на 5 % ($p < 0,05$).

Подібність зростання рівня ІЛ-6 в обох групах обстежених підтверджує думку, що ІЛ-6 не призводить до синтезу важливих медіаторів запалення, на відміну від ІЛ-1 β (Gimez M.I. et al., 2005).

Відомо, що циркулюючі рівні ІЛ-1 β та ІЛ-6 часто корелюють з тяжкістю запального процесу, а також відіграють одну із основних ролей в розвитку саме м'язевого набряку (Васильєва Г.И. и др., 2001; Обухов О.О. и др., 2007).

У сироватці крові хворих групи А на 1 добу рівень ІЛ-10 вірогідно перевищував рівень контролю на 62 % ($p < 0,05$), на 7 добу – залишався на тому ж рівні ($p > 0,05$), на 14 і 21 добу – знижувався до показників контролю ($p > 0,05$). Нормалізація показників ІЛ-10 в сироватці крові на 14 та 21 доби лікування ранніх ускладнень перелому нижньої щелепи може вказувати на зниження активності запального процесу. Рівень ІЛ-10 на 7 добу у слині хворих групи А залишився на вихідному рівні ($p > 0,05$), а на 14 добу – знижувався на 20 % від рівня 7 доби ($p < 0,05$), досягнувши показників контролю. На 21 добу – залишився на цьому ж рівні. У сироватці крові хворих групи В рівень ІЛ-10 вірогідно перевищував рівень у здорових осіб на 134 % ($p < 0,05$), рівень хворих групи А на 45 % ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-10 на 7 добу у сироватці крові хворих групи В знизився на 41 % ($p < 0,05$), а на 14 добу – знизився на 15,7 % ($p < 0,05$), на 21 добу знизився до показників контролю ($p > 0,05$). У слині рівень цитокіну знаходився на рівні контрольних показників ($p > 0,05$), одночасно був нижчим від показників групи А на 15 % ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-10 на 7 добу у слині залишався на попередньому рівні ($p > 0,05$). Вміст ІЛ-10 на 14 добу у слині знизився на 36 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками 7-ї доби, а на 21 добу залишився на попередньому рівні ($p > 0,05$).

ІЛ-10 відноситься до класу протизапальних цитокінів. Він продукується Т-хелперами 2 типу, інгібує клітинну імунну відповідь, при цьому стимулюючи гуморальну імунну відповідь (Кетлинский С.А., 1999, 2008; Ricklefs R.E. et al., 2002). За літературними даними (Нагірний Я.П., 2006) для хворих на ранні ускладнення переломів нижньої щелепи характерним є пригнічення клітинного імунітету та домінування гуморальної імунної відповіді. Отже, виявлені нами динамічні зміни вмісту ІЛ-10 в обох групах хворих є закономірними.

Рівень TNF- α в сироватці крові хворих групи А на 1 добу був вірогідно знижений порівняно з контролем на 25 % ($p < 0,05$), на 7 добу продовжував знижуватись на 43 % нижче рівня контролю ($p < 0,05$), на 14 добу залишився на тому ж рівні, а на 21 добу зріс на 36 %, але залишився нижчим, ніж цей показник у контролі. Такі коливання вмісту TNF- α в сироватці крові в динаміці перебігу ранніх ускладнень при переломі нижньої щелепи вказують на плейотропність цього цитокіну – в даному випадку виявив властивості протизапального характеру. Рівень TNF- α на 1-й

добу хворих групи В був вірогідно нижчим в 1,3 разів від показника у здорових людей. Така ж ситуація спостерігалась і на 7-у і на 14-у доби ($p < 0,05$). На 21-у добу обстеження рівень TNF- α відповідав показникам норми. Відносно хворих групи А вміст TNF- α у сироватці крові хворих групи В зріс на 1-у та на 7-у добу вдвічі ($p < 0,05$). На 14-у добу рівень TNF- α в групі В був у 2 рази вищим за норму ($p < 0,05$), а на 21-у добу знизився до показника норми. У хворих групи А на 14-у та 21-у доби спостерігалась подібна залежність.

Вміст TNF- α у слині хворих групи А на 7 добу знизився вдвічі проти показника 1 доби травми та залишався на цьому рівні на 14 та 21 добу. Динаміка змін TNF- α в слині відрізнялася від змін у сироватці.

Вміст TNF- α у слині хворих групи В на 1 добу перевищував рівень контрольної групи у 5,7 рази ($p < 0,05$), порівняно із групою А – у 2 рази ($p < 0,05$). Рівень TNF- α на 7 добу у слині знизився на 38 % ($p < 0,05$) порівняно із вихідним рівнем, а на 14 добу знизився у 2 рази ($p < 0,05$), проти даних на 7 добу. На 21 добу у слині вміст TNF- α продовжував знижуватись і досягнув рівня контролю ($p > 0,05$).

На нашу думку, показники цитокінів, визначені у слині, більш точно відображають стан про- та протизапальних процесів при переломах нижньої щелепи.

Отже, зміни цитокінового спектру слини хворих як на ранні, так і на пізні ускладнення переломів нижньої щелепи тонко віддзеркалюють стан імунного захисту слизових, що дозволяє прогнозувати виникнення ускладнень у таких пацієнтів.

Основним принципом оцінки імунного статусу є кількісна характеристика функціональної активності гуморального і клітинного імунітету у обстежених осіб (Игнат'єва Г.А., 2003; Дранник Г.Н., 2010). Закономірні зміни імунологічної реактивності свідчать про здатність імунної системи до відповіді на подразник. У більшості випадків імунні реакції проявляються змінами функціонального стану імунокомпетентних клітин, активацією неспецифічних або специфічних механізмів захисту.

У сироватці крові спостерігалось виражене зростання концентрації Ig A, M при ранніх ускладненнях; при пізніх ускладненнях рівень Ig A був ще вищий, а рівень IgM дещо нижчий, ніж при ранніх ускладненнях.

У слині хворих на переломи нижньої щелепи із ранніми та пізніми запальними ускладненнями виявлявся підвищений рівень сироваткового Ig A, G, що свідчить про виникнення підвищеної проникності слизової оболонки порожнини рота (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні імуноглобулінів слини при ранніх та пізніх ускладненнях переломів нижньої щелепи

Групи	Досліджувані імуноглобуліни (г/л)
-------	-----------------------------------

обстежених	Ig A загал.	Ig A секр.	Ig A сиров	Секрет. комп	Ig G
Контроль (n=20)	0,19±0,01	0,23±0,01	0,001± 0,0001	0,04± 0,002	0,10±0,01
Група А (n=52)	0,41±0,03 p<0,05	0,31±0,02 p<0,05	0,29±0,02 p<0,05	0,17±0,01 p<0,05	0,41±0,03 p<0,05
Група В (n=34)	0,63±0,04 p<0,05 p ₁ <0,05	0,26±0,02 p>0,05 p ₁ <0,05	0,55±0,03 p<0,05 p ₁ <0,05	0,22±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05	0,22±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05

Примітки: 1) p – вірогідність відмінності порівняно з показниками контролю;

2) p₁ – вірогідність відмінності порівняно з показниками групи А.

У хворих групи А на 1 добу рівень загального Ig А у слині вірогідно перевищував показники здорових осіб на 115 % (p<0,05). Рівень секреторного Ig А на 34 % перевищував показники здорових осіб (p<0,05).

У слині здорових осіб сироватковий Ig А виявлявся в низькій концентрації у 1-2 % обстежених. У слині хворих на ускладнені переломи виявлявся сироватковий Ig А у 90 % випадків. Отримані дані свідчать про підвищення проникності слизової оболонки порожнини рота при запальних ускладненнях переломів нижньої щелепи.

У слині ми визначали кількість загального Ig А та секреторного Ig А використовуючи 2 типи антисироваток: антисироватку до α-ланцюга, яка виявляє сироватковий та секреторний Ig А, антисироватку до секреторного компоненту, яка виявляє тільки секреторний Ig А. Оцінюючи результати, отримані з цими двома антисироватками, ми визначили загальний рівень Ig А в слині (з антисироваткою до α-ланцюга) та рівень секреторного Ig А (з антисироваткою до секреторного компоненту). Оскільки антисироватка до секреторного компоненту виявляє не тільки секреторний Ig А, але і вільний секреторний компонент, то за різницею результатів, отриманих з анти- α і анти-секреторний компонент можна визначити величину вільного секреторного компоненту (Лаповець Л.Є. та ін., 2008).

Переважання сироваткового Ig А над секреторним Ig А в слині хворих на пізні ускладнення вказує на підвищену проникність та зниження гуморального захисту слизової оболонки порожнини рота.

Для прогнозування ускладнень при переломах нижньої щелепи необхідно враховувати імуноглобуліновий спектр слини та сироватки крові.

Вивчення кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками в слині та сироватці крові в динаміці ускладнених переломів нижньої щелепи дозволило виявити численні вірогідні

зв'язки ($p < 0,05$).

На 1 добу відкритих переломів нижньої щелепи з ранніми ускладненнями між досліджуваними показниками виявлено 20 слабких, 25 помірних та 10 щільних кореляційних зв'язків.

На 7 добу відкритих переломів нижньої щелепи з ранніми ускладненнями між досліджуваними показниками виявлено 2 слабких, 7 помірних та 14 щільних кореляційних зв'язків.

На 14 добу відкритих переломів нижньої щелепи з ранніми ускладненнями між досліджуваними показниками не виявлено слабких, виявлено 1 помірний та 20 щільних кореляційних зв'язків.

На 1 добу відкритих переломів нижньої щелепи з пізніми ускладненнями між досліджуваними показниками виявлено 5 слабких, 26 помірних та 34 щільних кореляційних зв'язків.

На 7 добу відкритих переломів нижньої щелепи з пізніми ускладненнями між досліджуваними показниками виявлено 6 слабких, 3 помірних та 6 щільних кореляційних зв'язків.

На 14 добу відкритих переломів нижньої щелепи з пізніми ускладненнями між досліджуваними показниками не виявлено слабких, виявлено 4 помірних та 11 щільних кореляційних зв'язків.

При запальних ускладненнях переломів нижньої щелепи в ротовій порожнині хворих виникає вогнище постійної антигенної стимуляції, яке при зриві адаптаційних механізмів призводить спочатку до гіперактивації гуморальних неспецифічних реакцій, а згодом до розвитку імунної недостатності та є основою для виникнення періодичних загострень патологічного процесу.

Зростання кількості та щільності кореляційних зв'язків між показниками гуморального неспецифічного захисту, гуморального специфічного захисту та маркерами репаративного остеогенезу в динаміці розвитку пізніх ускладнень переломів нижньої щелепи вказує на зростання спряженості досліджуваних процесів, що свідчить про напруженість і можливість зриву імунних реакцій на слизових. Вперше доведено, що наростання кількості щільних кореляційних зв'язків з 1 до 14 доби при ранніх ускладненнях травматичних переломів нижньої щелепи, свідчить про зростання спряженості процесів у неспецифічній гуморальній ланці резистентності. У той же час зменшення кількості щільних кореляційних зв'язків з 1 до 14 доби при відкритих переломах нижньої щелепи з пізніми ускладненнями, свідчить про дисбаланс взаємодії процесів в неспецифічній гуморальній ланці резистентності.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено новий підхід до вирішення завдання прогнозування розвитку запальних ускладнень переломів нижньої щелепи в результаті проведення комплексних досліджень із застосуванням сучасних методів діагностики, встановлено основні механізми участі цитокінів, імуноглобулінів у розвитку посттравматичних ускладнень, значення активності

кісткового ізоферменту лужної фосфатази як маркера кісткової регенерації.

1. Вміст прозапальних цитокінів у слині при запальних ускладненнях переломів нижньої щелепи в десятки разів перевищував їх уміст у сироватці крові. Високий рівень IL-1 β у слині хворих на травматичний перелом нижньої щелепи може слугувати прогностичною ознакою щодо запальних ускладнень: при ранніх ускладненнях – на 7 добу знижується у 5 разів ($p < 0,05$) порівняно з 1 добою, при пізніх – продовжує наростати до 14 доби (зростає на 57 % ($p < 0,05$), порівняно із попереднім рівнем).

2. У слині при пізніх ускладненнях вміст загального Ig A в 1,5 рази перевищував показники при ранніх ускладненнях та у 3 рази перевищував контрольні показники ($p < 0,05$). Переважання сироваткового Ig A над секреторним Ig A в слині хворих на пізні ускладнення вказує на підвищену проникність та зниження гуморального захисту слизової оболонки порожнини рота.

3. У сироватці крові хворих на ранні ускладнення спостерігалися динамічні коливання активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази, яка залишалася вірогідно підвищеною на 42 % на 21 добу ($p < 0,05$). У хворих на пізні ускладнення спостерігалася менш виражена активація кісткового ізоферменту лужної фосфатази, яка на 21 добу залишалася вірогідно підвищеною на 129 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи. Спостерігається паралелізм активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази і клінічної, рентгенологічної та ехоостеометричної картини перелому, що дозволяє лабораторно підтвердити утворення кісткового мозоля.

4. При ранніх ускладненнях травматичних переломів нижньої щелепи виявлено наростання кількості вірогідних щільних кореляційних зв'язків з 1 до 14 доби (відповідно з 10 до 20 вірогідних щільних кореляційних зв'язків, $p < 0,05$), що свідчить про наростання взаємозв'язку процесів у неспецифічній гуморальній ланці резистентності.

5. На 1 добу відкритих переломів нижньої щелепи з пізніми ускладненнями між досліджуваними показниками виявлено 34 щільних кореляційних зв'язків ($p < 0,05$), зменшення кількості щільних кореляційних зв'язків з 1 до 14 доби (11 щільних кореляційних зв'язків ($p < 0,05$), свідчить про дисбаланс взаємодії процесів у неспецифічній гуморальній ланці резистентності.

6. Встановлені критерії розвитку ранніх і пізніх ускладнень при переломах нижньої щелепи такі як: зростання рівня IL-1 β та Ig A у слині, активація кісткового ізоферменту лужної фосфатази, визначення яких рекомендовано для контролю за перебігом репаративної регенерації кістки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На 1 добу переломів нижньої щелепи визначення вмісту прозапальних цитокінів та імуноглобулінів у слині дозволяє прогнозувати виникнення запальних ускладнень.
2. Визначення динаміки вмісту прозапальних цитокінів у слині, особливо на 7 добу, дозволяє

прогнозувати виникнення пізніх запальних ускладнень переломів нижньої щелепи та провести корекцію лікування.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Прозапальні цитокіни при ранніх ускладненнях переломів нижньої щелепи / У. Д. Матолич, С. В. Уштан, Л. Є. Лаповець, В. М. Горицький // Практична медицина. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 51–54. (Здобувачем визначено показники цитокінового статусу, проведено статистичну обробку цифрового матеріалу, зроблено висновки, написано статтю).

2. Матолич У. Д. Цитокіновий профіль сироватки крові при ранніх та пізніх запальних ускладненнях переломів нижньої щелепи / У. Д. Матолич, Л. Є. Лаповець, В. М. Горицький // Практична медицина. – 2011. – № 3. – С. 59–65. (Здобувач провела клінічне обстеження та підбір хворих з пізніми ускладненнями переломами нижньої щелепи, визначила показники цитокінового статусу, провела статистичну обробку цифрового матеріалу, зробила висновки, написала статтю).

3. Матолич У. Д. Цитокіновий профіль слини хворих на ускладнені переломи нижньої щелепи / У. Д. Матолич // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – № 4(90). – С. 269–273.

4. Матолич У. Д. Особливості змін показників гуморального імунітету при ранніх та пізніх ускладненнях переломів нижньої щелепи / У. Д. Матолич, Л. Є. Лаповець // Лабораторна діагностика. – 2011. – № 1. – С. 17–20. (Здобувач провела клінічне обстеження та підбір хворих, визначила показники гуморального імунітету, провела статистичну обробку цифрового матеріалу, сформулювала висновки, написала статтю).

5. Матолич У. Д. Динаміка активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази в різні терміни ускладнених переломів нижньої щелепи / У. Д. Матолич, Л. Є. Лаповець // Лабораторна діагностика – 2011. – № 4. – С. 34–37. (Здобувачем проведено клінічне обстеження та підбір хворих, визначено активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази, проведено статистичну обробку цифрового матеріалу, сформульовано висновки, написано статтю).

6. Динаміка змін показників гуморального імунітету при ускладнених та неускладнених переломах нижньої щелепи / У. Д. Матолич, Л. Є. Лаповець, В. М. Горицький, В. М. Акімова // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2-3. – С. 150–151. (Здобувач визначала показники гуморального імунітету, проводила статистичну обробку цифрового матеріалу, зробила висновки, написала статтю).

7. Особливості динаміки вмісту імуноглобуліну А в слині при ранніх та пізніх ускладненнях переломів нижньої щелепи / У. Д. Матолич, С. В. Уштан, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова // Імунологія та алергологія. – 2011. – № 1. – С. 81–82. (Здобувачем проведено клінічне обстеження та підбір хворих, визначено рівень імуноглобуліну А, проведено статистичну обробку цифрового матеріалу, сформульовано висновки, написано статтю).

АНОТАЦІЯ

Матолич У.Д. Цитокинова та імунна дисфункція в патогенезі запальних ускладнень переломів нижньої щелепи. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, Тернопіль, 2012.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей патогенезу цитокинової та гуморальної дисфункції при запальних ускладненнях переломів нижньої щелепи. Було обстежено 106 осіб. Встановлено, що показники цитокінів, визначені у слині, більш точно відображають стан імунного захисту при відкритих переломах нижньої щелепи. Високий рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6 у слині на 1 та 7 доби обстеження може слугувати прогностичною ознакою щодо запальних ускладнень. Вірогідно високий вміст TNF- α у слині в перші доби обстеження нормалізувався на 21 добу. У слині хворих виявлено підвищений вміст Іg А, вміст Іg G вдвічі перевищив рівень у групі контролю, що свідчить про виникнення підвищеної проникності слизової оболонки порожнини рота. Вперше встановлено, що в сироватці крові хворих на ускладнені переломи нижньої щелепи спостерігається виражене зростання активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази. Спостерігається паралелізм активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази і клінічної, рентгенологічної та ехоостеометричної картини перелому, що дозволяє лабораторно підтвердити утворення кісткового мозоля. Виявлено наростання кількості щільних кореляційних зв'язків з 1 до 14 доби при ранніх ускладненнях та зменшення таких зв'язків при пізніх ускладненнях. У дисертаційній роботі вирішене важливе завдання – удосконалення ранньої діагностики розвитку ускладнень шляхом визначення функціонального стану системи цитокінів, гуморального імунітету організму при переломах нижньої щелепи та розроблено рекомендації для контролю за перебігом репаративної регенерації кісткової тканини.

Ключові слова: перелом нижньої щелепи, ускладнення, цитокіни, гуморальний імунітет.

АННОТАЦИЯ

Матолич У.Д. Цитокиновая и иммунная дисфункция в патогенезе воспалительных осложнений переломов нижней челюсти. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное высшее учебное заведение „Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского” МЗ

Украины, Тернополь, 2012.

Диссертационная работа посвящена изучению особенностей патогенеза цитокиновой и гуморальной дисфункции при воспалительных осложнениях переломов нижней челюсти. Было обследовано 106 лиц с осложненными переломами нижней челюсти. В работе использованы следующие методы исследования: иммуноферментный – определение концентрации интерлейкинов 1β , 6, 10, TNF α в сыворотке крови и слюне, определение концентрации иммуноглобулинов А, G, М в сыворотке крови и концентрации sIg А, Ig G в слюне; определение в сыворотке крови активности костного изофермента щелочной фосфатазы; рентгенологический, эхоостеометрический, математический – статистическая обработка цифровых данных методом вариационной статистики.

В диссертации представлено новый подход к решению задания прогнозирования развития воспалительных осложнений переломов нижней челюсти в результате проведения комплексных исследований с использованием современных методов диагностики, установлено основные механизмы участия цитокинов, иммуноглобулинов в развитии посттравматических осложнений, значение активности костного изофермента щелочной фосфатазы как маркера костной регенерации.

Установлено, что показатели цитокинов, определенные в слюне, более тонко отображают состояние про- и противовоспалительных процессов при открытых переломах нижней челюсти. Содержание цитокинов в слюне при воспалительных осложнениях переломов нижней челюсти в десятки раз превышает их содержание в сыворотке. Высокий уровень IL- 1β в слюне больных на травматический перелом нижней челюсти может служить прогностическим признаком относительно воспалительных осложнений: при ранних осложнениях – на 7 сутки снижается в 5 раз по сравнению с 1 сутками, при поздних – продолжает нарастать до 14 суток (возрастает на 57 %), по сравнению с прежним уровнем). Высокий уровень IL- 1β , IL-6 в слюне на 1 и 7 сутки обследования может служить прогностическим критерием относительно воспалительных осложнений. Показано достоверное снижение содержания TNF- α в сыворотке крови больных как ранними так и поздними осложнениями переломов нижней челюсти на протяжении всего времени обследования. В слюне этих же больных наблюдалось достоверно высокий уровень TNF- α в первые сутки обследования и его нормализация на 21 сутки. Впервые показано, что в сыворотке крови наблюдается выраженное возрастание концентрации Ig А, М при ранних осложнениях, а при поздних осложнениях уровень Ig А возрастает, а уровень IgM стает ниже чем при ранних осложнениях. В слюне больных воспалительными осложнениями переломов нижней челюсти определяется повышенный уровень Ig А, уровень Ig G вдвое превышал содержание в группе контроля, что свидетельствует о возникновении повышенной проницаемости слизистой оболочки полости рта. В слюне при поздних осложнениях содержание общего Ig А в 1,5 раза превышал

показатели при ранних осложнениях и в 3 раза превышал контрольные показатели. Превышение сывороточного Ig A над секреторным Ig A в слюне больных поздними осложнениями указывает на повышенную проницаемость и снижение гуморальной защиты слизистой оболочки полости рта. Таким образом, для прогнозирования осложнений при переломах нижней челюсти необходимо учитывать иммуноглобулиновый спектр слюны и сыворотки крови.

Впервые установлено, что в сыворотке крови больных осложненными переломами нижней челюсти наблюдается выраженное возрастание активности костного изофермента щелочной фосфатазы. В сыворотке крови больных на ранние осложнения наблюдались динамические колебания активности костного изофермента щелочной фосфатазы, которая оставалась достоверно повышенной на 42 % на 21 сутки. У больных на поздние осложнения наблюдалась менее выраженная активация костного изофермента щелочной фосфатазы, активность которой на 21 сутки оставалась достоверно повышенной на 129 % по сравнению с показателями контрольной группы. Наблюдается параллелизм активности костного изофермента щелочной фосфатазы и клинической, рентгенологической и эхоостеометрической картины перелома, что позволяет лабораторными методами подтвердить образование костной мозоли.

Впервые доказано, что нарастание количества тесных корреляционных связей с 1 по 14 сутки при ранних осложнениях перелома нижней челюсти, свидетельствует о возрастании сопряженности процессов в неспецифическом гуморальном звене резистентности. В то же время, уменьшение количества тесных корреляционных связей с 1 по 14 сутки при открытых переломах нижней челюсти с поздними осложнениями, свидетельствует о дисбалансе процессов в неспецифическом гуморальном звене резистентности.

Полученные результаты ощутимо углубляют существующие знания о патогенезе цитокиновой и гуморальной дисфункции при переломах нижней челюсти, а также дают возможность усовершенствовать раннюю диагностику развития осложнений путем определения функционального состояния системы цитокинов, гуморального иммунитета организма при переломах нижней челюсти. Разработаны рекомендации для контроля процессов репаративной регенерации костной ткани.

Ключевые слова: перелом нижней челюсти, осложнения, цитокины, гуморальный иммунитет.

SUMMARY

Matolych U.D. Cytokine and immune dysfunction in the pathogenesis of inflammatory complications of mandible fractures. – Manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences, specialty 14.03.04 - pathological

physiology. – State Higher Educational Establishment “I.Y. Horbachevsky Ternopil State Medical University” of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2012.

The thesis is devoted to study features of the pathogenesis of cytokine-mediated and humoral dysfunction in inflammatory complications of mandible fractures. Were examined 106 patients. Found that indicators of cytokines identified in saliva, more accurately reflect the state of pro-and anti-inflammatory processes in open fractures of the mandible. High levels of IL-1 β , IL-6 in saliva for on the 1-st and 7-th days of examination may serve as prognostic sign of inflammatory complications. Probably a high content of TNF- α in saliva during the first days of test normalized in 21 days. In the saliva of patients revealed an increased amount of Ig A, Ig G content exceeded twice the level in the control group, indicating increased permeability of oral mucosa. First detected that in the serum of patients with complicated fractures of the mandible observed pronounced increase in activity of alkaline phosphatase bone isoenzyme. There is duplication of activity the bone isoenzyme of alkaline phosphatase and clinical, radiological and echoosteometrial fracture pattern that allows the laboratory to confirm the formation of callus. Was revealed the growth of tight correlations of 1 to 14 days in patients with early complications and reduction of such ties with late complications. This thesis solved important task - improving early detection of complications by determining the functional state of cytokines, humoral immunity in fractures of the mandible and was developed recommendations for monitoring the course of reparative regeneration of bone tissue.

Keywords: fracture of the mandible, complications, cytokines, humoral immunity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

КІЛФ – кістковий ізофермент лужної фосфатази

РУ – ранні ускладнення;

ПУ – пізні ускладнення;

Ig – імуноглобуліни

IL – інтерлейкіни

TNF- α – фактор некрозу пухлини α