

Маркеры остеогенеза и костной резорбции на различных этапах хирургической реабилитации детей с врожденной патологией лица

М.Н. МИТРОПАНОВА, к.м.н., доцент, зав. кафедрой
Кафедра детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Markers of osteogenesis and bone resorption at different stages of surgical rehabilitation of children with congenital disorders of the face

M.N. MITROPANOVA

Резюме

Цель: оценить содержания остеокальцина, ИЛ17 и ИЛ4 в периферической крови детей различного возраста с врожденной расщелиной губы/неба (ВРГН) на различных этапах хирургической реабилитации, для обоснования терапевтической тактики.

У 67 детей различных возрастных групп (от 0 до 12 лет) на этапе хирургической реабилитации (хейло-, велоластика, уранопластика, дермоабразия губы, закрытие остаточного дефекта неба, аутоостеопластики) определяли содержание остеокальцина, ИЛ17 и ИЛ4 в периферической крови относительно таковых у практически здоровых детей того же возраста методом иммуноферментного анализа.

У детей разного возраста с ВРГН обнаружен значительный дефицит остеокальцина, стимулятора остеокластогенеза — ИЛ17 и возрастание концентрации ИЛ4, как потенциального ингибитора костной резорбции, которые не устраняются на фоне этапной хирургической реабилитации.

Ключевые слова: врожденная патология лица, клеточный иммунитет, хирургическая реабилитация, остеокальцин, цитокины.

Abstract

Objective: to assess the content of osteocalcin, IL17 and IL4 in peripheral blood of children of different ages with congenital cleft lip / palate (CLP) at different stages of surgical rehabilitation.

67 children of different age groups (from 0 to 12 years old) before carrying out stage of surgical rehabilitation (Hale-, veloplasty, dermabrasia lips, uranoplasty radical with closure of the residual defects) was determined by the content of osteocalcin, IL17 and IL4 in peripheral blood relative to those of healthy children of the same age by enzyme immunoassay.

Children of different ages with CLP revealed a deficiency of osteocalcin, stimulator osteoclastogenesis — IL17 and increasing concentrations of IL4 as a potential inhibitor of bone resorption that are not resolved on the background of a staged surgical rehabilitation.

Key words: congenital facial pathology, cellular immunity, surgical rehabilitation, osteocalcin, cytokines.

Введение

Объективными показателями состояния костной ткани выступают биохимические маркеры костной резорбции и костеобразования [9]. Остеокальцин — один из важнейших неколлагеновых белков костного матрикса, продуцируемый остеобластами в процессе костного синтеза, является специфическим маркером костной перестройки [3], а также диагностическим и прогностическим критерием формирования остеодеструктивных процессов, что обуслав-

ливает интерес к исследованию особенностей его содержания в крови у детей разного возраста с врожденной патологией лица. В норме процессы остеогенеза и остеопороза находятся в физиологическом равновесии, а при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области превалирует процесс резорбции костной ткани, активность которого можно также оценить по уровню маркера остеогенеза — остеокальцина [5]. Костное ремоделирование регулируется частично местными факто-

рами, включая цитокины, гормоны, кальцитонин, лептин, метаболиты витамина D, и симпатическую нервную систему [10]. Действие цитокинов на костное ремоделирование весьма неоднозначно. Цитокины при этом являются истинными ремодуляторами костной ткани: провоспалительные цитокины способны стимулировать костную резорбцию, тогда как противовоспалительные цитокины обладают обратным эффектом [6]. Исходя из полученных ранее данных об особенностях сывороточного со-

держания противовоспалительных цитокинов [4], интерес представляла сравнительная оценка сывороточной концентрации остеокальцина, а также ИЛ17, как локального стимулятора остеокластогенеза [7,8], и противовоспалительного цитокина ИЛ4-ингибитора образования остеокластов и костной резорбции [1] у детей с ВРГН, находящихся на различных этапах хирургической реабилитации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка содержания остеокальцина, ИЛ17 и ИЛ4 в периферической крови детей различного возраста с врожденной расщелиной губы/неба (ВРГН) на различных этапах хирургической реабилитации, для обоснования терапевтической тактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования явилась периферическая кровь 67 детей с врожденной расщелиной губы и неба, находившихся на разных этапах хирургического лечения в отделении челюстно-лицевой хирургии детской краевой клинической больницы г. Краснодара, распределенные на клинические группы, отличающиеся возрастными диапазонами и этапом хирургической реабилитации. Группу контроля составили 60 практически здоровых детей в возрасте

от 0 до 12 лет (по 15 детей в соответствующей возрастной контрольной группе.) Исследование крови проводилось с использованием соответствующих тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия), ЗАО «БиоХимМак» (г. Москва, Россия) на иммуноферментном анализаторе ASCENT (Финляндия) оценивали содержания остеокальцина, ИЛ17 и ИЛ4. Дети с ВРГН были распределены на четыре клинические группы: 1 группа — 13 детей с ВРГН (19%) первого года жизни (от 0 до 1 года) — на первом этапе хирургической реабилитации (хейлопластики); 2 группа — 25 детей с ВРГН (37%) (от 2 до 3 лет), прошедшие второй этап хирургической реабилитации (хейлопластики; велопластики, щадящая уранопластики); 3 группа — 14 детей с ВРГН (22%) (от 3 до 6 лет), прошедшие этапы уранопластики, дермabrasии верхней губы, закрытия остаточного дефекта; 4 группа — 15 детей с ВРГН (22%), (от 6 до 12 лет) на этапе завершающей хирургической реабилитации в виде радикальной уранопластики и ранней аутоостеопластики. Контрольную группу составили 60 практически здоровых детей в возрасте от 0 до 12 лет (по 15 детей в соответствующей возрастной контрольной группе). Методика статистического анализа включала расчет медианы (Me), верхнего

(p75) и нижнего (p25) квартиля распределения. Данные представлены в виде Me (p25; p75). Достоверность различий между группами определяли при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни (попарные сравнения независимых совокупностей показателей) с определением уровня значимости (p) при использовании компьютерной программы Statistica 6.15 for Windows (США, StatSoft Inc). Достоверными считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$, уровень значимости различий между группами обозначены подстрочными индексами — pl-II, pl-III и pll-III, соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование содержания остеокальцина в сыворотке крови детей первого года жизни с ВРГН показало его двукратное снижение относительно соответствующего возрастного контроля (табл. 1, рис. 1). После этапа хейлопластики у детей с 2–3 лет наблюдается увеличение содержания остеокальцина относительно исходного уровня (максимально — в 3–6 лет, после велопластики, уранопластики и дермabrasии верхней губы), тогда как у здоровых детей в этом возрасте имеет место существенное снижение показателей. Важно отметить, что несмотря на однонаправленное возрастание содержания остеокальцина у здоровых детей и у детей с ВРГН, во 2-й клинической группе у 20% детей показатель соответствовал возрастной норме, и у 80% обследуемых наблюдалось двукратное превышение таковой. В 3-й возрастной группе детей с ВРГН также наблюдалось доминирование повышенного уровня остеокальцина в крови, тогда как у 36% пациентов данный показатель был в 1,5 раза ниже нормы. В дальнейшем у здоровых детей с возрастном уровнем остеокальцина в крови повышается, а при ВРГН в старшей возрастной группе (перед радикальной урано- ранней аутоостеопластикой) — вновь снижается до уровня 60% от возрастного контроля (табл. 1, рис. 1.)

Оценка ИЛ17, как стимулятора остеокластогенеза [7, 8], показала, что у детей первого года жизни с ВРГН имеет место достоверно высокое его содержание относительно возрастной нормы (в два раза), тогда как после этапа хейлопластики у детей данный показатель превышал контрольный уровень на 70%, после велопластики, уранопластики и дермabrasии верхней губы — лишь на 25 %, а у детей 6–12 лет, прошедших

Таблица 1. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови детей разного возраста с ВРГН, находящихся на различных этапах хирургической реабилитации (Me[Q1;Q2])

Группа	ИЛ-17, пкг/мл	ИЛ-4, пкг/мл	Остеокальцин, нг/мл
от 0 до 1 года, на этапе хейлопластики			
1 группа (n= 13)	17,44 [15,25;20,08]	7,13 [4,91;18,34]	25,00 [19,58;26,41]
1 подгруппа		6,49 [4,77;7,32]	
2 подгруппа		46,79 [38,12;70,86]	
Контроль (n = 15)	8,44 [5,97;10,01]	1,80 [1,65;2,72]	49,94 [37,98;51,02]
От 2 до 3 лет, после хейлопластики, велопластики, щадящей уранопластики			
2 группа (n = 25)	17,48 [11,97;18,04]	6,13 [1,74;16,69]	41,45 [30,89;49,85]
1 подгруппа		3,08 [1,85;12,04]	49,85 [45,47;57,02]
2 подгруппа		37,92 [30,11;59,74]	27,92 [23,0133,72]
Контроль (n = 15)	10,31 [9,18;12,27]	11,26 [7,53;13,09]	23,5415,93;33,30
От 3 до 6 лет, после хейло-велопластики, перед радикальной уранопластикой			
3 группа (n = 14)	12,29 [10,77;15,29]	1,21 [0,41;3,02]	66,15 [45,47;82,14]
1 подгруппа			71,11 [58,16;82,24]
2 подгруппа			30,30 [27,39;31,32]
Контроль (n = 15)	9,82 [9,03;10,22]	2,29 [1,91;3,79]	49,85 [43,58;62,93]
От 6 до 12 лет, после хейло-велопластики и дермabrasии верхней губы, на этапе ранней аутоостеопластики			
4 группа (n = 15)	5,14 [3,63;6,32]	7,32 [2,71;17,11]	34,82 [26,59;47,56]
Контроль (n = 15)	9,12 [7,59;12,62]	4,22 [2,69;4,62]	57,28 [41,32;78,40]

хейло-, велоластику, уранопластику, дермабразию верхней губы, на этапе ранней аутоостеопластики отмечено его достоверное снижение относительно возрастной нормы.

Изменения уровня содержания противовоспалительного ИЛ4 у детей различных возрастных групп с ВРГН на этапах хирургической реабилитации был довольно неоднозначным. Так, наиболее высокий уровень его содержания был выявлен в 1-й клинической группе у детей первого года жизни (в 4 раза выше возрастной нормы), а также у детей 6–12 лет (в 2,3 раза выше нормы), в то время как во 2-й и 3-й клинических группах имело место двукратное снижение содержания данного противовоспалительного цитокина (таблица 1). При этом у 70% пациентов 1-й клинической группы уровень ИЛ4 в 3,6 раза превышал возрастную норму, а у 30% — в 26 раз, тогда как во 2-й группе детей с ВРГН у 80% содержание ИЛ4 было почти в 4 раза ниже такового у здоровых детей того же возраста, а у 20% имело место превышение возрастной нормы в 3,4 раза. Следует отметить, что установленный нами высокий уровень продукции противовоспалительного ИЛ4 в различных возрастных группах и подгруппах обследуемых детей, параллельно с низким уровнем содержания остеокальцина, можно рассценивать, как прогностически неблагоприятный фактор, поскольку известно, что ИЛ-4 подавляет образование остеокластов и является потенциальным ингибитором костной резорбции [2]. Таким образом, у детей с врожденной расщелиной губы и неба групп от (0 до 1 года) выявлено значительное увеличение уровня ИЛ-17, ИЛ-4, с двукратным снижением остеокальцина, что связано с наличием врожденных дефектов костной

ткани и сопутствующего воспалительного процесса. После второго этапа хирургического лечения определяется снижение до уровня контроля ИЛ-17, ИЛ-4, 80% восстановление показателей остеокальцина до нормальных значений возрастной группы от 0 до 1 года, что свидетельствует об отставании процессов остеогенеза данной возрастной группы. У 20% детей после второго этапа реабилитации на фоне уменьшения ИЛ-17 до нормы отмечено трехкратное увеличение ИЛ-4, при соответствующем возрастном уровне остеокальцина, что приводит к ингибированию остеогенеза на фоне бактериального процесса у этой подгруппы. На этапе хейло-вело-уранопластики (3–6 лет) происходит нормализация уровня ИЛ-17, ИЛ-4, что благоприятствует нормальному процессу репарации. Однако у 70% детей с ВРГН отмечено увеличение в 1,5 раза уровня остеокальцина, а значит, что дефект остеогенеза остается. И лишь на этапе завершения хирургической реабилитации изучаемые маркеры соответствуют возрастным нормам с тенденциями к снижению уровня ИЛ-17, остеокальцина, повышению ИЛ-4.

Анализируя полученные данные в целом, следует заключить, что у детей разного возраста с ВРГН обнаружены нарушения содержания маркеров остеогенеза и костной резорбции, которые не устраняются на фоне этапной хирургической реабилитации и могут обуславливать недостаточность репаративных процессов. В свою очередь это обосновывает целесообразность включения в реабилитационные мероприятия у детей разного возраста с врожденной патологией губы и неба элементов иммунокоррекции.

Выводы

1. Характерным для ВРГН является значительный дефицит специфического маркера костной перестройки — остеокальцина, содержание которого в 2 раза ниже возрастной нормы, а проведение хейло-вело-уранопластики и дермабразии верхней губы позволяет существенно повысить уровень его содержания за исключением детей в возрастной группе 6–12 лет.

2. Снижение содержания остеокальцина происходит параллельно со снижением стимулятора остеокластогенеза — ИЛ17 и возрастанием концентрации ИЛ-4, как потенциального ингибитора костной резорбции, что свидетельствует о патогенетической и диагностической значимости показателей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мусаходжаева Д. А., Иноятлов А. Ш., Шаропов С. Г. Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов у детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области // Журнал клинической и теоретической медицины. Ташкент. 2013. Спец. выпуск. Конференция молодых ученых. С. 128–130.
2. Musahodzhaeva D. A., Inojatov A. Sh., Sharopov S. G. Koncentracija pro- i proti-vovospalitel'nyh citokinov u detej s vrozhdennymi porokami cheljustno-licevoj oblasti // Zhurnal klinicheskoy i teoreticheskoy mediciny. Tashkent. 2013. Spec. vypusk. Konferencija molodyh uchenyh. S. 128–130.
3. Мусаходжаева Д. А., Иноятлов А. Ш., Якубов Ш. Н. Некоторые показатели иммунной системы детей с врожденной расщелиной губы и неба // Проблемы биологии и медицины. 2011. №4 (67). С. 33.
4. Musahodzhaeva D. A., Inojatov A. Sh., Jakubov Sh. N. Nekotorye pokazateli immunoj sistemy detej s vrozhdennoj rasshchelinoj guby i neba // Problemy biologii i mediciny. 2011. №4 (67). S. 33.
5. Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Ч. 1. Резорбция кости // Клиническая лабораторная диагностика. 1999. №1. С. 8–15.
6. Minchenko B. I., Benevolenskij D. S., Tishenina R. S. Biohimicheskie pokazateli metabolicheskix narushenij v kostnoj tkani. Ch. 1. Rezorbciya kosti // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 1999. №1. S. 8–15.
7. Митропанова М. Н., Гайворонская Т. В., Любомирская Е. О. Цитокины крови у детей с врожденными расщелинами губы и неба // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. №4 (159). С. 79.
8. Mitropanova M. N., Gajvoronskaja T. V., Ljubomirskaja E. O. Citokiny krovi u detej s vrozhdennymi rasshhelinami guby i neba // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2016. №4 (159). S. 79.
9. Carstanjen B., Wattiez R., Amory H., Lepage O.M. and Remy B. (2002) Isolation and characterization of equine osteocalcin // Ann. Med. Vet. 146. P. 31–38.
10. Cassidy J.T., Hillman L.S. Abnormalities in skeletal growth in children with juvenile rheumatoid arthritis. Rheum. // Dis. Clin. North Am., 1997, 23(3), 499–522.
11. Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B e.a. Blocking of IL17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and IL-1 // Am.J. Pathol. 2005. Vol. 167. P. 141–149.
12. Marcus R., Feldman D., Nelson D. et al. Fundamentals of osteoporosis. 3rd ed., Vol. 1. — Elsevier, San Diego, 2008. — P. 1941.
13. Marie P. J. Osteoblasts and bone formation / Advances in organ biology: molecular and cellular biology of bone. №5B. — Stamford, CT (USA): JAI Press, 1999 — P. 401–427.
14. Seibel M. J., Robins S. P., Bilezikian J. P. Dynamics of bone and cartilage metabolism 2nd ed. — Elsevier: San Diego, 2006. — P. 919.

Поступила 21.09.2016

Координаты для связи с авторами:
350063, г. Краснодар,
ул. Седина, д. 4

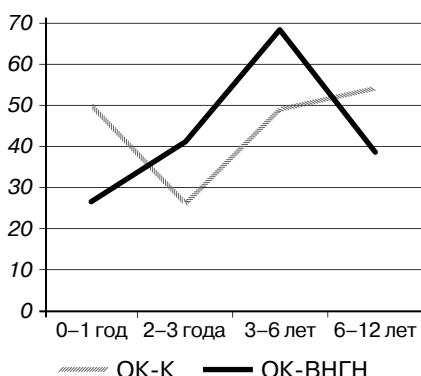


Рис. 1. Изменение содержания остеокальцина (ОК) периферической крови здоровых детей различного возраста и детей с ВРГН на различных этапах хирургической реабилитации (Me:[Q1;Q2])