

## ИММУНООРИЕНТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Кафедра хирургической стоматологии*

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +7 (861) 268 54 83. E-mail: Corpus@ksma.ru*

В работе проведен сравнительный клинический и иммунологический анализ лечения 49 больных с переломами нижней челюсти, получавших традиционную терапию и лечение с использованием иммуномодулирующего препарата «лейкинферон». Результаты исследования демонстрируют, что использование иммунокоррекции лейкинфероном дает высокий иммунологический эффект по сравнению с традиционным лечением больных. Положительная динамика изменений иммунологических показателей у больных тесным образом коррелирует с течением клинической картины посттравматического периода. Использование в комплексной терапии лейкинферона у больных с переломами нижней челюсти с высоким риском развития воспалительных осложнений позволяет в более короткие сроки улучшить состояние пациентов и предупредить развитие гнойно-воспалительных осложнений.

*Ключевые слова:* травма челюстно-лицевой области, переломы нижней челюсти, воспалительные осложнения.

**A. G. UVAROVA, T. V. GAYVORONSKAYA, V. V. ONOPRIEV, V. N. LOVLIN, T. V. GERBOVA**

IMMUNO ORIENTED THERAPY FOR MANDIBLE FRACTURES IN PATIENTS AT HIGH RISK OF DEVELOPING INFLAMMATORY COMPLICATIONS

*Chair of surgical stomatology state budget institution*

*of higher education «Kuban state medical university» of the Ministry of health care of Russian Federation, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4; tel. +7 (861) 268 54 83. E-mail: Corpus@ksma.ru*

Comparative clinical and immunological analysis of treatment of 49 patients with fractures of the mandible, receiving traditional therapy and treatment with use of immunomodulator leukiniferon is carried out in this work. The results of the study demonstrate, that use of immunocorrection with leukiniferon gives high immunological effect in comparison with traditional patients treatment. Positive dynamics of immunological parameters changes at patients is closely correlates with current of a clinical state in posttraumatic period. Use of leukiniferon in complex therapy at patients with fracture of the mandible with high risk of inflammatory complications development allows to improve a condition of patients in shorter period and to warn inflammatory complications development.

*Key words:* maxillofacial trauma; fracture of the mandible; inflammatory complications.

Профилактика, диагностика и лечение повреждений челюстно-лицевой области (ЧЛО), их осложнений и последствий являются одной из актуальных современных медицинских и социальных проблем, значимость которой увеличивается из года в год во всех странах. Это определяется постоянным ростом уровня челюстно-лицевого травматизма и увеличением тяжести челюстно-лицевых травм и сочетанных повреждений [1, 2, 4, 8]. Несмотря на значительный прогресс, лечение больных с переломами костей лицевого скелета и профилактика осложнений являются трудной и далеко не решенной проблемой [3, 7]. Наибольшее значение по частоте и тяжести имеют ослож-

нения травм челюстно-лицевой области (ЧЛО) воспалительного характера, частота которых при переломах нижней челюсти достигает 30% [4, 5, 6]. При наличии остеомиелита челюстей вдвое увеличивается продолжительность лечения, нарушается репаративный остеогенез, приводящий к замедленному сращению отломков, а в ряде случаев – к формированию ложного сустава. В этой связи большое значение в улучшении результатов лечения пострадавших с травмой ЧЛО имеет разработка критериев прогноза осложненного течения переломов костей лицевого скелета, а также патогенетически обоснованного комплекса профилактики воспалительных осложнений.

Цель исследования – обоснование включения иммуноориентированной терапии цитокиновым препаратом «лейкинферон» в комплексное лечение пострадавших с переломами НЧ, входящих в группу высокого риска по развитию воспалительных осложнений.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 49 взрослых пострадавших (40 мужчин, 9 женщин) с переломами нижней челюсти (НЧ), которые были распределены на группы в соответствии с прогнозом развития воспалительных осложнений. Расчет и градация факторов риска проводились по оригинальной разработанной ранее шкале (табл. 1, 2).

I группу составили больные с низкой степенью риска развития воспалительных явлений (группа условно благоприятного прогноза) – 13 человек. Больные с условно неблагоприятным прогнозом развития гнойно-воспалительных осложнений (II группа) с подтвержденным иммунодефицитом в раннем посттравматическом периоде (36 человек) были разделены на 2 подгруппы: IIa – больные с высокой степенью риска развития воспалительных осложнений, получавшие лечение по тради-

ционной схеме (базисная терапия), – 17 человек; IIб – больные с высокой степенью риска развития воспалительных осложнений, получавшие лечение с применением иммунокорректора лейкинферона по разработанной нами схеме, – 19 человек.

Имунокоррекцию проводили лейкинфероном (ЛФ) в ампулах, стандарт по альфа-интерферону 10 000 МЕ (производства НПФ «Интекор», Россия), который применяли по оригинальной схеме, включающей введение 10 000 МЕ препарата под слизистую оболочку в области линии перелома НЧ в день поступления больного, а затем внутримышечное введение 10 000 МЕ на 4-е и 7-е сутки лечения. Клиническое и иммунологическое обследование проводилось при поступлении и на 8-е сутки после начала лечения. Комплекс методов включал: иммунофенотипирование клеток (CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 19+, CD 25+, CD 95+, CD 16+) с помощью моноклональных антител; определение содержания иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) в сыворотке крови; оценку системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в реакции бактериального фагоцитоза с определением степени завершенности и оксидазных микробицидных систем НГ в NBT-тесте – спонтанном и стимули-

Таблица 1

### Факторы риска развития воспалительных осложнений при переломах НЧ и соответствующие им прогностические баллы

Фактор риска	ПЗ	ПБ
Неполный объем медицинской помощи на догоспитальном этапе лечения	p=0,001	15
Хирургический метод лечения перелома	p=0,0003	15
Несвоевременное оказание специализированной помощи (поздняя госпитализация)	p=0,0002	14
Диагностические ошибки на догоспитальном этапе лечения	p=0,038	11
Нарушение лечебного режима со стороны больного	p=0,0006	10
Обращение за медицинской помощью позже, чем через 4 суток после травмы	p=0,0003	9
Наличие ранних осложнений травмы (кровотечение, шок, асфиксия и др.)	p=0,039	7
Наличие неудаленного зуба в линии перелома	p=0,013	6
Множественные переломы костей лица	p=0,0008	5
Наличие сопутствующих заболеваний	p=0,047	5
Отсутствие временной или постоянной иммобилизации на догоспитальном этапе лечения	p=0,001	5
Травма ЧЛО в анамнезе	p=0,046	4
Возраст старше 40 лет	p=0,036	4
Наличие смещения отломков	p=0,0007	4
Алкогольное опьянение в момент травмы	p=0,0008	4
Наличие сопутствующих ранений мягких тканей лица	P=0,023	4
Открытый характер перелома	p=0,0001	3
Проживание пострадавшего в сельской местности	p=0,003	3
Выраженные нарушения кровоснабжения в области перелома	p=0,043	3
Локализация хотя бы одной из линий перелома в пределах зубного ряда	p=0,001	2
Наличие сопутствующей травмы головного мозга (сотрясение, ушиб)	p=0,041	1
Наличие гематомы 2 и более областей ЧЛО	p=0,025	1

**Примечание:** ПЗ – прогностическая значимость (по критерию  $\chi^2$  при  $p < 0,05$ ); ПБ – прогностические баллы, рассчитанные по специальной формуле.

### Прогноз развития воспалительных осложнений у пациентов с переломами НЧ в зависимости от суммы баллов

Сумма прогностических баллов	Прогноз развития воспалительных осложнений
Менее 35	Прогноз хороший, риск воспалительных осложнений низкий
35–75	Прогноз сомнительный, развитие осложнений и гладкое течение равновероятны (группа с умеренным риском воспалительных осложнений)
76 и больше	Прогноз неблагоприятный, вероятность развития осложнений крайне высока (группа высокого риска развития воспалительных осложнений)

рованном (по И. В. Нестеровой, 1982). Цифровые данные обрабатывались методами математической статистики, достоверность различия между показателями рассчитывалась с помощью метода вариационной статистики по Стьюденту и непараметрического критерия Уилкоксона. Для расчета статистических показателей использовались программы «Microsoft Excel», «Биостат» и пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0».

#### Результаты исследования и их обсуждение

Изучение особенностей клинического течения посттравматического периода показало, что проводимая в группе условно неблагоприятного прогноза дополнительная терапия лейкоинтерфероном имеет высокую клиническую эффективность. При включении в схему лечения ЛФ быстрее наступает стабилизация состояния больных, наблюдается более быстрый регресс системных и локальных проявлений воспалительной посттравматической реакции. Нормализация температуры наступала на  $2,36 \pm 0,47$  дня после иммуноактивного лечения больных против  $5,61 \pm 0,32$  после традиционного лечения ( $p < 0,001$ ), причем нормализация температуры на фоне иммунокоррекции у больных с неблагоприятным прогнозом происходила достоверно быстрее, чем в группе больных с условно благоприятным прогнозом, получавших традиционную терапию ( $3,69 \pm 0,26$ ;  $p < 0,05$ ). Отчетливо прослеживалась динамика снижения уровня интоксикации и исчезновения её клинических проявлений (вялость, адинамия, и т. д.) в группе иммуноактивного лечения.

Контроль общеклинических показателей крови позволил констатировать более раннюю нормализацию основных параметров гомеостаза IIб группы. В этой группе больных относительно быстрее наступала нормализация уровня лейкоцитоза и характеризующего уровень эндогенной интоксикации лейкоцитарного индекса интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ). Так, в группе пациентов, получавших иммуноактивную терапию ЛФ, на 10-е сутки лечения происходит нормализация ЛИИ, который достоверно не отличается от аналогичного значения в I группе больных ( $1,11 \pm 0,22$

и  $1,03 \pm 0,16$  соответственно), тогда как в группе больных, получавших традиционную терапию, ЛИИ остается повышенным ( $1,91 \pm 0,19$ ).

Необходимо отметить, что в группе больных с условно неблагоприятным прогнозом, получавших традиционную терапию, у 3 человек развились гнойно-воспалительные осложнения (17,6%): абсцесс окологлазничных мягких тканей – 1; нагноение костной раны – 1; хронический остеомиелит НЧ с развитием абсцесса – 1. В группе пациентов, получавших иммунокоррекцию ЛФ, ни у одного больного гнойно-воспалительные осложнения не развились, что свидетельствует о высокой клинической эффективности включения данного препарата в комплексную терапию.

Сравнительное иммунологическое исследование больных с переломами НЧ показало, что воздействие различных факторов традиционной терапии в основном способствовало улучшению состояния больных с травмой ЧЛО, что выражалось в положительной динамике лабораторных параметров. У больных IIа группы отмечено повышение уровня Т-лимфоцитов ( $63,89 \pm 3,42\%$  против  $61,14 \pm 3,23\%$  до лечения,  $p < 0,01$ ) за счет увеличения содержания CD4+ лимфоцитов ( $44,0 \pm 3,07\%$  против  $37,89 \pm 3,59\%$  до лечения) и CD8+лимфоцитов ( $24,5 \pm 1,96\%$  против  $19,93 \pm 2,14\%$  до лечения). Однако количество CD3+ и CD4+ клеток у этих больных оставалось сниженным по отношению к показателям здоровых доноров ( $p < 0,001$ ), в то время как число CD8+ лимфоцитов приближалось к контрольным значениям ( $p < 0,05$ ). Указанные изменения сказывались на показателях иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, который в данной группе больных после проведенной терапии составил  $1,37 \pm 0,01$ . Традиционная терапия способствовала и процессу восстановления до контрольных значений с тенденцией к стимуляции количества клеток, экспрессирующих антиген CD16+ ( $16,9 \pm 2,6\%$  против  $11,7 \pm 1,94\%$  в группе больных с переломами НЧ и  $15,1 \pm 2,1\%$  в контроле). Уровень экспрессии антигенов CD25+ и CD95+ на Т-лимфоцитах оставался практически

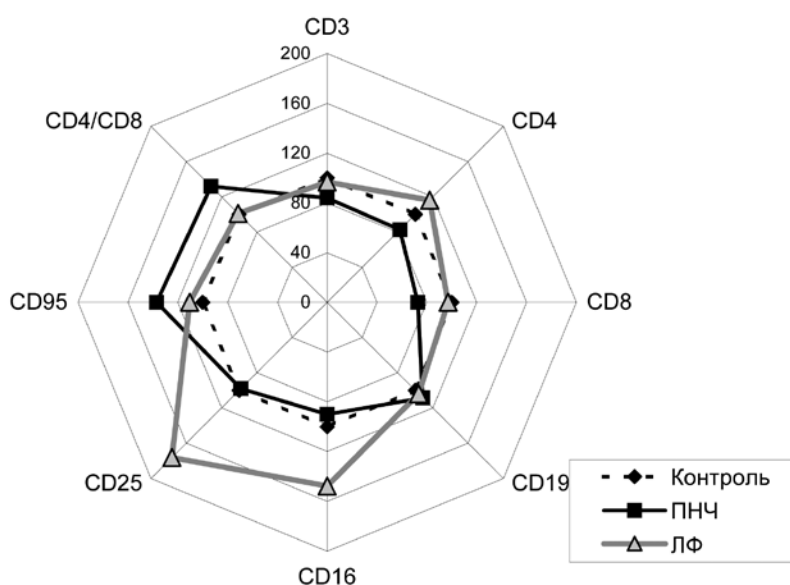
без изменения относительно исходных показателей.

Со стороны гуморального звена иммунитета отмечено, что уровень В-клеток (CD19+) –  $16,32 \pm 2,01\%$  – оставался на уровне показателя той же группы с переломами НЧ до начала лечения ( $16,4 \pm 1,76\%$ ) и повышенным относительно контроля ( $15,1 \pm 2,1\%$ ). Однако если концентрация IgM и IgG у пациентов практически не отличалась от таковых показателей в контрольной группе, то уровень IgA в крови оставался ниже контрольных значений ( $p < 0,05$ ).

Под влиянием комплексной терапии с использованием ЛФ у больных IIб группы многие иммунологические параметры, такие как число клеток фенотипов CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, в крови достигали значений нормы (рис. 1). Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 достоверно не отличался от уровня контрольных величин за счет досто-

ЛФ наблюдалось повышение количества активно фагоцитирующих клеток (с  $47,00 \pm 2,34\%$  до  $54,85 \pm 2,86\%$ ), что практически соответствовало контролю ( $62,0 \pm 2,41$ ) ( $p > 0,05$ ). У больных, получивших традиционную терапию, количество активно фагоцитирующих НГ достоверно не изменялось, отмечена лишь тенденция повышения данного показателя с  $44,7 \pm 1,84\%$  до  $47,2 \pm 1,34\%$  ( $p > 0,05$ ).

После иммуноориентированного лечения у больных с переломами НЧ достоверно усиливалась способность к поглощению бактериального антигена (БАГ). Так, отмечались повышение фагоцитарного числа (ФЧ) с  $4,8 \pm 0,29$  до лечения до  $5,13 \pm 0,39$  после лечения и снижение фагоцитарного индекса (ФИ) с  $4,25 \pm 1,89$  до лечения до  $2,84 \pm 0,20$  после лечения. Снижение ФИ объясняется увеличением количества активно фагоцитирующих нейтрофилов до нормального уровня, за



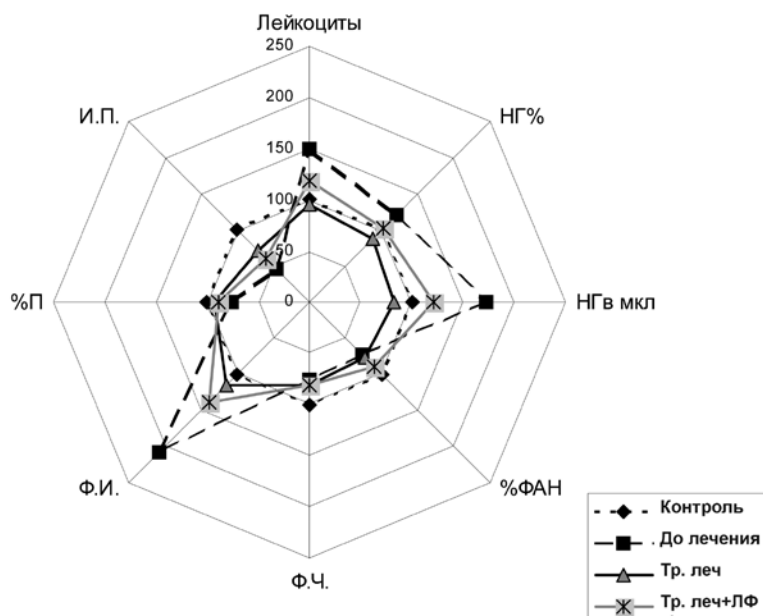
**Рис. 1.** Показатели клеточного иммунитета у больных с переломами НЧ группы неблагоприятного прогноза на фоне иммунокоррекции лейкоинтерфероном (IIб группа) в сравнении с фоновыми показателями и показателями контрольной группы (здоровые доноры)

верного ( $p < 0,05$ ) пропорционального увеличения как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов и составлял  $1,78 \pm 0,01$ . Применение ЛФ вызвало достоверное повышение уровня клеток с маркером активации CD25+ и достоверное снижение числа клеток, несущих антиген CD95+. Однако количество клеток, характеризующих готовность к апоптозу, оставалось выше, чем в контроле ( $p > 0,05$ ).

На фоне комплексной терапии с иммунокоррекцией ЛФ выявлена тенденция к нормализации показателей гуморального иммунитета: снижение уровня CD19+ до контрольных значений, повышение уровня IgA, IgM, IgG.

Изучение функциональной активности НГ в реакциях фагоцитоза показало, что после лечения больных с переломами НЧ с применением

счет чего происходит снижение БАГ, приходящейся на 1 активный нейтрофил. После традиционного лечения у больных этой группы показатели ФЧ и ФИ проявляли аналогичные тенденции (рис. 2). Переваривающая способность НГ после иммуноактивного лечения и традиционного лечения восстанавливалась до границ нормальных значений. Это нашло свое отражение в показателях процента переваривания (%П) и индекса переваривания (ИП), которые при традиционной терапии повысились с  $51,2 \pm 1,67$  (%П) и  $1,05 \pm 0,07$  (ИП) до  $59,38 \pm 1,77$  и  $1,43 \pm 0,13$  соответственно после лечения. При иммунокоррекции ЛФ показатели %П и ИП повысились до  $62,1 \pm 2,16$  и  $1,68 \pm 0,20$  соответственно против контрольных значений %П  $67,2 \pm 3,06$  и ИП  $2,36 \pm 0,21$ .



**Рис. 2.** Показатели фагоцитарной функций нейтрофильных гранулоцитов у больных с переломами НЧ на фоне традиционной терапии и лечения с использованием ЛФ

Исследование состояния микробицидных кислородзависимых систем НГ при лечении больных с переломами НЧ с неблагоприятным прогнозом развития воспалительных осложнений определило эффективное восстановление среднего цитохимического индекса (СЦИ) и процента формазан-позитивных НГ (%ФПК) на фоне иммунокоррекции ЛФ.

Так, при проведении традиционной терапии во IIa группе отмечалось, что средний цитохимический индекс (СЦИ) после лечения остался практически неизменным ( $0,20 \pm 0,04$ ), а процент формазан-позитивных НГ (%ФПК) ( $3,1 \pm 0,98$ ) после лечения снизился до  $2,9 \pm 0,87$  и остался достоверно ниже контроля ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Эффекты действия ЛФ проявились в достоверном повышении СЦИ и %ФПК с  $0,26 \pm 0,05$  до  $0,36 \pm 0,09$  и с  $3,1 \pm 0,81$  до  $7,5 \pm 2,3$  соответственно.

При этом СЦИ был достоверно выше контроля ( $0,25 \pm 0,01$ ) ( $p < 0,001$ ), но %ФПК был по-прежнему ниже контрольных величин ( $p < 0,05$ ).

Анализ изменений напряженности микробицидных систем НГ in vitro со *St. aureus* в нагрузочном NBT-тесте после лечения с ЛФ выявил увеличение СЦИ с  $0,34 \pm 0,06$  до  $0,43 \pm 0,1$  после лечения ( $p < 0,001$ ), увеличение %ФПК в 2 раза: с  $4,4 \pm 1,21$  до  $9,7 \pm 4,07$  ( $p < 0,001$ ), однако процент формазан-позитивных клеток оставался достоверно ниже, чем в контроле.

Изменение коэффициента мобилизации (КМ) четко отразило динамику микробицидной активности НГ при травме НЧ и в течение лечения. Полученные результаты указывают на сохранение величины КМ на исходном уровне после перелома НЧ:  $1,41 \pm 0,17$  против контроля  $1,51 \pm 0,12$  ( $p > 0,05$ ), достоверное повышение на фоне

*Таблица 3*

### Характеристика оксидазной микробицидной системы у больных с переломами НЧ на фоне лечения в NBT-тесте

Показатели		Контроль	Больные с ПНЧ до лечения	После традиционного лечения	После лечения с ЛФ
NBT-спонтанный тест	СЦИ	$0,25 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,04$	$0,20 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,09^{**}$
	%ФПК	$11,6 \pm 0,58$	$3,1 \pm 0,98$	$2,9 \pm 0,81^{**}$	$7,5 \pm 2,3^*$
NBT-стимулированный	СЦИ	$0,32 \pm 0,89$	$0,34 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,05^*$	$0,43 \pm 0,10^\dagger$
	%ФПК	$17,5 \pm 0,52$	$4,4 \pm 1,21$	$7,0 \pm 1,66$	$9,7 \pm 4,07^\dagger$
Коэффициент мобилизации (КМ)		$1,57 \pm 0,12$	$1,41 \pm 0,17$	$2,41 \pm 0,2^*$	$1,35 \pm 0,17$

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с контролем;  $^\dagger$  –  $p < 0,001$  в сравнении с показателями до лечения.

традиционного лечения ( $2,41 \pm 0,2$ ) и возвращение показателя к контрольным величинам после лечения с использованием ЛФ ( $p > 0,05$ ).

Результаты стимулированного NBT-теста, проводимого для оценки функционального состояния микробицидной системы НГ и ее потенциальных ресурсов, после проведенной иммунокоррекции ЛФ свидетельствуют о сохранении адекватного ответа на антигенную нагрузку и сохранении резервных способностей НГ у данных больных. Это позволяет нам утверждать, что ЛФ обладает модулирующим влиянием на состояние системы НГ.

Полученные нами клинические и лабораторные данные продемонстрировали преимущества использования сочетанной базисной и иммунотропной терапии лейкоинтерфероном по сравнению с традиционным лечением больных с переломами НЧ и отчетливо показали, что положительная динамика изменений иммунологических показателей у больных самым тесным образом коррелировала с течением клинической картины заболевания.

Таким образом, у больных с переломами НЧ группы высокого риска развития воспалительных осложнений отмечается иммунная недостаточность с преимущественным вовлечением клеточного звена иммунитета, проявляющаяся снижением уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов, NK-клеток и усилением индукции активационного апоптоза, а также депрессией фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов. Степень и характер иммунных нарушений зависят от тяжести травмы, коррелируют со степенью риска воспалительных осложнений и сопряжены с развитием осложненного течения посттравматического процесса. Использование в комплексной терапии иммуномодулятора ЛФ у больных с переломами

НЧ с высоким риском развития воспалительных осложнений позволяет в более короткие сроки улучшить состояние пациентов и предупредить развитие гнойно-воспалительных осложнений за счет положительной динамики показателей клеточного иммунитета.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Осипян Э. М.* Лечение переломов нижней челюсти методом компрессионно-дистракционного остеосинтеза в комплексе с иммунотерапией. – Ставрополь, 1999. – 167 с.
2. *Швырков М. Б., Афанасьев В. В., Стародубцев В. С.* Неогнестрельные переломы челюстей. – М.: Медицина, 1999. – 335 с.
3. *Andreasen J. O., Jensen S. S., Schwartz O., Hillerup Y.* A systematic review of prophylactic antibiotics in the surgical treatment of maxillofacial fractures // J. oral. maxillofac. surg. – 2006. – V. 64. № 1664. – P. 8.
4. *Chrcanovic B. R.* Factors influencing the incidence of maxillofacial fractures // Oral. maxillofac. surg. – 2012. – V. 16. № 3. – P. 17.
5. *De Matos F. P., Arnez M. F., Sverzut C. E., Trivellato A. E.* A retrospective study of mandibular fracture in a 40-month period // J. oral. maxillofac. surg. – 2010. – V. 39. № 10. – P. 5.
6. *Erol B., Tanrikulu R., Görgün B.* Maxillofacial fractures. Analysis of demographic distribution and treatment in 2901 patients (25-year experience) // J. craniomaxillofac. surg. – 2004. – V. 2. № 308. – P. 13.
7. *Gordon P. E., Lawler M. E., Kaban L. B., Dodson T. B.* Mandibular fracture severity and patient health status are associated with postoperative inflammatory complications // J. oral. maxillofac. surg. – 2011. – V. 69. № 2191. – P. 7.
8. *Hwang K., You S.* Analysis of facial bone fractures: An 11-year study of 2,094 patients. Indian // J. plast. surg. – 2010. – V. 43 (1). № 42. – P. 48.

Поступила 21.11.2014

*О. В. ЦЫМБАЛОВ, М. И. КУЗЬМИН, Л. В. АКОПОВА*

## ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ВЕРИФИКАЦИИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА

*Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии  
Кубанского государственного медицинского университета,  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: tsimbal\_ov@mail.ru*

Проведено измерение пародонтальных индексов, продукции интерлейкина ИЛ-1 $\beta$  в периферической крови и смешанной слюне на этапах комплексного хирургического лечения хронического генерализованного пародонтита. Выявлена тесная взаимосвязь между уровнем продукции цитокина, тяжестью заболевания и эффективностью лечения, что позволяет рассматривать уровень его концентрации в качестве объективного диагностического маркера.

*Ключевые слова:* хронический генерализованный пародонтит, направленная регенерация кости, концентрация цитокинов.