

Клинико-иммунологическая оценка применения бестима в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами

Г. И. Ронь, И. И. Долгушин, Ю. В. Павлиенко, Л. С. Латюшина

Кафедра терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «УрГМА Росздрави», г. Екатеринбург;
НИИ Иммунологии, кафедра хирургической стоматологии ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрави», г. Челябинск.

Резюме

Цель работы — изучение влияния «Бестима» (γ -D-глутамил-L-триптофан) на клинические и иммунологические показатели больных с одонтогенными флегмонами. Проведено рандомизированное клинико-иммунологическое обследование 100 человек в возрасте от 18 до 74 лет, которое включали мужчин (51%) и женщин (49%). Первую группу (сравнения) ($n=50$) составили больные, получавшие лечение общепринятыми медикаментозными средствами; вторая группа ($n=50$) представлена пациентами, которых на фоне комплексной медикаментозной терапии лечили иммунопрепаратом Бестим (группа «Бестим»). Контрольную группу оставили 32 клинически здоровых человека (доноры). В динамике лечения оценивали клинические показатели течения гнойного раневого процесса и проводили иммунологическое исследование периферической крови. У больных, получавших Бестим, в более ранние сроки наблюдалось прекращение гнойной экссудации ($p<0,001$), очищение раны от некротических масс ($p<0,001$), появление в ране грануляций ($p<0,001$), сокращались сроки пребывания в стационаре. В крови восстанавливались содержание CD_3^+ , CD_4^+ , CD_{16}^+ -лимфоцитов, нормализовывался хелперно-супрессорный коэффициент. Полученные результаты показали, что применение Бестима способствовало сокращению клинических проявлений фазы воспаления гнойного раневого процесса и ускорению наступления фазы регенерации, сокращению сроков стационарного лечения, а также восстановлению показателей Т-клеточного звена иммунной защиты организма.

Ключевые слова: одонтогенные флегмоны, иммунокоррекция при воспалении, флегмоны челюстно-лицевой области, иммунотерапия.

Одной из проблем современной стоматологии является проблема роста числа одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний (Шаргородский А. Г., 2001, Вернадский Ю. И., 2003, Бондаренко И. В., Сысолятина С. П., Бондаренко О. В., 2005). Современное течение флегмон челюстно-лицевой области характеризуется неуклонным ростом атипичных, малосимптомных форм, ростом агрессивных тяжелых форм, склонных к распространению на соседние клетчаточные пространства (Смирнов С. Н., 1999, Цымбалов О. В., Неделько Н. А., Евглевский А. А., 2004, Казакова Ю. М., Походенько-Чудакова И. О., 2005, Bratton T. A., 2002, Jimenez Y. et al, 2004, Beltran-Aguilar E. D., Beltran-Neira R. J., 2004). Сроки стационарного

лечения таких больных достаточно длительные, и это определяет экономическую значимость данной проблемы (Хоровский О. Е., 1999).

Основным методом лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области является вскрытие и дренирование очага на всем протяжении инфильтрата (Соловьев М. М., Большаков О. П., 2003). В настоящее время, в связи с углубленным изучением реактивности организма, в лечении одонтогенных воспалительных заболеваний важную роль играет иммунокоррекция (Блатун Л. А., 2002, Губин М. А., Харитонов Ю. М., 2005).

Целью работы было изучение влияния нового пептидного иммуномодулятора «Бестим» (γ -D-глутамил-L-триптофан, синтезирован в ГосНИИ ОЧБ, г. Санкт-Петербург) на клинические и иммунологические показатели больных с одонтогенными флегмонами в процессе комплексного лечения. Проведено клинико-иммунологическое обследование 100 человек в возрасте от 18 до 74 лет, в группу исследования включали мужчин (51%) и женщин (49%). У всех пациентов одонтогенные флегмоны ло-

Г. И. Ронь — д. м. н., профессор;

И. И. Долгушин — Заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАМН, профессор;

Ю. В. Павлиенко — ассистент кафедры хирургической стоматологии ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрави»;

Л. С. Латюшина — к. м. н., доцент кафедры хирургической стоматологии ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрави».

кализовывались в глубоких клетчаточных пространствах (21% — флегмоны одной области лица и 79% — флегмоны, распространяющиеся на несколько клетчаточных пространств). Для изучения эффективности парентерального применения Бестима проводилось рандомизированное исследование (Реброва О. Ю., 2002). Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и распространенности гнойной инфекции. Первую группу (сравнения) (n=50) составили больные, получавшие лечение общепринятыми медикаментозными средствами (Соловьев М. М., Большаков О. П., 2003, Шаргородский А. Г., 2001, Робустова Т. Г., 2003); вторая группа (n=50) представлена пациентами, которых на фоне комплексной медикаментозной терапии лечили иммунопрепаратом «Бестим» (группа «Бестим»). Основное количество пациентов находилось в наиболее трудоспособном возрасте, средний возраст пациентов группы сравнения составил 40,0 (34,0; 48,0) лет, группы «Бестим» — 36,0 (30,0; 45,0) лет. Контрольную группу, так же состоящую из мужчин и женщин, сопоставимых по полу и возрасту, составили 32 клинически здоровых человека (доноры).

Всем больным при поступлении в стационар производилось вскрытие и дренирование гнойного очага (удаление «причинного» зуба, разрезы со стороны кожных покровов) (Соловьев М. М., Большаков О. П., 2003). После вскрытия гнойного очага, а также в процессе комплексного лечения производили забор раневого отделяемого для бактериологического исследования. Медикаментозная терапия включала антибактериальное, противовоспалительное, дезинтоксикационное и гипосенсибилизирующее лечение. Всем больным проводились ежедневные перевязки и медикаментозное лечение первичных гнойных ран с учетом фаз раневого процесса (Кузин М. И., 1990). «Бестим» вводили согласно инструкции производителем внутримышечно в объеме 1 мл 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней, начиная со 2-х суток послеоперационного периода.

Для оценки клинической эффективности применения «Бестима» проводилась оценка показателей, характеризующих общее состояние больных, а также течения гнойного раневого процесса. Регистрировали (в сутках) сроки нормализации температуры тела; исчезновения отека окружающих рану мягких тканей; исчезновения инфильтрации окружающих рану

мягких тканей; исчезновения краевой инфильтрации гнойной раны; прекращения гнойной экссудации (под этим показателем подразумевали переход от гнойного к сукровично-серозному экссудату); появления грануляций в ране (регистрали в момент появления грануляционной ткани в области всей раневой поверхности); очищение ран от некротических масс (применяли этот показатель при лечении гнилостно-некротических флегмон); продолжительность лечения в стационаре.

Иммунологические исследования периферической крови проводили на 2-е и 14-е сутки лечения, изучая абсолютное и относительное содержание CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆ лимфоцитов, путем идентификации CD — молекул, экспрессированных на мембране клеток. Проводили определение иммунорегуляторного индекса (CD₄/CD₈). Исследование проводили по методике иммунофенотипирования лимфоцитов в модификации С. В. Сибиряк с соавт. (1997) с использованием моноклональных антител серии ИКО: анти-CD₃, анти-CD₄, анти-CD₈, анти-CD₁₆, анти-CD₂₀ (производство «ООО НПЦ МедБиоСпектр», Москва).

Данные, обработанные методами вариационной статистики, представляли как медиана (25;75 процентиля). Результаты исследования обрабатывались с использованием программы STATISTICA 6.0. О статистической значимости различий судили при помощи непараметрических критериев Уилкоксона и Манна-Уитни.

В процессе исследования выявлены статистически значимые различия по ряду клинических показателей, характеризующих течение гнойного раневого процесса у пациентов с

Таблица 1. Клинические показатели пациентов основных групп с одонтогенными флегмонами в процессе комплексного лечения

Клинические показатели (сутки)	Группа сравнения, (n=50)	Группа «Бестим», (n=50)
Нормализация температуры тела	5,0 (3,0; 7,0)	4,0 (3,0; 5,0)
Исчезновение отека мягких тканей	7,0 (6,0; 7,0)	7,0 (6,0; 8,0)
Исчезновение инфильтрации мягких тканей	7,0 (6,0; 7,0)	7,0 (6,0; 8,0)
Исчезновение краевой инфильтрации	7,0 (6,0; 7,0)	7,0 (6,0; 7,0)
Прекращение гнойной экссудации	5,0 (4,0; 6,0)	3,0 (2,0; 4,0), p<0,001
Появление грануляций	7,0 (5,0; 7,0)	4,0 (4,0; 5,0), p<0,001
Очищение от некротических масс	6,0 (5,0; 7,0)	4,0 (3,0; 4,0), p<0,001
Средний койко / день	18,0 (15,0; 27,0)	16,0 (14,0; 20,0), p=0,01

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни, p — статистическая значимость различий между группами.

Таблица 2. Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у пациентов с одонтогенными флегмонами в динамике лечения и у доноров

Показатели иммунограммы	Больные с одонтогенными флегмонами				Доноры (n=32)
	группа сравнения, (n=45)		группа «Бестим», (n=46)		
	2-е сутки	14-е сутки	2-е сутки	14-е сутки	
Содержание CD ₃ ⁺ лимфоцитов относительное, %	20,00 (19,00; 31,00) p<0,001	28,00 (20,00; 37,00) p=0,006, p ₂ =0,04	26,00 (22,00; 32,00) p<0,001	34,00 (28,00; 40,00) p ₁ =0,07, p ₂ =0,004	36,00 (32,00; 40,00)
Содержание CD ₃ ⁺ лимфоцитов абсолютное, 10 ⁹ /л	0,32 (0,14; 0,50) p<0,001	0,32 (0,21; 0,40) p<0,001	0,28 (0,18; 0,46) p<0,001, p ₂ =0,01	0,53 (0,45; 0,60), p<0,001 p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	0,56 (0,44; 0,66)
Содержание CD ₄ ⁺ лимфоцитов относительное, %	17,00 (13,00; 22,00) p<0,001	20,00 (15,00; 26,00) p=0,002	18,00 (12,00; 23,00) p<0,001, p ₂ =0,03	26,00 (22,00; 29,00) p ₁ =0,003, p ₂ <0,001	24,00 (23,00; 31,00)
Содержание CD ₄ ⁺ лимфоцитов абсолютное, 10 ⁹ /л	0,23 (0,13; 0,33) p<0,001	0,21 (0,15; 0,28) p<0,001	0,22 (0,15; 0,34) p=0,01	0,29 (0,26; 0,34) p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	0,41 (0,32; 0,48)
Содержание CD ₈ ⁺ лимфоцитов относительное, %	17,0 (15,0; 21,0)	16,00 (14,00; 22,00)	16,00 (13,00; 19,00)	18,00 (14,00; 21,00)	19,0 (17,0; 20,0)
Содержание CD ₈ ⁺ лимфоцитов абсолютное, 10 ⁹ /л	0,25 (0,10; 0,46)	0,19 (0,14; 0,28) p<0,001	0,25 (0,17; 0,28)	0,29 (0,26; 0,34) p ₁ <0,001, p ₂ =0,005	0,28 (0,23; 0,41)
Соотношение CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ , у.е.	1,08 (0,80; 1,30) p=0,002	1,04 (0,86; 1,55) p=0,008	1,20 (0,92; 1,70) p=0,05	1,40 (1,30; 1,80) p ₁ =0,007, p ₂ =0,03	1,40 (1,15; 1,82)
Содержание CD ₁₆ ⁺ лимфоцитов относительное, %	13,00 (8,00; 17,00) p=0,06	12,00 (8,50; 17,50)	12,00 (9,00; 15,00) p=0,09, p ₂ =0,04	15,00 (13,00; 18,00) p ₂ =0,04	16,00 (11,00; 19,00)
Содержание CD ₁₆ ⁺ лимфоцитов абсолютное, 10 ⁹ /л	0,12 (0,10; 0,23) p=0,03	0,12 (0,10; 0,23) p=0,002	0,18 (0,07; 0,23) p=0,04	0,20 (0,13; 0,33) p ₁ =0,04	0,23 (0,16; 0,33)

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Манна-Уитни и Уилкоксона.

p — статистическая значимость различий с показателями доноров (сроки соответствуют);

p₁ — статистическая значимость различий с группой сравнения (сроки соответствуют);

p₂ — статистическая значимость различий на 2-е и 14-е сутки лечения.

одонтогенными флегмонами (табл. 1). В более ранние сроки у больных, получавших «Бестим», наблюдалось прекращение гнойной экссудации (p<0,001), очищение раны от некротических масс (p<0,001), появление в ране грануляций (p<0,001).

Один из наиболее значимых клинических показателей — продолжительность стационарного лечения. Полученные данные свидетельствуют, что применение «Бестима» статистически значимо (p=0,01) сокращало сроки стационарного лечения у пациентов с одонтогенными флегмонами.

Наличие или отсутствие в иммунограмме сдвигов показателей, характерных для соответствующей стадии воспалительного процесса, может служить основой для прогнозирования течения заболевания и коррекции лечебных мероприятий (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990). По мнению Д. К. Новикова (1987), наиболее чувствительными клетками острого воспаления бактериальной природы являются Т-лимфоциты. Содержание субпопуляций лимфоцитов периферической крови у больных групп сравнения и «Бестим» в динамике лечения отражены в табл. 2. Из представленных данных очевидно, что у всех больных с одонтогенными флегмонами исходно отмечалось статистически значимое (p<0,001) снижение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов (CD₃⁺). Вероятно, это связано с миграцией клеток из крови в очаг воспаления для осуществления эффекторной функции. Сходная картина наблюдалась с содержанием CD₄⁺-лимфоцитов — определялось статистически значимое (p<0,001) снижение абсолютного и относительного (p=0,002) числа Т-хелперов. Исходное содержание цитотоксических лимфоцитов (как абсолютное, так и относительное) не отличалось от показателей доноров. Абсолютное и относительное содержание естественных киллеров (НК-клеток) на 2-е сутки было статистически значимо более низкими, чем у доноров (p=0,03 в группе сравнения и p=0,05 в группе «Бестим» соответственно).

При анализе данных в динамике было выявлено, что к 14-м суткам лечения у больных группы сравнения сохранялись сниженными относительное и абсолютное содержания CD_3^+ и CD_4^+ лимфоцитов ($p < 0,001$), абсолютное количество CD_8^+ -лимфоцитов ($p < 0,001$), абсолютное число CD_{16}^+ -лимфоцитов ($p = 0,002$) по сравнению с группой клинически здоровых людей. Соотношение CD_4/CD_8 также было статистически значимо более низким, чем у доноров ($p = 0,008$). Сбойчаков В. Б., Москалев А. В., (2006) указывают, что сниженное количество Т-лимфоцитов «является самым надежным и постоянным критерием» незавершенности воспалительного процесса.

В динамике лечения у пациентов группы «Бестим» относительное содержание CD_3^+ лимфоцитов в сравнении с исходным показателем возрастало, приближаясь к показателям здоровых лиц. Увеличивалось абсолютное число Т-лимфоцитов, со статистической разницей с показателями группы сравнения и с сохраненными различиями с показателями контрольной группы. По мнению К. А. Лебедева и И. Д. Понякиной (1990), повышение относительного числа Т-лимфоцитов на фоне положительной клинической динамики является благоприятным признаком, а нормализация Т-клеточного звена иммунитета является основным критерием выздоровления.

Содержание Т-хелперов (как абсолютное, так и относительное) в динамике лечения нормализовывалось, и к 14-м суткам не отличалось от показателя группы доноров, однако, была выявлена статистическая значимость различий с показателями группы сравнения ($p_1 = 0,003$ для относительного и $p_1 < 0,001$ для абсолютного количества лимфоцитов).

Абсолютное и относительное число CD_8^+ -лимфоцитов и естественных киллеров в динамике лечения незначительно повышалось, без статистически значимых отличий от данных здоровых лиц.

У больных группы «Бестим», в отличие от группы сравнения, при повторном исследовании определялась нормализация хелперно-супрессорного коэффициента.

Таким образом, полученные результаты клинко-иммунологического обследования позволяют сделать вывод, что применение Бестима способствовало сокращению клинических проявлений фазы воспаления гнойного раневого процесса и ускорению наступления фазы регенерации, сокращению сроков стационарного лечения, а также восстановлению показателей Т-клеточного звена иммунной защиты организма. Это может служить основанием для включения Бестима в комплексную терапию больных с одонтогенными флегмонами различной распространенности.

Литература

- Бернадский, Ю. И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии: учеб. Пособие. Ю. И. Бернадский. 3-е изд.-е, перераб. и доп. М.: Медицинская литература, 2003; 416.
- Блатун, Л. А. Флегмоны и абсцессы — современные возможности лечения. Л. А. Блатун. Лечащий врач. 2002; №1: 2: 30-40.
- Бондаренко, И. В. Современные подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии при операциях на лице и дентальной имплантологии. И. В. Бондаренко, С. П. Сысолятин, О. В. Бондаренко. Рос. стоматологический журн. 2005; №3: 35-40.
- Губин, М. А. Итоги изучения осложнений острой одонтогенной инфекции у стоматологических больных. М. А. Губин, Ю. М. Харитонов. Рос. стоматологический журн. 2005; №1: 10-15.
- Казакова, Ю. М. Частота гнойно-воспалительных осложнений одонтогенной этиологии в околочелюстных мягких тканях нижней челюсти. Ю. М. Казакова, И. О. Походенко-Чудакова. Рос. стоматологический журн. 2005; №4: 20-22.
- Кузин, М. И. Патогенез раневого процесса. М. И. Кузин, Л. Л. Шимкевич. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей. Под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. М.: Медицина, 1990; 3: 90-124.
- Лебедев, К. А. Иммунограмма в клинической практике. К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. М.: Наука, 1990; 224.
- Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. О. Ю. Реброва. М.: МедиаСфера, 2002; 312.
- Робустова, Т. Г. Современная клиника, диагностика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний. Т. Г. Робустова. Рос. стоматологический журн. 2003; №4: 11-16.
- Сбойчаков, А. В. Инфекционная иммунология. В. Б. Сбойчаков, А. В. Москалев. СПб.: ФОЛИАНТ, 2006; 176.
- Смирнов, С. Н. Применение медицинского озона в комплексном лечении ограниченных вялотекущих воспалительных процессов мягких тканей челюстно-лицевой области: автореф. дис. ... канд. мед. Наук. С. Н. Смирнов. М., 1999; 23.
- Соловьев, М. М. Абсцессы, флегмоны головы и шеи. М. М. Соловьев, О. П. Большаков. М.: Изд-во МЕДПресс, 2003; 230.
- Цымбалов, О. В. Клинико-цитологическая оценка использования лейкоинферона в схеме иммуноориентированной терапии больных с флегмонами челюстно-лицевой области. О. В. Цымбалов, Н. А. Неделько, А. А. Евглевский. Институт стоматологии. 2004; №2: 48-50.
- Шаргородский, А. Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи. А. Г. Шаргородский. М., 2001; 271.
- Beltran-Aguilar, E.D. Oral diseases and conditions throughout the lifespan. II. Systemic diseases. E. D. Beltran-Aguilar, R.J. Beltran-Neira. Gen. Dent. 2004; 52: N2: 107-114.
- Bratton, T. A. Management of complex multi-space odontogenic infections. T. A. Bratton, D. S. Jackson, T. Nkungula-Howlett et al. J. Tenn Dent Assoc. 2002; 82: N3: 39-47.
- Jimenez, Y. Odontogenic infections. Complications. Systemic manifestations. Y. Jimenez, J.V. Bagan, J. Murillo, R. Rovera. Med. Oral. Patol. Oral Cir Bucal. 2004; Bd. 9: 139-147.