

# ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

## ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С НЕПОЛНОЙ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИЕЙ

А. В. Абрамов<sup>1</sup>, С. А. Парфенов<sup>2</sup>, В. Г. Белов<sup>2</sup>, Ю. А. Парфенов<sup>2</sup>

Изучены результаты комплексной фармакотерапии переломов нижней челюсти у лиц пожилого возраста с сопутствующим пародонтитом, разделенных на 2 группы: первая группа — пациенты ( $n = 46$ ; средний возраст  $69,0 \pm 3,6$  года), лечение которых проводилось с использованием авторского устройства в сочетании с аппликацией на область десен противомикробного препарата “МетрогилДента” 2 раза в сут в течение 10 дней; вторая группа — пациенты ( $n = 52$ ; средний возраст  $68,1 \pm 3,1$  лет), лечение которых проводилось авторским устройством в сочетании с аппликацией на область десен противомикробного препарата “МетрогилДента” 2 раза в сут в течение 10 дней, аппликацией препарата “Циклоферон” линимент 5 % в объеме 1,5 мл на область десен 2 раза в сут в течение 20 мин, через 30 мин после нанесения противомикробного препарата, длительность терапии 10 дней и применением синтетического иммуномодулятора “Полиоксидоний” внутримышечно в дозе 6 мг 1 раз в сут ежедневно в течение 3 дней, далее 1 раз в 2 дня, общим курсом 10 инъекций (17 дней). Выявлено, что применение комбинации “Циклоферон” и “Полиоксидоний” совместно с препаратом “МетрогилДента” приводило к наиболее выраженному регрессу воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта (в среднем на 7,2 %,  $p = 0,05$ ), оптимизации состояния местного иммунитета полости рта и нормализации микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов пожилого возраста с неполной вторичной адентией.

**Ключевые слова:** лица пожилого возраста; перелом нижней челюсти; адентия; иммуномодулятор; циклоферон; полиоксидоний.

### ВВЕДЕНИЕ

Доля пожилых людей в общей структуре пострадавших с переломами костей лицевого черепа колеблется от 7 до 11,3 % [1 – 3]. При этом количество случаев переломов костей лицевого черепа у лиц пожилого возраста в разных странах возрастает с каждым годом [2, 3].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении переломов нижней челюсти, частота осложнений воспалительного характера, по данным различных авторов, достигает 35 – 40 % [1, 2].

Пожилым возрастом обуславливается сложность лечения этой категории больных в связи со значительным снижением количества зубов (вторичная адентия), а также адаптационных возможностей организма [2].

В этой связи вопросы диагностики, выбора метода лечения переломов костей лицевого скелета представляют особую важность и интерес.

Актуальность исследования определена также тем, что лечение пожилых с переломами нижней челюсти

требует учета психического и соматического статуса этих пациентов в целом, а также состояния органов и тканей полости рта и зубочелюстной системы вследствие появления в них возрастных изменений и нарушений.

В связи с возрастными изменениями у лиц пожилого возраста с переломами нижней челюсти происходит быстрое истощение возможностей иммунной системы, что требует незамедлительных дополнительных мер по восстановлению ее функционирования. В литературе имеются сведения о том, что иммуномодуляторы оказывают положительное влияние на течение воспалительных процессов [1]. Однако проблема выбора иммуностимулирующей терапии у пациентов пожилого возраста с переломами нижней челюсти с неполной вторичной адентией в научной литературе не нашла освещения.

Цель работы — изучение особенности применения иммуномодуляторов при лечении переломов нижней челюсти у пациентов пожилого возраста с неполной вторичной адентией.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проведенного исследования использовано авторское устройство (патент на полезную модель №

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ “Городская больница № 15”, 198205 г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4, корп. 5.

<sup>2</sup> Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

115644 от 10.05.2012), сочетающее в себе возможность фиксации отломков челюстей назубными шинами и ортодонтическими мини-имплантатами у пациентов пожилого возраста с неполной вторичной адентией, обусловленной возрастными и воспалительными изменениями.

Устройство состоит из 2 титановых шин (пластинок) с отверстиями и крючками. Ширина пластинки 4 мм, длина 9 см, толщина менее 1 мм. Крючки на пластинках располагаются через каждые 14 мм. Отверстия в пластинке диаметром 1,5 мм — овальной формы. Фиксация пластинок на челюстях осуществляется с помощью имплантатов и фиксирующих винтов.

Фармакотерапия переломов нижней челюсти с сопутствующим пародонтитом осуществлялась противомикробным препаратом “МетрогилДента” (метронидазола бензоат и хлоргексидина диглюконат, гель для применения в стоматологии, Unique Pharmaceutical Laboratories), иммуномодулятором группы индукторов интерферона Циклоферон (меглуминаакридонатацетат, линимент 5 %, ООО “Научно-технологическая фармацевтическая фирма “ПОЛИСАН”) и синтетическим иммуномодулятором Полиоксидоний (азоксимера бромид, лиофилизат, ООО “НПО ПетроваксФарм”).

Для оценки клинической эффективности в отделении челюстно-лицевой хирургии Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения “Городская больница № 15” пролечено 98 пациентов мужского пола (средний возраст  $68,6 \pm 3,1$  года) с переломами нижней челюсти различной локализации с сопутствующей патологией пародонта в период с 2011 по 2014 гг.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинской декларацией и отраженными в ICH (Руководство по надлежащей клинической практике) и нормативных требованиях (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379 – 2005).

До начала исследования была проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. В данном исследовании ожидаемая польза оправдывает риск.

Исследование проводили в 3 контрольных точках: при поступлении в стационар после фиксации отломков нижней челюсти, через 10 дней и при снятии конструкции (30 сут).

Все пациенты пожилого возраста были разделены на 2 группы: первая группа — пациенты с переломами нижней челюсти с сопутствующим пародонтитом ( $n = 46$ ; средний возраст  $69,0 \pm 3,6$  года), лечение которых проводили авторским устройством в сочетании с аппликацией геля на область десен противомикробного препарата “МетрогилДента” 2 раза в сутки в течение 10 дней. Вторая группа — пациенты с переломами нижней челюсти с сопутствующим пародонтитом ( $n = 52$ ; средний возраст  $68,1 \pm 3,1$  года), лечение кото-

рых проводили авторским устройством в сочетании с аппликацией геля на область десен противомикробного препарата “МетрогилДента” 2 раза в сутки в течение 10 дней, иммуномодулятором группы индукторов интерферона — “Циклоферон” линимент 5 %, аппликацией препарата ватным тампоном в объеме 1,5 мл (1/3 тубы) на область десен 2 раза в сутки в течение 20 мин через 30 мин после нанесения противомикробного препарата, длительность терапии 10 дней с применением синтетического иммуномодулятора “Полиоксидоний” внутримышечно в дозе 6 мг (содержимое ампулы растворяли в 2 мл воды для инъекций) 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 дней, далее раз в 2 дня, общим курсом 10 инъекций (17 дней), что позволило потенцировать системный и местный иммуномодулирующий эффект полиоксидония и циклоферона в терапии воспалительных заболеваний пародонта [1, 2].

Срок иммобилизации отломков нижних челюстей составлял 21 – 28 дней. Для оценки репаративных процессов в области конструкций был проведен анализ гемодинамики кровотока в системе микроциркуляции тканей десны методом УЗДГ на отечественном приборе Минимакс-Допплер-М (ООО “СП-Минимакс”).

Для проведения объективной оценки степени консолидации перелома проводили компьютерный денситометрический анализ с использованием методики Гветадзе Р. Ш. и соавт.

Для оценки воспалительного процесса в пародонте применялся папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА индекс) в модификации Рагма [3].

Для оценки противовоспалительного и антимикробного влияния исследуемых препаратов на состояние пародонта проводили микробиологическое исследование содержимого пародонтальных карманов до и после лечения.

Допплерографические исследования кровотока как в крупных кровеносных сосудах (артериальных и венозных диаметром 1 – 7 мм), так и в микрососудах (диаметром менее 1 мм) осуществлялись неинвазивным способом на ультразвуковом компьютеризированном приборе “Минимакс-Допплер-К” фирмы “СП Минимакс”.

Поступающий на приемный элемент датчика отраженный от кровотока сигнал содержит составляющие с различными доплеровскими частотами. Этот сигнал усиливается, фильтруется и поступает в компьютерную часть прибора, где обрабатывается по специальной программе и выдается в виде доплерограмм с цветным спектром, получаемым через БПФ (быстрое преобразование Фурье). Чем выше скорость отражателя (красных кровяных телец), тем дальше от изолинии находится соответствующая ему точка, что соответствует темной части спектра. Наиболее быстрые частицы находятся в центре потока, медленные — в пристеночных областях. Соответственно верхняя часть спектра описывает частицы,двигающиеся вдоль оси пото-

ка (в центре сосуда), нижняя часть спектра, идущая вдоль изолинии, характеризует частицы, движущиеся в пристеночных областях.

При обработке результатов доплерографии нами принимались во внимание 2 параметра: средняя линейная скорость кровотока ( $V_{am}$ ) и средняя объемная скорость кровотока ( $Q_{am}$ ).

Эти показатели были выбраны нами как наиболее информативные для оценки микроциркуляции на изучаемом участке пародонта.

Исследование проводили в 3 этапа: в первые сутки после иммобилизации челюстей одним из вышеперечисленных способов, на 7 сут и при снятии конструкций с челюстей.

Мониторинг безопасности терапии включал частоту, характер, выраженность, длительность неблагоприятных побочных реакций (НПР) и их связь с приемом препаратов.

Для выявления максимального значений статистического сдвига клинико-лабораторных параметров (показатели иммунитета и количественные изменения микрофлоры парадонтальных карманов) статистический анализ проводили на первой и третьей контрольных точках.

Экспериментальные материалы, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке с использованием программ “SPSS”, “STATISTICA-6”.

Статистическая обработка результатов исследования включала применение следующих методов: расчет параметров вариации признаков, сравнение средних 2 выборок по *t*-критерию Стьюдента; *U*-критерию Манна — Уитни; *H*-критерию Краскала — Уоллеса, *φ*-критерию углового преобразования Фишера. В рамках работы использовались стандартные значения уровней статистической значимости ( $p = 0,05$ ;  $p = 0,01$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При динамическом наблюдении у всех лиц, у которых было применено авторское устройство для фиксации места перелома нижней челюсти в сочетании с противомикробным препаратом “МетрогилДента” и комбинации иммуномодуляторов “Циклоферон” и “Полиоксидоний”, на 30 сут наблюдения консолидация костных отломков была выше, чем у пациентов из

группы, где использовалось авторское устройство с монотерапией препаратом “МетрогилДента”.

Как видно из табл. 1, снижение средней линейной ( $V_{am}$ ) и средней объемной ( $Q_{am}$ ) скоростей кровотока бассейн наружной сонной артерии (верхнечелюстная, нижнечелюстная артерии) к 10 сут (2 исследование) после иммобилизации отломков челюсти происходит вне зависимости от проводимого лечения. Однако в первой группе снижение показателей скоростей кровотока происходит более интенсивно (на 21 %), в сравнении со второй группой (11 %).

Таким образом, сравнение показателей, характеризующих кровотоки в микроциркуляторном русле пародонта у обследуемых пациентов, на 30 сутки показало его улучшение в обеих группах, что свидетельствует о выраженном снижении уровня тканевой перфузии, отражающей оптимизацию кровоснабжения тканей пародонта у обследуемых пациентов пожилого возраста, при использовании авторского метода фиксации отломков челюсти при переломе в обеих группах пациентов.

Вместе с тем применение лишь одного противомикробного препарата в терапии переломов нижней челюсти у больных пожилого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта менее эффективно в отношении регресса воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта (относительно состояния первых суток, когда отсутствовали выраженные воспалительные изменения). О меньшем регрессе воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта свидетельствуют достоверные изменения уровня тканевой перфузии, отражающие сохраняющиеся нарушения кровоснабжения тканей пародонта у пациентов первой группы. Для дополнительной оценки течения воспалительного процесса у больных с переломом нижней челюсти и сопутствующим пародонтитом осуществляли исследование местного иммунитета полости рта до начала терапии и после снятия авторской конструкции (табл. 2).

При сравнении параметров местного иммунитета полости рта после снятия конструкции (30 день) на фоне проводимого лечения в группе, где применялась авторская конструкция и комбинация иммуномодуляторов с противомикробным препаратом, отмечено достоверное увеличение относительного содержания

Таблица 1. Динамика средних показателей линейной и объемной скоростей кровотока в краевом пародонте при различных методах фармакотерапии осложненных переломов нижней челюсти ( $M \pm m$ )

Метод лечения	1 сут		10 сут		30 сут	
	$V_{am}$	$Q_{am}$	$V_{am}$	$Q_{am}$	$V_{am}$	$Q_{am}$
Группа 1 ( $n = 33$ )	11,3 ± 0,7	70,1 ± 6,1	7,4 ± 0,9*	54,7 ± 1,3	9,2 ± 0,3**	55,2 ± 6,2**
Группа 2 ( $n = 31$ )	12,1 ± 0,5	61,0 ± 3,3	9,9 ± 0,7*	58,0 ± 2,9	11,1 ± 0,7	60,4 ± 3,2

Примечание:  $V_{am}$  — средняя линейная скорость кровотока,  $Q_{am}$  — средняя объемная скорость кровотока;

\* — различия между показателями, полученными в первые и десятые сутки достоверны ( $p < 0,05$ );

\*\* — различия между показателями, полученными в десятые и тридцатые сутки, достоверны ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2. Состояние местного иммунитета полости рта у пациентов с переломом нижней челюсти с сопутствующим пародонтитом до и после фармакотерапии ( $M \pm m$ )

Иммунологический показатель	группа 1		группа 2	
	1 сут	30 сут	1 сут	30 сут
Эпителиальные клетки, %	36,5 ± 0,7	45,6 ± 2,1*	37,0 ± 3,4	54,5 ± 0,7**#
Нейтрофилы, %	58,8 ± 1,0	47,6 ± 2,0*	59,3 ± 4,5	39,8 ± 1,0**#
Лимфоциты, %	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,32	3,7 ± 0,42	2,2 ± 0,3
Е-РОЭ, %	47,4 ± 0,6	39,5 ± 2,2*	45,2 ± 2,9	35,4 ± 0,6*
Д-РОЭ, %	42,3 ± 0,7	55,0 ± 1,72**	52,7 ± 2,8	68,3 ± 0,7**#
Е-РОН, %	39,6 ± 0,7	30,8 ± 1,93*	34,5 ± 2,6	26,6 ± 0,7*
Д-РОН, %	31,8 ± 0,7	49,2 ± 1,68**	38,5 ± 2,1	53,8 ± 0,7*
Д-фагоцитоз, %	12,9 ± 0,7	16,0 ± 0,9*	13,3 ± 1,1	17,9 ± 0,7*
S IgA мг/л	301 ± 19	337,0 ± 17,8	295,7 ± 15,2	335 ± 19,3

**Примечание:** Д-РОЭ — эпителиальные клетки, образующие розетки с клетками пекарских дрожжей; Д-РОН — нейтрофилы, образующие розетки с клетками пекарских дрожжей; Е-РОЭ — эпителиальные клетки, образующие розетки с эритроцитами барана; Е-РОН — нейтрофилы, образующие

эпителиальных клеток (на 8,9 %,  $p = 0,05$ ) и достоверное уменьшение относительного числа нейтрофилов (на 7,8 %,  $p = 0,05$ ), по сравнению с группой, где использовалась авторская конструкция с монотерапией противомикробным препаратом.

При изучении динамики уровня Д-фагоцитоза после проведенного лечения достоверных различий между группами не выявлено.

Для оценки воспалительного процесса в пародонте также использовали РМА индекс. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Значение РМА индекса при ограниченной распространенности патологического процесса у пациентов с переломом нижней челюсти с сопутствующим пародонтитом снижается до значений менее 25 % ( $22,7 \pm 1,8$ ) во 2-й группе пациентов на 30 сут. Представленные в табл. 3 данные наглядно демонстрируют достоверно лучший терапевтический ответ в группе пациентов, в которой применялась комбинация иммуномодуляторов с противомикробным препаратом.

Сравнительный анализ количественных изменений микрофлоры пародонтальных карманов до начала лечения, на 10 сут и через 30 сут после начала терапии показал, что применение авторского устройства на фоне терапии противомикробным препаратом и комплексом иммуномодуляторов — “Циклоферон”, “Полиоксидоний” — при лечении переломов нижней челюсти, осложненных патологией пародонта, у лиц пожилого возраста приводит к снижению обсемененности пародонтальных карманов *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, грибами рода *Candida* и *Peptostreptococcus spp.*, исчезновению *Stomatococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter lwoffii*, *Veillonella spp.*, *Peptococcus niger*, *Bifidobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Prevotella spp.*, *Leptotrichia buccalis*, *Spirochetes spp.*

Доля анаэробных бактерий через 30 дней уменьшилась с 50 до 21 %. В группе, в которой в качестве терапии использовалось авторское устройство изолировано с противомикробным препаратом, отмечалось менее значительное снижение обсемененности пародонтальных карманов *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, грибами рода *Candida* и *Peptostreptococcus spp.*, исчезновение *Stomatococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter lwoffii*, *Veillonella spp.*, *Peptococcus niger*, *Bifidobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Prevotella spp.*, *Leptotrichia buccalis*, *Spirochetes spp.* Доля анаэробных бактерий в данной группе через 30 дней уменьшилась лишь на 17 %.

Таким образом, продемонстрирована целесообразность внедрения в клинику оптимизированной схемы (малоинвазивных методов лечения переломов нижней челюсти с применением авторской конструкции), иммуномодулятора группы индукторов интерферона “Циклоферон” в форме линимента и синтетического иммуномодулятора “Полиоксидоний” лиофилизат для приготовления раствора для инъекций совместно с противомикробным препаратом “МетрогилДента” (гель для применения в стоматологии) лечения переломов нижней челюсти с сопутствующим пародонтитом у пациентов пожилого возраста с неполной вторичной

Таблица 3. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс у пациентов с переломом нижней челюсти с сопутствующим пародонтитом (М, %)

Период исследования	группа 1	группа 2
До начала терапии	51,4	53,1
На 10 сут терапии	48,2	49,1
Через 30 сут	33,6	22,7

**Примечание:** различия между первой и третьей контрольными точками, \*  $p < 0,01$ .

адентией. Включение в медикаментозную терапию переломов нижней челюсти у пациентов пожилого возраста неполной вторичной адентией иммуномодуляторов циклоферона и полиоксидония обеспечивает ускорение регресса воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта (на 7,2 %,  $p = 0,05$ ), оптимизацию состояния местного иммунитета полости рта и нормализацию микрофлоры пародонтальных карманов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Абрамов, В. Г. Белов, Ю. А. Парфенов и др., *Фундам. исслед.*, 2(7), 340 – 344 (2014).
2. А. К. Иорданишвили, Г. А. Рыжак, Л. Н. Солдатова, С. В. Солдатов, *Успехи геронтологии*, 23(4), 651 – 654 (2010).
3. И. Юань, *Автореф. дис. к-та мед. наук*, Санкт-Петербург (2010).

Поступила 11.08.14

## APPLICATION OF IMMUNOMODULATORS IN THE TREATMENT OF MANDIBULAR FRACTURES IN ELDERLY PATIENTS WITH INCOMPLETE SECONDARY ADENTIA

A. V. Abramov<sup>1</sup>, S. A. Parfenov<sup>2</sup>, V. G. Belov<sup>2</sup>, and Yu. A. Parfenov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg City Clinic No. 15, ul. Avangardnaya 4/5,

<sup>2</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015 Russia;

The aim of the work was to study the experience of using complex pharmacotherapy in the treatment of mandibular fractures in elderly patients with incomplete secondary periodontitis, which were divided into two groups. In the first group, patients ( $n = 46$ ; average age  $69.0 \pm 3.6$ ) were treated using the authors' original device combined with application of antimicrobial MetrogilDenta gel onto gums two times a day during ten days. Patients in the second group ( $n = 52$ ; average age  $61.0 \pm 3.1$ ) were treated with the same device combined with (i) application of MetrogilDenta antimicrobial gel onto gums two times a day during ten days, (ii) application of 1.5 ml of Cycloferon 5 % liniment by cotton pellet for 20 min during the same 10 days (30 minutes after the antimicrobial gel), and (iii) intramuscular injections of 6 mg of synthetic immunomodulator Polyoxidonium once a day for 3 days, then once every two days (for a total of 17 days). It is established that the use of the combination of interferon inducers of immunomodulator group – Cycloferon in the form of liniment and synthetic immunomodulator Polyoxidonium together with MetrogilDenta antimicrobial gel – led to the most pronounced regression of inflammatory and destructive processes in periodontal tissues (in 7.1 %,  $d = 0.05$ ), optimized the state of local immunity of the oral cavity, and normalized microflora in periodontal pockets in elderly patients with incomplete secondary adentia.

**Keywords:** elderly patients, fracture of the mandible, adentia, immunomodulator, Cycloferon, Polyoxidonium