

# ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ВЯЛОТЕКУЩИХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

*Е. В. Фомичев, М. В. Кирпичников, Е. Н. Ярыгина,  
В. В. Подольский, А. С. Сербин, Е. В. Ефимова*

**Кафедра хирургической стоматологии и ЧЛХ ВолГМУ**

Характер клинического течения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области в значительной мере определяется состоянием неспецифической и специфической реактивности организма. У значительной части этих больных имеется гуморальное, клеточное или сочетанное иммунодефицитное состояние, и в этом случае воспаление, как правило, развивается по гипергическому типу [3, 7, 13].

Возникновение и развитие гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области, сопровождающихся вторичной иммунной недостаточностью, характеризуются клиническими признаками вялотекущего воспаления. Этим заболеваниям присуще длительное клиническое течение, слабо выраженные общие симптомы гнойного процесса, отсутствие корреляции между местными и общими проявлениями болезни, отсутствие четкого разграничения стадий воспаления, незначительно выраженная очаговая воспалительная реакция и рефрактерность к традиционным лечебным мероприятиям [3, 4, 9].

Наличие сопутствующих хронических соматических заболеваний, сопровождающихся нарушением обменных процессов и связанным с этим снижением иммунологической реактивности организма, также является одним из важных факторов развития вялотекущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Фоновая патология служит тем дестабилизирующим гомеостаз фактором, который негативно воздействует на состояние адаптивно-компенсаторных реакций организма. Вторичный иммунодефицит, обусловленный инфекционными, аллергическими, аутоиммунными заболеваниями, нередко способствует развитию первично-хронического течения гнойно-воспалительных процессов у таких больных. По нашим данным, особое место среди сопут-

ствующей патологии занимают диабет, заболевания пищеварительной системы и хронический алкоголизм, на фоне которых наблюдается наиболее длительное течение основного заболевания с частыми обострениями и рецидивами.

Одной из существенных причин развития вялотекущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области является наличие множественных очагов хронической одонтогенной инфекции, обнаруживаемых у 70 % пациентов. Неоднократные предшествующие гнойно-воспалительные процессы, их несвоевременное или неадекватное лечение, длительная сенсibilизация приводят к несостоятельности местных иммунных механизмов и тканевых структур [1, 3, 7, 13].

Хронизацию воспалительного процесса обуславливают и поддерживают следующие факторы: сохраняющаяся интоксикация, сенсibilизация организма, нарушение межклеточных взаимоотношений, а также центральной и местной нервной регуляции процесса при персистенции патогенного фактора и дисфункции иммунной системы с выраженным вторичным иммунным дефицитом.

На тканевом и клеточном уровне хронизации воспалительного процесса способствуют следующие механизмы:

- значительное накопление в очаге воспаления активированных макрофагов, которые потенцируют процесс развития хронического воспаления;
- длительная стимуляция макрофагов различными цитокинами, иммунными комплексами, продуктами распада микробов или клеток организма;
- миграция в очаг воспаления избыточного количества полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые секретируют большое количество

биологически-активных веществ, обуславливающих, в свою очередь, привлечение в зону повреждения мононуклеарных фагоцитов и их активацию;

- активация ангиотензина в очаге хронического воспаления. При этом могут образоваться вены с высоким эндотелием. Плазмолемма этих эндотелиальных клеток содержит адрессины, стимулирующие миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг хронического воспаления.

Связанные с этими факторами характерные морфологические изменения, вероятно, способствуют включению на определенном этапе патогенеза механизмов аутоиммунизации и прогрессированию воспаления по принципу порочного круга, что чрезвычайно затрудняет репарацию поврежденных тканей [1, 3, 5, 7, 10].

В случае прогрессирующего снижения эффективности иммунного ответа, снижения реактивности и резистентности организма могут возникать различные осложнения. Поломка гомеостатических механизмов на разных уровнях регуляции приводит к хронизации адекватной воспалительно-репаративной реакции. При этом нарушается и извращается стереотипная кинетика процесса, разобщаются воспаление и регенерация, формируется патологическая самоподдерживающаяся система, выходящая, в известной мере, из-под регулирующего влияния организма, т. е. воспаление у данных больных теряет свой защитно-приспособительный характер [3–5, 10].

Следует подчеркнуть, что при хронизации воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области изначально имеет место персистенция повреждающего фактора, стимулирующая иммунную систему.

Существенным следствием хронического влияния антигенов является прогрессирующая активация макрофагов и связанных с ними клеток многих органов и тканей, что обуславливает неустойчивые кооперативные взаимодействия между провоспалительным ответом и активностью противовоспалительных белков. Это и есть основа существования так называемого статуса хронического вялотекущего воспалительного процесса. Это состояние характеризуется высокой активностью местного звена иммунитета с повышением уровней многих провоспалитель-

ных цитокинов в тканях, других маркеров воспаления, в частности компонентов коагуляционного каскада, а также присутствием вирусной инфекции.

А если сохраняются причины и условия течения заболевания, то не может быть и полноценной репарации очага воспаления. На определенном этапе течения болезни появляется комплекс иммунопатологических и иммуноморфологических изменений, отражающих выраженную дисфункцию иммунокомпетентной системы, и этот комплекс уже сам обуславливает хронизацию процесса, становясь важнейшим звеном патогенеза заболевания. В результате происходит формирование постинфекционной иммунной недостаточности с преимущественным вовлечением фагоцитарного звена местного иммунитета. По существу хронизация острого гнойно-воспалительного заболевания является проявлением имеющегося дефекта в иммунной системе [1, 3, 4, 10].

Персистенция патогенного фактора и хроническая эндогенная интоксикация, наблюдающиеся у больных с вялотекущими воспалительными заболеваниями, не только повышает функциональную нагрузку на иммунную систему, но и повреждает ее. Необходимо отметить, что механизмы клеточного и гуморального иммунитета запускаются в полной мере только после вскрытия гнойника за счет усиленного всасывания бактериальных токсинов и метаболитов распавшихся тканей, а также за счет самого операционного стресса. В этих условиях грануляционная ткань может, вероятно, приобретать аутоантигенные свойства и становиться дополнительным постоянным стимулом гиперфункции иммунной системы, длительное перенапряжение которой через какое-то время приводит к срыву ее функции. Нарушаются соотношения между Т- и В- системами лимфоцитов, между субпопуляциями Т-лимфоцитов, падает активность макрофагов, прогрессирует вторичный иммунодефицит и иммунологическая недостаточность [1, 3, 7, 13].

Устойчивость вялотекущих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области к традиционным методам лечения обусловлена сложным многофакторным механизмом их развития. В основе патогенеза этих болезней лежит

понятие об адаптационном комплексе, ответственном за сохранения постоянства внутренней среды под воздействием внешних факторов. Адаптационные реакции обеспечиваются функционированием иммунной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, объединенных в единую «стрессовую ось» [3, 10].

Результатом патологического нейроэндокринного влияния на иммунную систему является подавление активности натуральных киллеров, клеточно-опосредованных иммунных реакций (цитотоксическая реакция, реакция гиперчувствительности замедленного типа) и относительная активация гуморального звена иммунитета.

«Мукозный» тип гуморального ответа, присущий гнойно-воспалительным заболеваниям челюстно-лицевой области, характеризуется высоким уровнем IgA на разных этапах исследования при относительно низких уровнях IgG и IgM, что соответствует более тяжелому, затяжному течению флегмон. Уменьшение уровня IgG у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области является признаком арективности и обусловленной ею тенденции к затяжному течению заболевания [3, 4, 10].

Раскрытие роли иммунной системы как защитной реакции против возбудителей болезней, так и в поддержании патологического процесса, создало предпосылки для ревизии тактических схем лечения вялотекущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с направлением на иммунокоррекцию. При одонтогенной инфекции, вызываемой условно-патогенной флорой, нередко наблюдается неадекватный иммунный ответ организма. Кроме того, применяемые в указанных случаях антибактериальные препараты также обладают выраженными иммунодепрессивными свойствами. Поэтому в плане комплексного лечения больных с вялотекущими воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области ключевая роль принадлежит мероприятиям по оптимизации реактивности организма [6, 12].

Рефрактерность данных заболеваний к традиционному лечению во многом была обусловлена тем, что они лечились так же, как и острые гнойно-воспалительные процессы, без учета целого ряда этиопатогенетических особенностей, присущих гипореактивным торпидным формам

гнойного воспаления с тенденцией к хронизации [3–5, 9, 10].

Исходя из этого, нами была подвергнута пересмотру традиционная схема лечения вялотекущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Анализ результатов клинического и лабораторного обследования больных позволил определить важное направление в их лечении – коррекцию иммунного статуса с проведением динамического контроля основных иммунологических показателей.

В силу того, что при вялотекущих, плохо поддающихся традиционной терапии гнойно-воспалительных заболеваниях, имеющих тенденцию к хронизации, необходима прямая или косвенная активация работы иммунной системы, мы дополнительно включали в комплексную терапию таких пациентов курс лечения иммуномодулятором полиоксидонием. Препарат вводили внутримышечно, по 6 мг, в день госпитализации, а затем на 2, 3, 5, 7, 9-й дни после оперативного вмешательства [2, 5, 6, 8, 9, 11].

Полиоксидоний является химически чистым иммуномодулятором, полученным с помощью направленного синтеза. Он представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 kD. Препарат вызывает широкий спектр фармакологических эффектов, в основе которых лежит прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования. Иммуномодулирующее действие полиоксидония определяется следующими механизмами:

- повышением способности нейтрофилов захватывать и убивать поглощенный *Staphylococcus aureus*, причем препарат усиливает киллинг бактерий нейтрофилами периферической крови как здоровых людей, так и больных хронической гранулематозной болезнью;

- иммуномодулирующим эффектом на продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, что проявляется понижением повышенных и повышением пониженных уровней интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухолей;

- усилением цитотоксической активности НК-клеток, особенно при её исходно пониженном уровне;

- активацией резидентных макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, что ведет к более быстрой элиминации из организма чужеродных частиц;

- повышением естественной резистентности организма к экспериментальным бактериальным и вирусным инфекциям;

- усилением антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения.

Клиническая практика показывает высокую эффективность применения препарата у больных, имеющих признаки вторичной иммунной недостаточности. Наряду с иммуномодулирующим действием, полиоксидоний вызывает выраженный детоксикационный, антиоксидантный и мембрано-протекторный эффект. Препарат увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций, снижает цитотоксичность лекарственных веществ и инфекционных агентов, его применение в комплексном лечении позволяет существенно снизить дозы антибиотиков и других лекарственных средств.

Проведенное нами динамическое исследование общего и местного иммунного статуса показало, что включение в схему лечения больных с вялотекущими гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области полиоксидоний позволяет нормализовать состояние общего и местного иммунитета, вследствие чего заметно улучшается общее состояние пациентов и повышается эффективность проводимого лечения. Очевидно, что полиоксидоний оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, благодаря воздействию на ключевое звено патогенеза вялотекущих гнойно-воспалительных заболеваний. Блокируя это звено и восстанавливая эффективный антибактериальный иммунитет, полиоксидоний устраняет основные условия для развития и дальнейшего распространения воспалительного процесса в мягких тканях. Препарат не имеет противопоказаний и является эффективным средством в комплексном лечении вялотекущих гнойных воспалительных процессов в челюстно-лицевой области в первую очередь у больных с одонтогенными флегмонами.

Применение методов иммунокоррекции как завершающего этапа комплексной терапии по разработанной нами программе позволило купировать ряд выявленных нарушений иммунного статуса. Тем не менее после проведения курса иммунотерапии у ряда пациентов продолжали оставаться нарушения со стороны иммунного статуса, хотя положительная динамика была существенно более выражена, чем при традиционном лечении. Учитывая исходный иммунологический фон у данных пациентов, это предполагало проведение повторных курсов иммуномодулирующей терапии с преимущественной активацией Т-клеточного звена иммунитета.

Результаты наших исследований позволили прийти к выводу о наибольшей эффективности иммуномодулирующей терапии хронических гнойно-воспалительных заболеваний не в периоде обострения, а во время ремиссии воспалительного процесса с применением небольших доз препаратов и кратковременных курсов лечения.

Лечение больных с вялотекущими гнойно-воспалительными заболеваниями лица и шеи по разработанной нами программе позволило добиться выздоровления в более ранние сроки 83 % пациентов против 48 % больных, получавших традиционную терапию.

Итоги проведенных исследований показали важную патогенетическую роль депрессии иммунной системы, особенностей микробных возбудителей, ряда преморбидных факторов в хронизации воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Это дает возможность с принципиально новых позиций решать вопросы лечения вялотекущих и хронических гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Включение в схему традиционного лечения больных с вялотекущими гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области полиоксидоний позволяет стабилизировать состояние местного и общего иммунитета, вследствие чего заметно улучшается общее состояние пациентов, повышается эффективность лечения, сокращается срок пребывания пациентов в стационаре.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Актуальные проблемы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний / В. А. Земскова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 70–74.
2. Гумилевский, Б. Ю. Влияние иммунокорректирующей терапии полиоксидонием на состояние местного иммунитета полости рта больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области / Б. Ю. Гумилевский, Е. В. Фомичёв, А. С. Сербин // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 665–667.
3. Иммунологические аспекты патогенеза вялотекущих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2017. – № 2. – С. 3–7.
4. Клинико-иммунологические особенности атипично текущих флегмон челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 2. – С. 49–51.
5. Комплексное лечение вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области с применением полиоксидония / Е. В. Фомичев [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 2 (38). – С. 42–46.
6. Коррекция иммунитета в комплексной терапии вялотекущих и хронических гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев [и др.] // Лекарственный вестник. – 2010. – № 5 (37). – С. 21–26.
7. Роль вторичной иммунной недостаточности в возникновении гипергигического воспаления в челюстно-лицевой области / М. П. Порфириадис [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 35–37.
8. Сербин А. С. Иммунный статус больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области при иммунотерапии полиоксидонием / А. С. Сербин, Е. В. Фомичев, Б. Ю. Гумилевский // Вестник ВолГМУ. – 2014. – № 2. – С. 75–77.
9. Современная концепция лечения гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи у больных сахарным диабетом / Е. В. Фомичев [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 3 (43). – С. 35–39.
10. Современные особенности этиопатогенеза и клиники гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2007. – № 2. – С. 17–20.
11. Сравнительная эффективность полиоксидония и транскраниальной электростимуляции в комплексной терапии вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 4 (48). – С. 44–49.
12. Hallett, J. M. Novel pharmacological strategies for driving inflammatory cell apoptosis and enhancing the resolution of inflammation / J. M. Hallett, A. E. Leitch, N. A. Riley. // Trends Pharmacol. Sci. – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 250–257.
13. Infections in immunocompromised patients. / T. B. Dodson [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol. 63, № 8, Suppl. 1. – P. 21.