

УДК 616.71-002.1:577.27:615.37

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА НА СИСТЕМНОМ И
ЛОКАЛЬНОМ УРОВНЕ ПРИ ОДОНТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ
ОБЛАСТИ**

М.А. ЛУНЕВ, А.Л. ЛОКТИОНОВ, А.И. КОНОПЛЯ
*Курский государственный медицинский университет
305041, г. Курск, ул. К.Маркса, 3 тел. 8 (4712) 58-81-52*

Аннотация. У больных одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области на системном, в большей степени на местном уровне, наблюдается активация системы комплемента, как по классическому, так и по альтернативному пути, при снижении уровня регуляторных факторов на местном и дисбалансе – на системном уровне. Стандартное лечение не корригирует нарушения большинства изученных показателей системы комплемента. Дополнительное применение комбинаций иммуномодуляторов и мембранопротекторов, в отличие от стандартного лечения, более эффективно корригирует общие и местные изменения параметров системы комплемента. При этом, по возрастанию степени эффективности схемы располагаются в следующей последовательности: стандартное лечение → «Гепон» + «Фосфоглив» → «Полиоксидоний» + «Фосфоглив Форте» → «Лонгидаза» + «Фосфоглив Форте».

Ключевые слова: одонтогенный остеомиелит челюстно-лицевой области, система комплемента, иммуномодуляторы, мембранопротекторы.

**THE CORRECTION OF DISTURBANCES OF THE COMPLEMENT SYSTEM
IN THE SYSTEMIC AND LOCAL LEVEL IN THE PATIENTS WITH ODONTOGENOUS
OSTEOMYELITIS OF MAXILLOFACIAL AREA**

M.A. LUNEV, A.L. LOCTIONOV, A.I. KONOPLYA
*Kursk State Medical University.
305041, Kursk, street K. Marksa, 3 Ph. 8(4712) 58-81-52*

Resume. In the patients with a odontogenous osteomyelitis of maxillofacial area in the systemic, more in the local level, the activation of complement system both on classic and on an alternative way is observed, at the decreasing level of regulatory factors on local and an imbalance – in the systemic level. Standard treatment did not correct the disturbances of the majority of the studied indicators of complement system. The complement use of immunomodulator and membranoprotector combinations, as distinct from standard treatment, is more effective for the correction of general and local changes of parameters of complement system. Thus, on increasing of efficiency degree of the scheme are in following sequence: standard treatment → "Gepon" + "Phosphogliv" → "Polyoxidony" + "Phosphogliv Forte" → "Longidaza" + "phosphogliv Forte".

Key words: odontogenous osteomyelitis of maxillofacial area, complement system, immunomodulators, membranoprotector.

Одонтогенный остеомиелит челюстно-лицевой области (ООЧЛЮ) является одной из наиболее тяжелых гнойно-воспалительных патологий хирургической стоматологии. Проникновению воспалительного процесса в глубжележащие ткани из одонтогенных очагов способствует наличие в кости мелких отверстий, через которые проходят кровеносные и лимфатические сосуды и нервы. При этом, генерализованная воспалительная реакция приводит к нарушению микроциркуляции, свертывающей и фибринолитической систем, тромбозу сосудов костного мозга с последующим гнойным расплавлением окружающих тканей [1, 6].

Особое влияние на развитие деструктивного процесса в кости, и его распространенность оказывает состояние врожденных и адаптивных форм иммунного ответа. В этой связи, особого внимания заслуживает система комплемента, которая непосредственно участвует в лизисе клеточных мембран, активируясь классически в присутствии специфических антител, либо альтернативно, на поверхности микробных агентов за счет наличия антигенных структур [2]. В свою очередь выраженность и распространенность патологического процесса, вероятно, также зависит от степени ее активности. Следовательно, такой многогранный патогенетический механизм указывает на необходимость включения в комплексное лечение препаратов с иммуномодулирующими и мембранопротекторными свойствами.

Целью исследования стала оценка эффективности сочетаний иммуномодуляторов и мембранопротекторов в коррекции нарушений системы комплемента на системном и местном уровне у больных с одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под постоянным наблюдением находилось 86 пациентов, страдающих одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области (ООЧЛЮ) с локализацией очагов в поднижнечелюстной или подбородоч-

ной области, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии БМУ Курская областная клиническая больница с 2008 по 2011 гг. Критериями включения в исследование были: возраст от 20 до 50 лет, верифицированный диагноз одонтогенный остеомиелит поднижнечелюстной или подбородочной области, пациенты, не получавшие ранее специализированной помощи по поводу исследуемой патологии, наличие сопутствующих заболеваний в стадии ремиссии, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях. Все больным выполняли вскрытие остеофлегмоны, санация, удаление одонтогенного очага, дренирование, перевязки. По проводимому лечению обследуемые были разделены на следующие группы: 1-я (20 человек) – получали лечение по стандартной схеме, включавшей анальгетики, антибактериальные препараты цефалоспориновой группы, УВЧ на область раны; 2-я группа (22 пациента) дополнительно к стандартному лечению получали сочетание «Гепон» (10 мг, внутрь, через 24 часа, №10) и «Фосфоглив» (2,5 г, внутривенно, через 12 часов, №20), 3-я группа (23 больных), в сочетании со стандартным лечением получала «Полиоксидоний» (6 мг, внутримышечно, через 24 часа, № 10) и «Фосфоглив Форте» (по 2 капсулы, внутрь, через 8 часов, № 30), 4-я группа (21 человек) – «Лонгидазу» (3000 МЕ, внутримышечно, через 48 часов, №5) и «Фосфоглив Форте» в аналогичной дозировке. При поступлении в стационар и по окончании курса лечения в крови и смыве из остаточной полости определялись уровни C_3 -, C_{3a} - C_4 -, C_5 -, C_{5a} -компонентов комплемента, фактора Н, C_1 -ингибитора с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бэст» и НПО «Цитокин». В качестве контроля исследовали плазму крови и смыв из десневого кармана 15 здоровых доноров добровольцев того же возраста.

Достоверность отличий определяли по U-критерию. Статистически значимыми считали различия с $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения у больных ООЧЛО в плазме крови обнаружена активация системы комплемента как по классическому (повышение концентрации C_4 -компонента), так и по альтернативному пути (повышение содержания C_3 , C_{3a} , C_5 , C_{5a} -компонентов комплемента). При этом, уровень C_1 -ингибитора снижался, а фактора Н – повышался. Лечение по стандартной схеме не корригировало изменений показателей компонентов системы комплемента на системном уровне, однако повышало, но не до уровня здоровых доноров, концентрацию C_1 -ингибитора и еще в большей степени – фактора Н (табл. 1).

Таблица 1

Эффективность сочетаний иммуномодуляторов и мембранопротекторов в коррекции изменений системы комплемента в плазме крови у больных одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6
		Здоровые	До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + «Гепон» + «Фосфоглив»	Стандартное лечение + «Полиоксидоний» + «Фосфоглив Форте»	Стандартное лечение + «Лонгидаза» + «Фосфоглив Форте»
C_3	мг/дл	65,1±5,0	103,2±8,4 ^{*1}	92,3±7,2 ^{*1}	90,3±7,7 ^{*1}	74,2±3,2 ^{*1-4}	72,5±4,8 ^{*2-4}
C_{3a}	нг/мл	47,32±3,9	119,25±12,1 ^{*1}	104,1±8,3 ^{*1}	67,8±1,8 ^{*1-3}	87,7±1,2 ^{*1-4}	81,2±2,1 ^{*1-5}
C_4	мг/дл	20,3±4,1	30,2±4,02 ^{*1}	30,4±6,1 ^{*1}	22,6±3,03 ^{*2,3}	22,3±1,1 ^{*2,3}	24,1±2,3 ^{*2,3}
C_5	мг/мл	24,2±3,1	30,2±4,1 ^{*1}	30,8±5,2 ^{*1}	36,8±4,2 ^{*1}	21,1±2,1 ^{*2-4}	22,8±2,3 ^{*2-4}
C_{5a}	нг/мл	4,0±0,06	5,6±0,09 ^{*1}	5,41±1,2 ^{*1}	3,9±0,08 ^{*2,3}	4,11±0,13 ^{*2,3}	3,87±1,2 ^{*2,3}
C_1 -инг.	мкг/мл	250,1±12,3	128,63±9,82 ^{*1}	186,5±8,1 ^{*1,2}	211,99±12,9 ^{*1-3}	256,5±11,8 ^{*2-4}	223,2±11,9 ^{*2,3,5}
Фактор Н	мкг/мл	148,3±10,4	311,7±5,09 ^{*1}	394,7±11,6 ^{*1,2}	137,43±8,23 ^{*2,3}	141,2±7,2 ^{*2,3}	145,3±13,1 ^{*2,3}

Включение в комплексное лечение сочетания «Гепон» и «Фосфоглив» нормализовало концентрацию в плазме крови C_4 , C_{5a} -компонентов комплемента, фактора Н, корригировало уровень C_{3a} -компонента комплемента, и еще в большей степени по сравнению со стандартным лечением, содержание C_1 -ингибитора. Более эффективной схемой лечения оказалось сочетание «Полиоксидоний» и «Фосфоглив Форте», так как при применении этих препаратов нормализовалась концентрация C_4 , C_5 , C_{5a} -компонентов комплемента, регуляторов системы комплемента (C_1 -ингибитора и фактора Н), снижался, но не до нормы, уровень C_3 , C_{3a} -компонентов комплемента. Максимально эффективной была комбинация «Лонгидаза» + «Фосфоглив Форте», так как нормализовала практически все изученные показатели системы комплемента на системном уровне за исключением C_{3a} -компонента комплемента, содержание которого снижалось в большей степени по сравнению с другими способами лечения (табл. 1).

На местном уровне до лечения по сравнению с контрольной группой наблюдалось еще более значительное повышение концентрации всех компонентов системы комплемента при снижении уровня C_1 -ингибитора и фактора Н. Стандартное лечение незначительно корригировало уровень C_4 и C_5 -компонентов комплемента, фактора Н. Дополнительное применение сочетания «Гепон» и «Фосфоглив» в

отличие от стандартного лечения корригировало все изученные показатели системы комплемента. Аналогичные, но еще более выраженные корригирующие эффекты на содержание C_5 , C_{5a} - компонентов комплемента и C_1 -ингибитора на местном уровне оказывало сочетание «Полиоксидоний» и «Фосфоглив Форте». Как и на системном уровне, локально наиболее эффективной комбинацией оказалась «Лонгидаза» + «Фосфоглив Форте», применение которой нормализовало концентрацию C_{3a} , C_4 , C_5 - компонентов комплемента, C_1 - ингибитора и в большей степени корригировала уровень C_3 , C_{5a} - компонентов комплемента и фактора Н (табл. 2).

Таблица 2

Эффективность сочетаний иммуномодуляторов и мембранопротекторов в коррекции изменений системы комплемента на местном уровне у больных одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6
		Здоровые	До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + «Гепон» + «Фосфоглив»	Стандартное лечение + «Полиоксидоний» + «Фосфоглив Форте»	Стандартное лечение + «Лонгидаза» + «Фосфоглив Форте»
C_3	мг/дл	2,76±0,3	17,1±1,2 ^{*1}	18,0±1,9 ^{*1}	10,4±0,92 ^{*1-3}	11,2±1,3 ^{*1-3}	6,4±2,2 ^{*1-5}
C_{3a}	нг/мл	10,6±1,3	56,61±0,12 ^{*1}	55,67±0,38 ^{*1}	18,75±1,31 ^{*1-3}	15,1±2,0 ^{*1-3}	11,1±1,8 ^{*2-5}
C_4	мг/дл	8,07±0,7	22,1±2,3 ^{*1}	19,82±3,2 ^{*1,2}	10,0±1,32 ^{*1-3}	11,2±2,2 ^{*1-3}	7,6±1,0 ^{*2-4}
C_5	мг/мл	5,2±0,41	15,2±0,11 ^{*1}	10,02±2,0 ^{*1,2}	8,15±1,1 ^{*1-3}	7,5±0,3 ^{*1-4}	5,5±2,1 ^{*2-5}
C_{5a}	нг/мл	0,41±0,04	5,4±0,12 ^{*1}	5,2±0,21 ^{*1}	3,3±0,08 ^{*1-3}	2,2±0,05 ^{*1-4}	2,31±0,08 ^{*1-4}
C_1 -инг.	мкг/мл	23,4±3,9	11,81±1,2 ^{*1}	12,47±0,54 ^{*1}	15,46±0,73 ^{*1-3}	19,2±0,21 ^{*1-4}	21,5±2,5 ^{*2-4}
Фактор Н	мкг/мл	15,2±1,8	2,9±1,4 ^{*1}	4,8±2,9 ^{*1,2}	8,71±1,36 ^{*1-3}	10,1±2,1 ^{*1-3}	11,2±2,2 ^{*1-4}

Примечание: в табл. 1, 2 звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p = 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Одной из важнейших систем, относящихся к факторам неспецифической резистентности организма, является система комплемента. Выделяют множество функций этой системы, в том числе участие в процессе воспаления. Доказано, что продукты гидролиза компонентов комплемента, в частности C_3 и C_5 -компонентов приводят к высвобождению вазоактивных аминов, таких как гистамин, из тучных клеток и базофилов, а C_{3a} и C_{5a} -компоненты комплемента обладают способностью вызывать спазм гладкой мускулатуры, усиливая отек тканей, кроме того, наряду с ИЛ-8 они являются хемотаксическими факторами для нейтрофилов [2, 3, 5]. В настоящем исследовании обнаружена активация комплемента на системном, еще в большей степени на местном уровне, при дисбалансе регуляторов (повышении C_1 -ингибитора и снижении фактора Н) в плазме крови и снижении этих показателей в смыве из полости деструкции. Установленные изменения регуляторных факторов у больных ООЧЛО на системном уровне вполне объяснимы. Вероятно это связано с наличием микробного агента. В полости деструкции костной ткани, с достаточно высокой бактериальной обсемененностью, где активация системы комплемента, в основном происходит по классическому пути уровень C_1 -ингибитора и фактора Н, в связи с их расходом, снижаются. Обусловлено это тем, что C_1 -ингибитор регулирует классический путь активации, ограничивая действие C_4 и C_2 с помощью связывания C_{1i} - и C_{1s} -протеаз. В свою очередь фактор Н связывается с гликозаминогликанами, которые есть на собственных клетках, но не на клетках патогенов, являясь кофактором фактора I, ингибирует активность $C_{3b}Bb$ [4, 7]. Однако его явно недостаточно на локальном уровне у больных ООЧЛО, в связи с деструктивными процессами, развивающимися в костной ткани. В плазме крови дисбаланс C_1 -ингибитора и фактора Н, вероятно обусловлен преимущественной активацией системы комплемента по альтернативному пути. В этом случае повышение уровня C_1 -ингибитора связано с отсутствием потребности блокировать C_4 и C_2 - компоненты, а снижение фактора Н обусловлено его связыванием с гликозаминогликанами собственных клеток для предотвращения их лизиса мембраноатакующим комплексом.

Недостаточную эффективность в отношении изученных показателей системы комплемента показало стандартное лечение, что явилось основанием для дополнительного включения в комплексное лечение сочетаний иммуномодуляторов и мембранопротекторов. Выбор этих препаратов был не случаен, так как большинство из них хорошо зарекомендовали себя при других видах патологии, сопровождающейся изменениями иммунометаболических показателей на системном уровне и полостях со слизистой оболочкой. В частности, «Гепон» успешно применяется при урологической, акушерско-гинекологической, дерматовенерологической патологии, используется внутрь и для орошения слизистых оболочек. Показанием к его применению являются иммунодефицитные состояния. «Полиоксидоний» и «Лонгидаза» широко применяются при урологических, акушерско-гинекологических заболеваниях, в оториноларингологии. Весьма интересным с точки зрения фармакологических эффектов является и препарат «Фосфоглив», по-

скольку в его состав входят не только эссенциальные фосфолипиды, но и глицерризиновая кислота – соединение, также обладающее иммуномодулирующей активностью.

Надо отметить, что все исследованные сочетания оказались эффективнее стандартного лечения: большую эффективность препараты проявляли на системном уровне, менее выраженные эффекты – на местном уровне. Принципиально, а каждой схеме был включен препарат «Фосфоглив», в связи с этим, его потенцирующие эффекты за счет иммуномодулирующего эффекта глицерризиновой кислоты, удалось уровнять для каждой схемы. В этой связи, сравнительно близкими эффектами на показатели системы комплемента обладали сочетания «Гепон» + «Фосфоглив» и «Полиоксидоний» + «Фосфоглив Форте». Однако, максимальной эффективностью обладала комбинация «Лонгидаза» + «Фосфоглив Форте». Наиболее вероятно это связано с еще одним эффектом препарата «Лонгидазы» - ферментативной активностью. Входящая в состав препарата лидаза является гликолитическим ферментом. Известно, что большинство рецепторов на поверхности клеточных мембран являются по своей структуре гликопептидами. По-видимому, введение «Лонгидазы» вызывает разрушение рецепторов собственных клеток организма, являющихся мишенью для системы комплемента, предотвращая тем самым дальнейшую активацию системы комплемента и, как следствие, большее распространение гнойного расплавления.

Таким образом, проведенное исследование системы комплемента у больных с одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области указывает на ее существенную патогенетическую роль в развитии деструктивных процессов в костной ткани. Недостаточная эффективность стандартного лечения указывает на необходимость дополнительного применения препаратов с иммуномодулирующей и мембранопротекторной активностью. Наиболее выраженные корригирующие эффекты оказались у сочетания препаратов «Лонгидаза» и «Фосфоглив Форте».

Литература

1. Хирургическая стоматология: учебник / под общ. ред. проф. В.В. Афанасьева. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 880 с.
2. Дранник, Г.Н. Строение и функции иммунной системы. Врожденный неспецифический (естественный) иммунитет. Гуморальный иммунитет / Г.Н. Дранник // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – 15 с.
3. Земсков, А.М. Клиническая иммунология: учебник для вузов / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 432 с.
4. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии / А.И. Конопля, Л.Г. Прокопенко, С.А. Долгарева [и др.] – Курск, 2011. – 199 с.
5. Коррекция лонгидазой цитокинсинтетической активности перитонеальных макрофагов при острым панкреатите / В.А. Лазаренко, А.Л. Локтионов, А.И. Конопля [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №4. – С.79–83.
6. Робустова, Т.Г. Хирургическая стоматология / под ред. проф. Т.Г. Робустовой. – М.: Медицина, 2003. – 688 с.
7. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 352 с.