

М.Н. Митропанова,
к.м.н., доцент, зав. кафедрой детской
стоматологии, ортодонтии и челюстно-
лицевой хирургии

КубГМУ

Стоматологическая реабилитация детей с врожденными пороками лица на фоне иммуотропной терапии

Резюме. Врожденные пороки челюстно-лицевой области — врожденные расщелины губы и неба (ВРГН) в связи с их частотой, тяжестью анатомических и функциональных нарушений, трудностью социальной адаптации пациентов, экономическими аспектами являются одной из важнейших проблем медицины. Установлено, что для своевременного проведения этапного хирургического лечения детей с ВРГН акцент делается на соматический статус ребенка, противоинфекционную резистентность, способность благополучно перенести оперативное вмешательство, что важно для восстановления анатомических дефектов, коммуникативных функций и психосоматического здоровья. Дети с ВРГН составляют группу риска по повышенной частоте возникновения послеоперационных осложнений, так как инфекция верхних дыхательных путей и обострение хронических заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов являются противопоказанием к оперативному вмешательству. Многочисленными исследованиями последних лет убедительно показано существование первичных и вторичных, приобретенных нарушений в системе интерферонов, которые клинически проявляются нетипично протекающими вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями.

Ключевые слова: врожденная расщелина губы и неба, комплексная реабилитация, иммунокомпromетированные дети, клеточный и гуморальный иммунитет, иммуотропная терапия

Summary. Congenital malformations of the maxillofacial area—congenital cleft lip and palate due to their frequency, the severity of anatomical and functional disorders, the difficulty of social adaptation of patients, economic aspects are one of the most important problems of medicine. It is established that for timely stage surgical treatment of children with congenital cleft lip and palate the emphasis is on the somatic status of the child, anti-infective resistance, the ability to safely tolerate surgery, which is important for the restoration of anatomical defects, communication functions and psychosomatic health. Children with congenital cleft lip and palate are at risk for increased occurrence of postoperative complications, since upper respiratory tract infection and exacerbation of chronic respiratory tract diseases and ENT organs is a contraindication to surgical intervention. Numerous studies in recent years have convincingly shown the existence of primary and secondary acquired disorders in the IFN system, which are clinically manifested atypically flowing viral and viral-bacterial infections.

Key words: congenital cleft lip and palate, complex rehabilitation, immunocompromised children, cellular and humoral immunity, immunotropic therapy

Врожденные пороки челюстно-лицевой области — врожденные расщелины губы и неба (ВРГН) — в связи с частотой появления, тяжестью анатомических и функциональных нарушений, трудностью социальной адаптации пациентов и стоимостью лечения являются одной из важных проблем медицины. Для своевременного проведения хирургического лечения детей с ВРГН акцент делается на соматический статус ребенка, инфекционную резистентность и способность благополучно перенести оперативное вмешательство, что важно для восстановления анатомических дефектов, коммуникативных функций и психосоматического здоровья [1, 10]. Дети с ВРГН составляют группу риска по повышенной частоте послеоперационных осложнений, так как инфекция верхних дыхательных путей и обострение хронических заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов являются противопоказанием к оперативному вмешательству, при этом сроки операции переносятся как минимум на 1–1,5 месяца [1, 4].

Дети с ВРГН разного возраста с высокой частотой осложненных и неосложненных ОРВИ, обострений хронических заболеваний ЛОР-органов имеют клинические признаки иммунодефицита и являются иммунокомпromетированными [6]. Одним из приоритетных направлений в лечении таких детей является повышение эффективности этапной реабилитации и восстановление функциональной активности нарушенных звеньев иммунной системы.

Многочисленными исследованиями последних лет убедительно показано существование первичных и вторичных, приобретенных нарушений в системе интерферонов (ИФН), которые клинически проявляются нетипично протекающими вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями. Наиболее широко в комплексе иммунореабилитационных мероприятий для иммунокомпromетированных детей с вирусными респираторными инфекциями используется рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами

(виферон), что обусловлено универсальным противовирусным, антибактериальным и иммуномодулирующим характером его действия [2, 9, 14, 15]. В комплексе иммунореабилитационных мероприятий для иммунокомпрометированных детей с респираторными инфекциями также успешно использовались иммуномодуляторы бактериального происхождения, имеющие мультинаправленный механизм действия, который обусловлен стимуляцией фагоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК) и повышением продукции ИФН, что позволяет назначать их также и при бактериальных осложнениях ОРВИ или при обострении хронических заболеваний ЛОР-органов. При этом показано, что бактериальные иммуномодуляторы потенцируют эффект антибиотиков при их одновременном использовании [5, 8, 11, 12]. Среди таковых особое место занимает глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид), активным действующим началом которого является синтетический аналог универсального фрагмента (пептидогликана) клеточной стенки всех известных бактерий, включая микроорганизмы нормальной микрофлоры слизистых оболочек макроорганизма, основной мишенью которого являются фагоцитирующие клетки [3, 6, 7, 13]. Исходя из вышеизложенного, необходима предоперационная подготовка с применением средств как повышающих устойчивость организма к инфекционным агентам, так и способствующих более гладкому течению послеоперационного периода.

Цель исследования: оценка эффективности разработанной программы комбинированной иммунотерапии, включенной в комплексное лечение иммунокомпрометированных детей с ВРГН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим клиническим наблюдением находилось 20 детей обоего пола в возрасте от 6 до 12 лет с ВРГН и клиническими признаками иммунодефицита с инфекционным синдромом, которые были на этапе хирургического лечения (коррекция губы после хейлопластики, уранопластики, а также после повторной уранопластики, закрытия остаточного дефекта твердого неба, аутоостеопластики, до этапа поздней аутоостеопластики) в отделении челюстно-лицевой хирургии детской краевой клинической больницы Краснодара (ЧЛХ ДККБ). У всех детей, которые составили I группу, исследовали состояние иммунной системы до и после применения комбинированной иммунотропной терапии, в том числе и после проведения хирургического лечения. В качестве II группы (сравнения) взяли архивные данные 20 детей того же пола и возраста с такими же симптомами, которые обращались ранее в ЧЛХ ДККБ по тому же поводу. В качестве III (контрольной) группы взяли имеющиеся у нас данные 20 условно здоровых детей обоего пола, соответствующего возраста.

Клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом у детей I и II группы проявлялись в частых (от 10 раз в год) повторных ОРВИ,

осложнявшихся частыми (10 раз в год и более) обострениями хронической бактериальной инфекции в виде хронических ринита, тонзиллита, гайморита, фаринготрахеита (см. таблицу). Ежегодно дети получали 8—14 курсов и более антибактериальной терапии, в том числе цефалоспорины последнего поколения парентерально. Из-за этого своевременное проведение хирургического лечения зачастую было невозможно, а послеоперационный период часто осложнялся нагноением и/или расхождением швов, длительными курсами антибактериальной терапии, длительным периодом пребывания в стационаре и затяжным периодом реабилитации.

Учитывая особенности клинического статуса детей и дефекты функционирования различных звеньев иммунной системы, мы разработали программу комбинированной иммунотропной терапии для профилактики возникновения ОРВИ, снижения частоты бактериальных инфекций носо- и ротоглотки и обострений хронических заболеваний ЛОР-органов для обеспечения возможности планового хирургического лечения, а также снижения частоты послеоперационных осложнений. Лечение детей I группы проводили по следующей схеме:

- до хирургического лечения — смазывание слизистой оболочки ротовой полости и носа 3—4 раза в день гелем «Виферон» и прием 1 мг ликопида в сутки сублингвально в течение 10 дней;
- после хирургического лечения — гель «Виферон» местно 3—4 раза в день на слизистые оболочки ротовой полости и носа со вторых послеоперационных суток в течение 1 месяца в сочетании с ликопидом по 1 мг в сутки сублингвально в течение 10 дней спустя 20 дней после хирургического лечения.

Общая продолжительность курса комбинированной иммунотропной терапии до и после хирургического лечения составила 1 месяц и 10 дней.

Антибактериальную терапию назначали эмпирически с учетом современных сведений о резистентности возбудителей к некоторым антибактериальным препаратам. По результатам бактериологического исследования (посев микрофлоры полости рта, полости носа и носоглотки) и определения чувствительности к антибиотикам проводили коррекцию терапии. Препаратами

Частота встречаемости клинических признаков иммунодефицита с инфекционным синдромом в I и II группе

Клинический признак	Группа	
	I	II
Повторные ОРВИ 10 раз в год и чаще, %	85,1±4,4	83,6±4,3
ОРВИ с осложненным течением 10 раз в год и чаще, %	84,3±4,1	81,2±3,9
Обострение хронической бактериальной инфекции (ринит, тонзиллит, гайморит, фаринготрахеит), %	86,7±3,7	88,5±3,3
Количество курсов антибактериальной терапии в год	13,1±0,2	12,2±0,2

выбора стали антибактериальные средства из группы цефалоспоринов (лифаксон, цефаксон, азаран, цефтриаксон и др.). Дозу препарата и длительность применения определяли с учетом возраста ребенка, его массы тела, сопутствующей соматической патологии и характером послеоперационных осложнений.

Материалом для иммунологического исследования служили анализы периферической крови. Тестировали состояние Т-клеточного (CD3+CD19-, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+/CD8+), В-клеточного (CD3-CD19+) и гуморального (сывороточные иммуноглобулины IgA, IgG, IgM) звеньев иммунной системы, ЕКК (CD3-CD16+CD56+) по сравнению с III группой. Исследование фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводили по методическим рекомендациям [7]: измеряли относительное (%ФАН) и абсолютное количество (ФАН_{абс}) активно фагоцитирующих НГ; для характеристики объема захваченного бактериального материала (*Staphylococcus aureus*, штамм 209) определяли фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ); для оценки киллинговой активности и уровня переваривания определялся процент (%П) и индекс переваривания (ИП). Активность микробицидных систем НГ с оценкой их способности к реализации цитотоксического и цитолитического потенциала испытывали функциональными нагрузочными тестами в системе *in vitro*. В зависимости от активности NADPH-оксидазы в спонтанном и стимулированном NBT-тесте (индукция *S. aureus*, штамм 209) определяли средний цитохимический индекс (СЦИ) и рассчитывали коэффициент мобилизации (КМ):

$$KM = \frac{\%ФПК_{ст}(NBT_{ст})}{\%ФПК_{ст}(NBT_{ст})}$$

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна – Уитни. Результаты представляли в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля (Me[Q1; Q3]). Различия считали достоверными при уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния иммунной системы у детей I–II группы выявила дефекты клеточного и гуморального иммунитета (дефицит CD3+CD4+- и CD3+CD8+-лимфоцитов и ЕКК, высокая концентрация IgA и отсутствие адекватной продукции IgM и IgG), нарушение фагоцитарной и микробицидной функции НГ, проявляющихся дисбалансом поглотительной и киллинговой активности с нарушением микробицидного потенциала (рис. 1, 2). Установленные дефекты функционирования иммунной системы (врожденные или приобретенные) показывают необходимость включения иммуностимулирующей терапии до и после проведения хирургического лечения с целью увеличения эффективности реабилитации иммунокомпromетированных пациентов с ВРГН, заключающейся в профилактике послеоперационных осложнений и повторных респираторных инфекций и коррекции нарушений иммунной системы [3, 7].

После проведения комплексного лечения детей I группы отметили увеличение абсолютного количества лимфоцитов с $2,08 \cdot 10^9$ [1,97; 2,19] до $2,1 \cdot 10^9$ [1,83; 2,41] против $2,47 \cdot 10^9$ [2,38; 2,5] в контроле и увеличение среди них как относительной доли CD3+CD19-лимфоцитов с 68,7% [67,25; 70,15] до 76,1% [73,8; 78,9] против 75,7% [71,75; 78,18] в контроле, так и концентрации с $1,42 \cdot 10^9$ [1,38; 1,46] до $1,6 \cdot 10^9$ [1,35; 1,9] против $1,85 \cdot 10^9$ [1,75; 1,92] в контроле. Доля CD3+CD4+-лимфоцитов от их общего количества выросла с 30,5 [29,7; 37,98] до 42,95% [37,3; 44,65] после лечения против 46,95% [41,31; 48,65] в контроле. Концентрация же CD3+CD8+-лимфоцитов при этом не изменилась достоверно.

Интересно отметить, что у детей I группы до лечения отмечали примерно равное количественное соотношение Т-клеток с хелперной и цитотоксической функцией, что подтвердилось снижением ИРИ до 0,99 [0,84; 1,15] против 1,47 [1,39; 1,49] в контроле, а после лечения ИРИ увеличился до 1,26 [1,19; 1,31]. Имеется количественный дефицит ЕКК, выявленный как в относительных (в 1,5 раза), так и в абсолютных

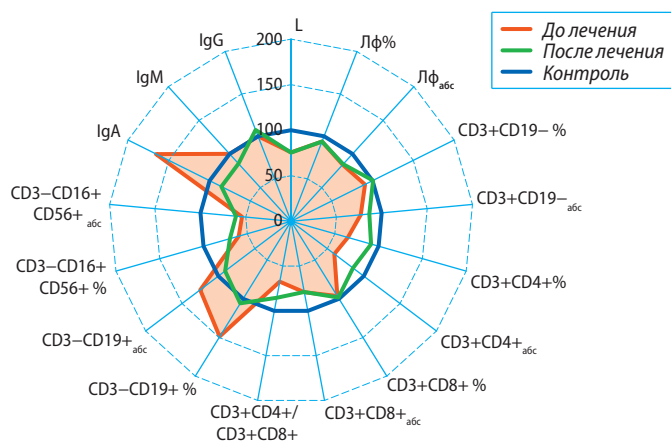


Рис. 1. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей I группы до и после комбинированной иммунотерапии относительно контроля

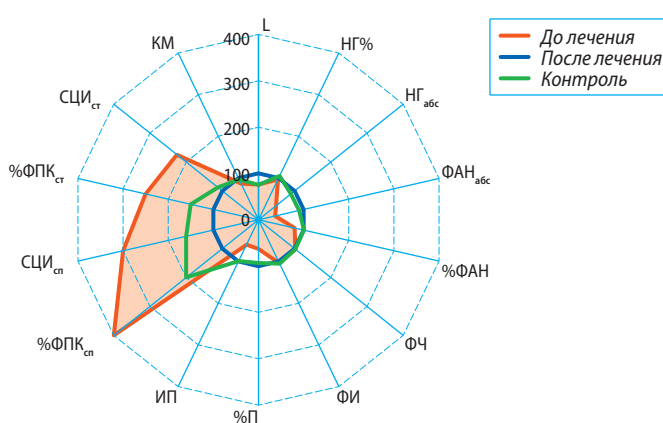


Рис. 2. Показатели фагоцитарной и микробицидной активности НГ у детей I группы до и после комбинированной иммунотерапии относительно контроля

(в 1,85 раза) показателях до лечения, а после комплекса мероприятий отмечается незначительное повышение количества CD16+CD56+-клеток с 11,85% [9,08; 14,63] и $0,26 \cdot 10^9$ [0,19; 0,33] до 13,88% [9,88; 17,7] и $0,29 \cdot 10^9$ [0,18; 0,43], не достигающее контрольных значений 19,88% [17,12; 19,88] и $0,48 \cdot 10^9$ [0,30; 0,48]. Отмечено снижение изначально повышенного уровня CD3-CD19+-В-лимфоцитов практически до обычных для данного возраста значений — с 17 [16,6; 17,4] до 12,1% [9,6; 13,2] против 11,42% [9,20; 12,68] в контроле. При этом концентрация сывороточного IgA снижается с 2,52 [2,39; 2,65] до 1,3 г/л [1,19; 1,55] после лечения и достоверно не отличается от контрольных 1,52 г/л [1,39; 2,65], а концентрации IgM и IgG остаются неизменными по отношению к контролю, что свидетельствует о реставрации прежде всего антибактериального иммунитета (см. рис. 1).

У детей I группы до лечения наблюдали выраженные дефекты в системе НГ с угнетением переваривающей способности НГ за счет снижения их абсолютного количества и доли среди них активно фагоцитирующих НГ, что особенно показательно при оценке ФАН_{abc} $0,87 \cdot 10^9$ [0,44; 1,3] против $2,35 \cdot 10^9$ [2,17; 2,72] в контроле. На проведенное комплексное лечение пациенты ответили количественным приростом абсолютного количества НГ с $2,11 \cdot 10^9$ [1,06; 3,17] до $3,84 \cdot 10^9$ [3,34; 4,28] против $4,3 \cdot 10^9$ [4,27; 4,64] в контроле, ФАН_{abc} с $0,87 \cdot 10^9$ [0,44; 1,3] до $2,11 \cdot 10^9$ [1,74; 2,44] против $2,35 \cdot 10^9$ [2,17; 2,72] в контроле, наряду с улучшением переваривания с 40,55 [39,83; 48,08] до 60% [58; 66] против 64,5% [62,6; 66,88] в контроле, ИП с 1,03 [0,74; 1,72] до 1,71 [1,52; 3] против 1,73 [1,54; 2] в контроле.

После лечения выявлено восстановление резервных микробицидных NADPH-зависимых функций НГ, что проявилось в снижении %ФПК, СЦИ в спонтанном NBT-тесте, повышении изучаемых показателей в стимулированном NBT-тесте. Так, значительная активность спонтанных NADPH-оксидаз, отмечаемая до лечения, снизилась, но оставалась выше контроля как по %ФПК — с 4 [3; 5] до 2% [2; 4] против 1% [1; 1,75] в контроле, так и по СЦИ — с 0,15 [0,13; 0,18] до 0,08 [0,02; 0,12] против 0,05 [0,04; 0,11] в контроле. Активность NADPH-оксидаз в стимулированном NBT-тесте приблизилась к контрольным значениям и резервные возможности НГ к мобилизации микробицидной активности сохранились: КМ — 1,34 [1,26; 1,42] до лечения против 1,5 [1,28; 1,61] после лечения и 1,55 [1,34; 1,59] в контроле (см. рис. 2).

Комбинированная иммунотропная терапия вифероном и ликолипидом при глубоком неэффективном ответе НГ на постоянную микробную нагрузку позволяет в полной мере устранить как количественные дефекты НГ, так и функциональную полноценность и восстановить параметры адаптивного иммунного ответа. Позитивные

изменения в иммунном статусе пациентов, способствующие усилению противомикробной резистентности, позволяют прежде всего избежать негативных клинических последствий при восстановлении после хирургического лечения. Комбинированная интерфероно- и иммунотерапия продемонстрировала выраженный клинический эффект, выразившийся в следующем:

- снижение частоты ОРВИ в $73,6 \pm 2,9\%$ случаев;
- снижение частоты обострений хронических очагов инфекции верхних дыхательных путей в $63,4 \pm 3,1\%$ случаев;
- уменьшение у всех пациентов количества послеоперационных осложнений (нагноение, расхождение швов);
- более быстрое заживление послеоперационной раны у всех пациентов;
- достоверное сокращение времени пребывания в стационаре на $29,6 \pm 0,5\%$ по сравнению с детьми II группы ($p < 0,05$);
- достоверное снижение длительности применения антибактериальных препаратов у $95,1 \pm 3,7\%$ детей по сравнению со II группой ($p < 0,05$);
- эффективность реабилитации улучшилась в 100% случаев;
- сокращение в 2–2,5 раза частоты осложненных и неосложненных ОРВИ и их длительности;
- сокращение продолжительности пребывания в стационаре до 6–7 дней против 10–12 дней во II группе;
- профилактике развития как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Состояние иммунной системы при ВРГН у иммунокомпromетированных детей характеризуется глубокими нарушениями противовирусного и противобактериального иммунитета.
2. Комбинированная интерфероно- и иммунотерапия способствует нормализации сывороточного IgA, восстановлению популяции Т-хелперов и снижению концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов, что важно для процессов репарации, создания протективного противомикробного иммунитета, снижения вероятности отторжения костных трансплантатов.
3. Позитивная клинико-иммунологическая эффективность интерферонотерапии (гель рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантом) и иммунотерапии при реабилитации детей с ВРГН позволяет своевременно оказать хирургическую помощь, избежать негативных клинических последствий на этапе восстановления, повысить противомикробную резистентность и тем самым улучшить качество жизни детей с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Безруков В.М., Робустова Т.Г.** Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. — Т. 2. — М.: Медицина, 2000. — 488 с.
2. **Захарова И.Н., Чебуркин А.В., Малиновская В.В. и др.** Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. — *Вопросы практической педиатрии*. — 2009; 4 (6): 38—45.
3. **Караулов А.В., Кокушков Д.В.** Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей. — *Детские инфекции*. — 2007; 6 (4): 68—74.
4. **Митропанова М.Н.** Особенности функционирования иммунной системы у детей с врожденными расщелинами губы и неба на этапах хирургического лечения. — *Стоматология детского возраста и профилактика*. — 2017; 2(61): 79—83.
5. **Нестерова И.В.** Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как. — *Лечащий врач*. — 2017; 9: 66—76.
6. **Нестерова И.В., Клещенко Е.И., Ковалева С.В. и др.** Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. — *Российский аллергологический журнал*. — 2011; 2: 86—93.
7. **Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Парфенов В.В., Кольцов В.Д.** Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями. — *Педиатрия*. — 2014; 3 (93): 66—72.
8. **Нестерова И.В., Ковалева С.В., Колесникова Н.В. и др.** Эффективность программы интерфероно- и иммунотерапии у детей с ассоциированными повторными острыми вирусными респираторными, рецидивирующими герпесвирусными инфекциями и хроническими заболеваниями ЛОР-органов. — *Российский аллергологический журнал*. — 2013; 2 (2): 213—6.
9. **Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В.** Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. — Capricorn Publishing, 2004. — 160 с.
10. **Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Евглевский А.А.** Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации. — Краснодар, 2017. — 52 с.
11. **Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А.** Иммунотерапия: лечение и профилактика вирусных инфекций у часто и длительно болеющих взрослых и детей. — *Аллергология и иммунология*. — 2012; 1 (1): 20—7.
12. **Учайкин В.Ф.** Усовершенствованный способ лечения острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (относящихся к II-IV группам здоровья). Информационное письмо. — М., 2012.
13. **Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B. et. al.** Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. — *Am J Pathol*. — 2005; 167: 141—9.
14. **Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V., Kleshchenko E.I., Shinkareva O.N., Chudilova G.A., Lomtadize L.V., Kokova L.N.** Optimization of interferon-and immunotherapy in immunocompromised children with associated viral infections. — In: Allergy, asthma & immunophysiology: from basic science to clinical management. — Bologna: Medimond, 2013. — P. 101—104.
15. **Nesterova I., Kleshchenko E., Alekseeva O., Sepiashvili Ya.R.** Interferons and viruses: defense and attack. Interferon and immunotherapy in counter-defense against recurrent and latent viral and viral-bacterial infections. — In: Allergy, asthma & immunology: from genes to clinical application. Proceedings of the IV world asthma and COPD Forum. — Bologna: Medimond, 2011. — P. 237—242.