

© Э.М. Осипян, К.С. Гандылян, 2008
УДК 616–08:616.71–018.46–002:616.716.4:616–001

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТЕОМИЕЛИТОМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ОДОНТОГЕННОГО ИЛИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА (Клинико-экспериментальное исследование)

Э.М. Осипян, К.С. Гандылян
Ставропольская государственная медицинская академия

Способы профилактики и лечения воспалительных гнойно-деструктивных процессов челюстно-лицевой области базируются на многолетних углубленных экспериментальных и клинических исследованиях.

Адекватно оценивая вклад новых концепций антибактериальной, иммуностимулирующей и других видов терапии в улучшение результатов лечения одонтогенных и травматических остеомиелитов, следует признать, что основным способом остается хирургическое вмешательство. На сегодняшний день традиционные хирургические методы отработаны и позволяют получать хорошие эстетические результаты. В то же время в послеоперационном периоде основной задачей становится профилактика и лечение гнойно-инфекционных осложнений [3]. Варианты ведения гнойных ран разнообразны и могут иметь определенные недостатки из-за неадекватного использования лекарственных средств, травматичности поверхностных слоев раны при смене повязок и, как следствие, приводить к удлинению процессов заживления и грубому рубцеванию [1]. В связи с этим, разработка новых щадящих методик лечения послеоперационных ран, к которым, несомненно, относятся физические факторы воздействия, а именно терапия с применением оксида азота (NO-терапия), является исключительно важным и перспективным в настоящее время [2,4,5,7,8].

Все вышеизложенное определило цель нашего исследования: повышение эффективности лечения одонтогенного и травматического остеомиелита нижней челюсти путем включения в комплексную терапию экзогенного оксида азота (NO) для оптимизации процессов репаративной остеорегенерации и снижения гнойно-воспалительных осложнений.

Материал и методы. Было обследовано 60 пациентов (45 больных с одонтогенным и 15 – с травматическим остеомиелитом нижней челюсти). 85% (51) пациентов были мужского пола, 15% (9) – женского. Возрастной диапазон обследованных составил от 18 до 70 лет (средний возраст 38,7±1,6 лет). Большинство больных (55,0%) находилось в возрасте от 25 до 45 лет.

Критериями включения в исследование служили: наличие у пациента клинически установленного и рен-

тгенологически подтвержденного диагноза «остеомиелит», необходимость в проведении операции, согласие пациента.

Программа обследования пациентов, поступивших в стационар с диагнозом «остеомиелит нижней челюсти», проводилась по общепризнанным канонам, включала оценку и анализ динамики клинических проявлений, комплекс традиционных инструментально-лабораторных исследований и дополнительных методов – компьютерной фазовой морфометрии (КФМ) живых эритроцитов и нейтрофильных лейкоцитов.

По характеру проведенного лечения больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 30 больных (средний возраст 39,1±2,1 лет), в комплексное лечение которых дополнительно были включены процедуры NO-терапии, группу сравнения – 30 больных (средний возраст 36,8±2,7 лет), получавших в послеоперационном периоде традиционное лечение. Распределение пациентов по клиническим группам проводилось по методу простой рандомизации. Сформированные клинические группы были достаточно репрезентативны и сопоставимы между собой по возрастному составу.

В основу NO-терапии положено воздействие на ткани человеческого организма потока газа, образованного путем охлаждения воздушной плазмы и содержащего молекулы NO для получения терапевтического эффекта – лечения ран и язв, раневой, сосудистой и других патологий, воспалительных процессов [10].

В качестве источника плазменных и NO-содержащих газовых потоков, генерируемых из атмосферного воздуха, использовали аппарат «Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКВП/NO-01 «ПЛАЗОН®» [12].

Количество сеансов NO-терапии в расчете на одного больного составляло по одному ежедневно в течение 5–7 дней. Сеансы начинались в послеоперационном периоде со 2-3 дня, после антисептической обработки раны. Объективными критериями эффективности лечения явились клинические данные в виде хорошей эпителизации, улучшения самочувствия больного, закрытия свищевых ходов, уменьшения болевого синдрома и т.д., а также результаты анализа морфометрических параметров живых эритроцитов и

нейтрофилов. Параллельно с экспресс-методом витальной компьютерной морфометрии клеток крови в работе были использованы результаты электронной микроскопии, а также хемилюминесцентного анализа для оценки перекисного окисления липидов (ПОЛ). Статистический анализ экспериментальных и клинических данных проводили с помощью алгоритмов среды MatLab и математического пакета "Statistica 6".

Результаты исследования. Поскольку известно, что оксид азота является мощным биологически активным фактором, который участвует в регуляции процессов тканевой трофики, на первом этапе было изучено влияние воздушно-плазменных NO-содержащих газовых потоков на клетки красной крови. Следует заметить, что в доступной литературе мы не встретили работ, посвященных изучению данного аспекта действия экзогенного оксида азота.

Анализ размерных параметров фазово-интерференционных портретов живых циркулирующих клеток выявил ряд особенностей морфофункционального статуса эритроцитов у больных остеомиелитом. Все морфометрические параметры (диаметр, периметр, высота, площадь и объем) клеток оставались в диапазоне нормальных значений. Коэффициент сферичности клеток также соответствовал таковому у соматически здоровых лиц. Однако состав циркулирующей популяции эритроцитов претерпел определенные изменения. В периферической крови условно здоровых лиц 80% эритроцитов представлены нормоцитами (клетки с диаметром 8–10 мкм), 14% - «макроцитами» (с диаметром более 10 мкм) и 6% - «микроцитами» (диаметр менее 8 мкм). У больных остеомиелитом количество «нормоцитов» снижалось до 75%, а «макро-» и «микроцитов» составляло 21% и 4% соответственно.

Кроме того, оказалось, что у больных остеомиелитом содержание дискоцитов, сфероцитов, эхиноцитов и овалоцитов составляет в среднем $55,6 \pm 5,2$, $41,4 \pm 3,9$, $2,0 \pm 0,5$, $1,0 \pm 0,3\%$. В группе условно здоровых лиц отмечалась иная морфологическая картина: $87,3 \pm 4,7\%$ дискоцитов, $7,8 \pm 3,1\%$ сфероцитов, $4,0 \pm 2,8\%$ эхиноцитов и $0,9 \pm 0,3\%$ овалоцитов. При этом отношение значений всех трансформированных эритроцитов к абсолютному количеству дискоцитов – индекс трансформации – у больных остеомиелитом (0,8) значительно выше, чем у здоровых доноров (0,14).

При анализе ПОЛ эритроцитов было установлено, что максимальная интенсивность (Imax) и общая светосумма импульсов (S) у больных остеомиелитом увеличились на 8,8% и 5,4% соответственно, а время перекисной хемилюминесценции (ХЛ) эритроцитов уменьшилось на 13,8%. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях остеомиелита происходит существенная активация ПОЛ в эритроцитах крови человека. Это косвенно указывает на снижение антиокислительной активности клеток.

Результаты исследований позволили заключить, что у больных остеомиелитом отмечается увеличение активности спонтанного эритропоэза (содержание молодых незрелых эритроцитов–макроцитов практически в 1,5 раза превышает показатели нормы); наблюдаются признаки выраженного пойкилоцитоза: устойчивое преобладание необратимо деформированных форм эритроцитов – сфероцитов. Этот факт достаточно важен, поскольку изменение формы эритроцитов может влиять на их реологические свойства, а, следовательно, на жизнеспособность. Кроме того, это приводит к изменению обменных процессов на уровне капилляров. Высокие значения показателей перекисной хемилюминесценции эритроцитов отражают усиление аутоокислительных процессов в мем-

бранах клеток периферической крови больных остеомиелитом.

Для изучения влияния экзогенного оксида азота на морфофункциональный статус эритроцитов было проведено мониторинг морфометрических показателей клеток красной крови в процессе проведения NO-терапии [9]. Измерения производили перед процедурой NO-терапии (1 сутки), на 3 сутки и на 7 сутки после окончания курса лечения. Параллельно в те же сроки исследовали морфофункциональное состояние клеток эритроцитов больных остеомиелитом, получавших традиционную терапию [11].

У пациентов обеих групп изменения размерных показателей эритроцитов в течение 7 суток наблюдения претерпевали однотипные изменения, что позволило заключить: выявленные особенности морфометрических параметров эритроцитов, по видимому, не связаны с видом проводимой терапии и являются следствием реализации адаптационных механизмов восстановления клеточного гомеостаза организма в течение послеоперационного периода.

Однако при этом внутри циркулирующей популяции эритроцитов имелись определенные изменения: у пациентов основной группы к 7 суткам содержание макроцитов увеличивалось до 27,5% (против 18% в группе сравнения, $p > 0,05$); возрастало количество эритроцитов дискоидной формы до 75% (против 66,5% в группе сравнения, $p > 0,05$); индекс трансформации снижался до 0,3 (против 0,5, $p > 0,05$). Величина максимального свечения при оценке уровня ПОЛ имела тенденцию к снижению, демонстрируя компенсаторное усиление активности антиоксидантных систем клетки.

Полученные результаты свидетельствуют, что NO-терапия оказывает определенное влияние на эритроцитарное звено гемопоэза, в частности:

- нормализует морфометрические показатели эритроцитов;
- способствует активации эритропоэза;
- улучшает морфологический состав клеточной популяции;
- стабилизирует уровень антиоксидантной активности эритроцитов.

Все эти факторы несомненно способствуют улучшению микроциркуляции [5,6]. В то же время следует признать, что, размерные характеристики красных клеток крови не являются оптимальными для оценки эффективности проводимой NO-терапии.

В процессе работы были изучены особенности морфологической структуры нефиксированных и неокрашенных живых функционирующих нейтрофильных гранулоцитов, представленных 3-мя основными морфологическими типами, соответствующими различным уровням активационного статуса клеток: покоящиеся, инертные нейтрофилы (I тип), высоко активированные (II тип) и дегенеративно-измененные (III тип).

Установлено, что в условиях физиологической нормы содержание неактивных клеток I типа в пуле циркулирующих нейтрофилов составляет 19,7%, число функционально-активных зрелых нейтрофилов – 71,2%, а дегенеративно-измененных, исчерпавших свой функциональный резерв – 9,1%.

У больных остеомиелитом было отмечено изменение морфофункционального состояния нейтрофильных гранулоцитов (НГ), которое сопровождалось появлением клеток с модифицированными цитоморфологическими характеристиками: количество функционально-полноценных зрелых нейтрофилов (II морфологический тип) по сравнению с контрольной донорской группой уменьшилось до 64,1% ($p > 0,05$),

пул неактивных НГ уменьшился до 14,8% ($p > 0,05$), а дегенеративных увеличился до 21,1% ($p > 0,05$).

Значения диаметра и периметра НГ крови больных с остеомиелитом достоверно превышали нормативные показатели на 19% и 21% соответственно. Средняя в популяции величина площади клеток увеличивалась практически на 40%. Показатели фазовой высоты и объема клеток снижались на 18% ($p > 0,05$) и 13% ($p > 0,05$) соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют, что для данного патологического процесса являются характерными разнонаправленные изменения морфофункционального статуса нейтрофильных гранулоцитов, приводящие к дисбалансу клеточного состава неспецифического звена иммунитета.

Выявлено изменение функционального потенциала циркулирующего пула нейтрофильных гранулоцитов по данным хемилюминесценции, характеризующей уровень наработки клетками активных форм кислорода: у больных с остеомиелитом отмечено достоверное увеличение спонтанной ХЛ до $0,3 \pm 0,02$ mV (против $0,1$ mV у соматически здоровых лиц, $p > 0,05$), что свидетельствует о высоком уровне активности циркулирующих клеток. В то же время снижалась величина активированной ХЛ – $0,76 \pm 0,11$ mV (против $0,98$ mV, $p > 0,05$). Хемилюминесцентный индекс составил $1,5 \pm 0,2$ у.е. Снижение активированной ХЛ и, соответственно, хемилюминесцентного индекса может быть связано с недостаточностью резервных возможностей фагоцитирующих клеток. Повидимому, определенный вклад в этот процесс вносит превышающая нормальные значения популяция дегенеративных фагоцитов, функциональный статус которых не изменяется даже под действием активатора (зимозана).

Поскольку морфометрические показатели дают возможность оперативно и объективно характеризовать состояние неспецифической резистентности пациента и являются достаточно простыми и удобными для проведения мониторинга [3], мы изучили динамику клеточных параметров у больных остеомиелитом в процессе местного лечения экзогенным оксидом азота.

Под влиянием NO наблюдалось прогрессивное увеличение популяции активных нейтрофилов: 64,1%, 70% и 78% от общего количества на 1, 3 и 7 сутки соответственно (в норме – 71%). Также прогрессивно, но в меньшей степени, возрастал процент интактных НГ в те же сроки (14,8%, 15,2% и 16% соответственно), снижалось количество дегенеративных клеток (21,1%, 14,8% и 12% соответственно).

При проведении традиционной терапии на 7 сутки содержание функционально зрелых активных нейтрофилов составило всего 59%, дегенеративных – 14%. Значительно возросло число неактивных клеток – до 27% (против 20% в норме).

В отношении средних размерных показателей было выявлено, что к 7 суткам NO-терапии наблюдается устойчивая тенденция к нормализации параметров клеток: диаметр, периметр, высота, площадь и объем нейтрофилов составляют 109%, 111%, 99%, 117% и 102% соответственно от нормативных значений.

Данный факт убедительно свидетельствует о положительном влиянии экзогенного оксида азота на морфофункциональное состояние нейтрофилов. Незначительное превышение показателей по отношению к норме отражает стимулирующее действие NO.

У больных группы сравнения (традиционная терапия) также наблюдается нормализация клеточных параметров. Однако к 7 суткам лечения значения морфометрических показателей оказались ниже нор-

мативных: диаметр, периметр, высота, площадь и объем нейтрофилов составили 94%, 91%, 91%, 110% и 93% соответственно. Объяснением данному факту может служить некоторое угнетение функциональной активности НГ в процессе антибиотикотерапии, и, как следствие, увеличение процентного содержания неактивных нейтрофилов I морфологического типа.

При проведении NO-терапии зарегистрированы выраженные изменения популяционного состава НГ: наблюдалась левая асимметрия особенно гистограмм распределения клеток по величине диаметра, периметра и площади. По видимому, это связано с односторонними процессами перепрофилирования морфофункционального состояния нейтрофилов в процессе реализации действия экзогенного оксида азота. Кроме того, обращала внимание явная бимодальность гистограмм распределения НГ на 7 сутки NO-терапии, которая демонстрировала, таким образом, появление в общем пуле групп клеток с отличающимися морфофункциональными характеристиками.

Стимулирующий эффект NO-терапии на 7 сутки лечения проявился в увеличении спонтанной и активированной хемилюминесценции, которая практически соответствовала нормальным значениям, тогда как у больных с традиционной терапией наблюдалось некоторое снижение функциональной активности клеток, сохранялся низкий резервный потенциал (показатели активированной ХЛ не превышали $0,85$ mV).

Полученные результаты позволяют заключить, что под влиянием экзогенного оксида азота происходит стимуляция клеточных факторов неспецифического иммунитета. При этом признаками измененной реактивности нейтрофильных гранулоцитов являются:

- объемно-структурная перестройка клеток (нормализация размерных показателей);
- изменение состава циркулирующей популяции (увеличение пула функционально активных клеток);
- повышение метаболической активности НГ (усиление кислородзависимого метаболизма).

Анализ динамики клинических проявлений остеомиелита нижней челюсти (прекращение боли, уменьшение отека, закрытие свищевых ходов, хорошая эпителизация, улучшение общего самочувствия больного и т.п.) показал, что в основной группе купирование местных симптомов происходило в более ранние сроки. Так, прекращение болевого синдрома на 1,3 суток, отек на 2,1 суток, отделяемого из раны на 1,3 суток. Температура тела в среднем нормализовалась раньше на 1,6 суток. Отмечены хорошие косметические показатели, включая наличие гладкого нежного рубца в раннем послеоперационном периоде.

Также было выявлено достоверное уменьшение сроков пребывания больных в стационаре при использовании NO-терапии – $15,1 \pm 2,9$ суток против $21,3 \pm 3,7$ в группе сравнения.

Заключение. Таким образом, включение в схему послеоперационной терапии больных с остеомиелитами нижней челюсти NO-терапии способствует повышению эффективности лечения за счет относительно быстрого купирования клинических проявлений, нормализации показателей неспецифической резистентности, уменьшения количества осложнений.

Литература

1. Агапов, В.С. Комплексная озонотерапия ограниченно-вялотекущего гнойного воспаления мягких тканей челюстно-лицевой области / В.С. Агапов, С.Н. Смирнов, В.В. Шулаков, В.Н. Царев // *Стоматология*. – 2001. – №3. – С. 23-27.
2. Ванин, А.Ф. Оксид азота – универсальный регулятор биологических процессов / А.Ф. Ванин // *NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине*. Под ред. С.В. Грачева, А.Б. Шехтера, Н.П. Козлова. - М.:Русский врач, 2001. – С. 22-27.
3. Воложин, А.И. Воспаление (этиология, патогенез, принципы лечения) / А.И. Воложин, Д.Н. Маянский, В.В. Шулаков [и др.]. – М., 1996. – 111 с.
4. Грачев, С.В. NO-терапия – новое направление в медицине. Взгляд в будущее / С.В. Грачев // *NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине*. Под ред. С.В. Грачева, А.Б. Шехтера, Н.П. Козлова. - М.:Русский врач, 2001. – С. 19-22.
5. Григорьян, А.С. Применение нового биологического фактора — экзогенного оксида азота — при хирургическом лечении пародонтита / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, О.А. Фролова [и др.] // *Стоматология*. – 2001. – №1. – С. 80-83.
6. Клебанов, Г.И. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на продукцию оксида азота лейкоцитами / Г.И. Клебанов, Е.А. Полтанов // *NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине*. Под ред. С.В. Грачева, А.Б. Шехтера, Н.П. Козлова. - М.:Русский врач, 2001. – С. 47-48.
7. Коротких, Н.Г. Применение озона для профилактики воспалительных осложнений и оптимизации остеорегенерации у больных с переломами нижней челюсти / Н.Г. Коротких, О.В. Лазутиков, В.В. Дмитриев // *Российский стоматологический журнал*. – 2000. – №1. – С. 28-30.
8. Липатов, К.В. Использование газового потока, содержащего оксид азота (NO-терапия) в комплексном лечении гнойных ран / К.В. Липатов, М.А. Сопромадзе, А.Б. Шехтер, А.Ю. Емельянов, С.В. Грачев // *Хирургия*. – 2002. – №2. – С. 41-43.
9. Медвецкий, Е.Б. Хемилюминесцентный и морфометрический анализы нейтрофильных гранулоцитов крови у больных с гнойно-септическими осложнениями / Е.Б. Медвецкий, Л.А. Гиндич // *Бюл. экспер. биол. и мед.* – 1994. – №7. – С. 91-92.
10. Никитин, А.А. NO-терапия в комплексном лечении больных с остеомиелитом нижней челюсти одонтогенного или травматического генеза / А.А. Никитин, Н.В. Мальченко, М.В. Леошко, К.С. Гандылян, И.А. Василенко // *XI Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов*. – СПб, 2006. – С. 127.
11. Осипян, Э.М. Компьютерная морфометрия нейтрофилов в диагностике гнойно-воспалительных осложнений у больных с переломами нижней челюсти / Э.М. Осипян, И.В. Иванюта, К.С. Гандылян, И.А. Василенко, Н.В. Мальченко // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2006. – №2. – С. 49-52.
12. Решетов, И.В. Применение воздушно-плазменного аппарата «Плазон» в режимах коагуляции и NO-терапии при реконструктивно-пластических операциях у онкологических больных / И.В. Решетов, Р.К. Кабисов, А.Б. Шехтер [и др.] // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2000. – №4. – С. 24-39.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТЕОМИЕЛИТОМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ОДОНТОГЕННОГО ИЛИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА (Клинико-экспериментальное исследование)

Э.М. ОСИПЯН, К.С. ГАНДЫЛЯН

Приводятся результаты комплексного обследования и лечения 60 больных с остеомиелитом нижней челюсти с использованием NO-терапии. Программа обследования включала анализ динамики клинических проявлений, комплекс традиционных инструментально-лабораторных исследований и компьютерную фазовую морфометрию (КФМ) живых эритроцитов и нейтрофильных лейкоцитов.

В качестве источника плазменных и NO-содержащих газовых потоков, генерируемых из атмосферного воздуха, использован аппарат «Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКВП/NO-01 «ПЛАЗОН®». Количество сеансов NO-терапии (со 2-3 дня после антисептической обработки раны) на одного больного составило 5-7.

NO-терапия оказывала влияние на эритроцитарное звено гемопоза, нормализуя морфометрические показатели эритроцитов, способствуя активации эритропоэза, улучшала морфологический состав клеточной популяции, стабилизировала антиоксидантную активность эритроцитов.

Под влиянием экзогенного оксида азота происходила стимуляция клеточных факторов неспецифического иммунитета.

Включение в схему послеоперационного лечения больных с остеомиелитами нижней челюсти NO-терапии способствовало повышению эффективности лечения и уменьшению количества осложнений.

Ключевые слова: остеомиелит нижней челюсти, морфометрия клеток крови, лечение оксидом азота

CLINICAL EFFECT OF COMPLEX TREATMENT OF LOWER JAW OSTEOMYELITIS OF ODONTOGENOUS OR TRAUMATIC GENESIS (CLINICO-EXPERIMENTAL TRIAL)

OSIPYAN E.M., GANDYLYAN K.S.

The results of complex examination and NO-therapy of 60 patients with lower jaw osteomyelitis are presented. NO-therapy was performed 2-3 days later antiseptic treatment. Observation consisted of analysis of clinical signs, routine instrumental and laboratory indices and computer phase morphometry of alive erythrocytes and neutrophilic leukocytes.

NO-therapy effected hemopoiesis by normalization of morphometric erythrocyte indices, activation of erythropoiesis, improving morphological proportion of cell population, enhancing stability of antioxidant erythrocytes activity. Exogenous NO-molecule stimulated cell factors of nonspecific immunity.

Application of NO-therapy in the course of post-operative treatment of lower jaw osteomyelitis increased therapy efficacy and reduced number of complications.

Key words: lower jaw osteomyelitis, blood cells morphometry, NO-therapy