Тырнова Елена Валентиновна – канд. мед. наук, ст. н. с. лабораторно-диагностического отдела Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи. Россия, 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: 8-812-317-84-43, e-mail: 7101755@mail.ru, tyrnovaev@mail.ru

Алешина Галина Матвеевна – канд. биол. наук, ст. н. с. отдела общей патологии и патологической физиологии НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. И. П. Павлова, д. 12; тел.: 8-812-234-07-64, e-mail: galina_aleshina@mail.ru

Янов Юрий Константинович – засл. врач РФ, докт. мед. наук, член-корреспондент РАМН, профессор, директор Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи. Россия, 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: 8-812-316-22-56, e-mail: 3162256@mail.ru

Кокряков Владимир Николаевич – докт. биол. наук, профессор, руководитель лаборатории общей патологии отдела общей патологии и патологической физиологии НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. И. П. Павлова, д. 12, тел.: 8-812-234-07-64, e-mail: kokryak@yandex.ru

УДК: 616-035.9

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ РЕЗИДУАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ НОСА В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ЗАКРЫТОГО ПЕРЕЛОМА КОСТЕЙ НОСА И СОТРЯСЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. В. Тюменев[1], **В. В. Павлов**[2], **Е. В. Шабалдина**[1], **А. В. Шабалдин**[1, 3]

[1] *ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Кемерово, Россия (Ректор – проф. В. М. Ивойлов)*

[2] *ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк, Кемеровская область, Россия (Ректор – засл. врач РФ, проф. А. В. Колбаско)*

[3] *ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, г. Кемерово, Россия (Директор – О. Л. Барбараш)*

FEATURES OF DYNAMICS OF RESIDUAL MICROFLORA OF A NOSE DURING THE SHARP PERIOD OF THE CLOSED FRACTURE OF BONES OF A NOSE AND BRAIN CONCUSSION

A. V. Tyumenev, V. V. Pavlov, E. V. Shabaldina, A. V. Shabaldin

[1] *Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia*

[2] *Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical, Novokuznetsk, Kemerovo region, Russia*

[3] *Institute for Complex Problems of cardiovascular disease, Kemerovo, Russia*

Сочетанные травмы носа и головного мозга ассоциированы с активацией условно-патогенной микрофлоры назальной микробиоты (*Staph. epidermidis, Str. mitis, Staph. aureus, Klebs. oxytoca*). Применение при репозиции костей носа турунд с рекомбинантным IL-1b (мазевая форма) достоверно снижает (по отношению к пациентам, у которых во время репозиции не применялся рекомбинантный IL-1b) уровень условно-патогенной микрофлоры (*Staph. epidermidis, Str. mitis, Klebs. oxytoca*) назальной микробиоты.

Ключевые слова: закрытый перелом костей носа, сотрясение головного мозга, бактериологическое исследование, рекомбинантный IL-1b.

Библиография: 12 источников.

The combined nasal and brain trauma are associated with activation of opportunistic microflora of nasal microbiota (*Staph. epidermidis, Str. mitis, Staph. aureus, Klebs. oxytoca*). Application at a reposition of bones of a nose of turunda with IL1b Recombinant (ointment) authentically reduces (in relation to patients at which reposition was without IL1b Recombinant) level of opportunistic microflora (*Staph. epidermidis, Str. mitis, Klebs. oxytoca*) of nasal microbiota.

Keywords: the closed fracture of bones of a nose, brain concussion, bacteriology research, IL1b Recombinant.

Bibliography: 12 sources.

В Российской Федерации удельный вес травм носа среди ургентной патологии ЛОРорганов достигает 35% [8]. Активация резидуальной микрофлоры ринального биотопа как в момент самой травмы, так в острый и отдаленные периоды способствует развитию посттравматических осложнений со стороны слизистой оболочки носа [5]. Известно, что некоторые представители условно-патогенной микрофлоры (кокковая флора) рино-фарингеального биотопа являются продуцентами гистамина и других медиаторов воспаления [2]. Тем самым активация данной микрофлоры в момент травмы и после нее будет являться триггером пролонгированного воспалительного процесса. Доказано, что травмы, сочетающиеся с сотрясениями и ушибами головного мозга, инициируют развитие травматической болезни, в патогенезе которой ведущую роль отводят транзиторным клеточным иммунопарезам [9, 7]. Наличие в момент сочетанной черепно-мозговой и ринальной травм вторичного дефицита клеточного иммунитета и одновременной активации условно-патогенной микрофлорой с гистамин-продуцирующими свойствами будет определять тяжесть системного и локального воспалительного процесса, а значит, и степень выраженности посттравматических осложнений. С позиции иммунной составляющий патогенеза данной сочетанной травмы в мукозальном иммунитете происходит сдвиг прайминга Т-хелперов в сторону Т-хелперов второго типа, что в дальнейшем будет определять пролонгацию аллергического воспаления [10]. Одним из важных медиаторов воспаления является интерлейкин-1 бета (IL-1b), который участвует в его инициализации, и адекватном праймировании Т-хелперов [12]. Применяя данный цитокин в виде его рекомбинантного аналога, можно рассчитывать на восстановление клеточного иммунитета и через это на быстрое и эффективное завершение инфекционно-аллергического процесса.

Цель исследования. Изучение особенностей динамики резидуальной микрофлоры ринального биотопа в острый период закрытого перелома костей носа и сотрясения головного мозга при проведении превентивной терапии рекомбинантным IL-1b.

Пациенты и методы. Для выполнения поставленной задачи было обследовано 156 пациентов с закрытым переломом костей носа и сотрясением головного мозга в острый период. В первые сутки после сочетанной травмы проводился посев на питательные среды отделяемого носа с последующей идентификацией выделенной чистой культуры микроорганизмов. Учитывалось количественное содержание микроорганизмов, рассчитанное в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе МЗ РФ от 22.04.85 г. № 535.

Данное исследование проводили в бактериологической лаборатории Городской клинической больницы № 3. Для оценки степени инфицирования ринального биотопа количественное содержание микроорганизмов отражали в среднем логарифмическом титре [6]. Повторное бактериологическое исследования ринального биотопа проводили на 10 сутки после репозиции, в момент выписки пациента из стационара.

Всем пациентам выполняли репозицию костей носа под местной инфильтрационной анестезией 2% раствором лидокаина, по 2 мл под скат носа, а также под аппликационной анестезией 10% раствором лидокаина – в полость носа. В положении лежа проводили пальцевую репозицию путем давления большим пальцем на скат носа, а затем костные отломки устанавливали в правильное положение носовым элеватором и фиксировали стерильной носовой турундой (длиной 15 см) под скат носа. Наружный нос был фиксирован гипсовой повязкой. В качестве превентивной терапии использовали медицинское изделие колегель – стерильный гель с рекомбинантным IL-1b. Этот гель наносили тонким слоем на стерильную носовую турунду 88 пациентам (основная группа), а у 68 пациентов носовая турунда была без колегеля (группа сравнения). Рандомизацию по дополнительному применению колегеля проводили по дню недели (четный – колегель, нечетный – без колегеля).

Распределения показателей логарифмических титров в основной группе и в группе сравнения было нормальным, поэтому использовали параметрические статистические методы (метод Стьюдента). Достоверность изменения показателей считалась при ошибке менее 5%, что соответствует медико-биологическим исследованиям [4].

Результаты и обсуждения. Проведенное исследование показало, что сочетание закрытого перелома костей носа и сотрясения головного мозга ассоциированы с высоким титром в ринальном биотопе *Staphylococcus (Staph.) epidermidis, Streptococcus (Strept.) mitis, Staph. aureus, Corynebacterium (Coryn.) hatmanii, Klebsiella (Klebs.) oxytoca.* Данные представители условно-патогенной микрофлоры выявлялись у пациентов основной группы и группы сравнения в момент острой травмы до начала лечения (табл.).

После проведенного лечения, включающего репозицию костей носа и, для основной группы, локальное применение рекомбинантного IL-1b, выявили различия в динамике бактериологических показателей в основной группе и группе сравнения (табл.).

В основной группе на момент выписки из стационара (10-й день после репозиции костей носа) общий уровень инфицирования условно-патогенной микрофлорой ринального биотопа достовер-

Таблица

Динамика некоторых бактериологических показателей ринального биотопа у пациентов с закрытым переломом костей носа и сотрясением головного мозга в ходе проводимой превентивной иммунотерапии

Микрофлора ринального биотопа	Основная группа (колегель +), $n = 88$					Группа сравнения (колегель –), $n = 68$				
	До репозиции		После репозиции		p	До репозиции		После репозиции		p
	M	$\pm m$	M	$\pm m$		M	$\pm m$	M	$\pm m$	
Staph. epidermidis	2,99	0,22	1,73	0,25	$-p < 0,05$	2,44	0,28	2,21	0,30	$p > 0,05$
Strept. mitis	0,51	0,12	0,05	0,01	$-p < 0,05$	0,56	0,10	0,27	0,06	$p > 0,05$
Staph. haemolyticus	0,27	0,09	0,05	0,01	$-p < 0,05$	0,26	0,10	0,04	0,04	$p > 0,05$
Staph. aureus	0,73	0,13	1,09	0,25	$+p < 0,05$	0,71	0,15	1,06	0,28	$+p < 0,05$
Coryn. hatmanii	1,09	0,25	0,45	0,15	$-p < 0,05$	1,06	0,28	0,37	0,16	$p < 0,05$
Strept. anhaemolyticus	0,45	0,15	0,45	0,15	$p > 0,05$	0,44	0,17	0,37	0,16	$p > 0,05$
Enterobacter aerogenes	0,11	0,05	0,45	0,15	$p > 0,05$	0,05	0,01	0,44	0,17	$p > 0,05$
Enterobacter gergovia	0,18	0,06	0,64	0,22	$+ p < 0,05$	0,15	0,01	0,62	0,24	$+p < 0,05$
Klebs.oxytoca	0,70	0,18	0,61	0,16	$p > 0,05$	0,75	0,01	0,71	0,19	$p > 0,05$
Общее инфицирование	7,50	0,35	5,43	0,52	$-p < 0,05$	6,62	0,23	5,96	0,57	$p > 0,05$

Примечание: «–» – достоверное снижение бактериологического показателя после репозиции; «+» – достоверное повышение бактериологического показателя после репозиции.

но уменьшился по отношению к дооперационному (5,43±0,52 против 7,50±0,35 ср. лог. титр, $p < 0,05$). Данное изменение было достигнуто за счет снижения уровней инфицирования ринального биотопа следующими микроорганизмами: *Staphylococcus epidermidis* (1,73±0,25 против 2,99±0,22 ср. лог. титр, $p < 0,05$); *Streptococcus mitis* (0,05±0,01 против 0,51±0,12 ср. лог. титр, $p < 0,05$); *Staphylococcus haemolyticus* (0,05±0,01 против 0,27±0,09 ср. лог. титр, $p < 0,05$); *Corynebacterium hatmanii* (0,45±0,15 против 1,09±0,25 ср. лог. титр, $p < 0,05$); *Streptococcus mitis* (0,05±0,01 против 0,45±0,15 ср. лог. титр, $p < 0,05$). В то же время после проведенного лечения, включающего локальную иммунокоррекцию рекомбинантным IL-1b, в ринальном биотопе достоверно повысился уровень *Staphylococcus aureus* (1,09±0,25 против 0,73±0,13 ср. лог. титр, $p < 0,05$) и *Enterobacter gergovia* (0,64±0,22 против 0,18±0,06 ср. лог. титр, $p < 0,05$). В целом для опытной группы было показано, что проведенное лечение способствовало бактериологической компенсации со стороны ринального биотопа.

В группе сравнения, где репозиция костей носа проводилась без применения локальной иммунотерапии рекомбинантным IL-1b, уровень общего инфицирования условно-патогенной микрофлорой ринального биотопа не изменился в ходе проводимого лечения (5,96±0,57 ср. лог. титр против 6,62±0,23 ср. лог. титр, $p > 0,05$). Отмечена динамика по уменьшению уровня инфицирования ринального биотопа только для двух микроорганизмов *Corynebacterium hatmanii* (0,37±0,16 против 1,06±0,28 ср. лог. титр, $p < 0,05$) и *Streptococcus mitis* (0,05±0,01 против 0,44±0,17 ср. лог. титр, $p < 0,05$). Увеличение титров инфицирования ринального биотопа было выявлено для *Staphylococcus aureus* (1,06±0,28 против 0,71±0,15 ср. лог. титр, $p < 0,05$) и *Enterobacter gergovia* (0,62±0,24 против 0,15±0,01 ср. лог. титр, $p < 0,05$). Надо отметить, что эти же микроорганизмы повышались и в основной группе. Возможно, что увеличение этих представителей резидуальной микрофлоры обусловлено физиологическим восстановлением нормального биоценоза полости носа.

Полученные результаты показали, что применение в острый период сочетанной травмы носа и головного мозга топической иммуномодулирующей терапии способствует достоверному уменьшению (по отношению к группе сравнения) уровня инфицирования условно-патогенной микрофлорой ринального биотопа.

Данный феномен может быть связан со свойствами рекомбинантного IL-1b. Так, неоднократно показано, что системное назначение рекомбинантного IL-1b при множественной сочетанной травме способствует быстрому регрессу травматической болезни [3]. Авторы данных исследований указывают, что системное введение рекомбинантного IL-1b было ассоциировано с повышением в периферической крови Т-лимфоцитов, активации

фагоцитоза, уменьшением уровня циркулирующих иммунных комплексов [11].

Рекомбинантный IL-1b также широко применялся локально при тонзиллярной патологии [1]. Авторы исследования выявили, что при назначении этого препарата происходило быстрое восстановление показателей мукозального клеточного иммунитета. Эти исследования показали возможность топического применения рекомбинантного IL-1b при патологии ЛОРорганов.

Выявленное в ходе исследования достоверное снижение уровня инфицирования ринального биотопа условно-патогенными кокками указывает на тот факт, что локальная иммунотерапия рекомбинантным IL-1b уменьшает риск развития инфекционно-аллергических реакций, которые могли быть индуцированы бактериальным гистамином [8].

В целом проведенное исследование показало значимость топической иммунотерапии рекомбинантным IL-1b в острый период сочетанной травмы носа и головного мозга для бактериологической компенсации в ринальном биотопе. Отдаленным результатом эффективного микробиологического восстановления этого биотопа может быть прерывание цепи патогенеза формирования посттравматического хронического ринита.

Выводы

Топическое применение рекомбинантного IL-1b в острый период сочетания закрытого перелома костей носа и сотрясения головного мозга положительно влияет на восстановление ринального микробиоценоза.

С топическим применением рекомбинантного IL-1b в острый период сочетанной травмы носа и головного мозга ассоциировано достоверное уменьшения общего инфицирования условно-патогенной микрофлорой ринального биотопа.

Показано снижение инфицирования ринального биотопа кокковой флорой (потенциальными гистаминопродуцентами) у пациентов, получавших локальную иммунотерапию рекомбинантным IL-1b в острый период сочетанной травмы носа и головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродовская О. Б., Бачерикова Е. А., Симбирцев А. С. Эффективность местного применения беталейкина (рекомбинантного интерлейкина 1b) у больных хроническим тонзиллитом // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 23–29.
2. Воропаева Е. А. Микробная экология и гистаминообразующая активность микроорганизмов задней стенки глотки детей, больных бронхиальной астмой: автореф. дис. … канд. биол. наук. – М., 2002. – 24 с.
3. Зяблицев С. В., Коровка С. Я., Пищулина С. В. Системные проявления неспецифической воспалительной реакции при травматической болезни головного мозга // Травма. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 44–49.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.
5. Лопатин А. С. Ринит: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 424 с.
6. Организация и проведение вирусологических исследований материалов от больных полиомиелитом, с подозрением на это заболевание, с синдромом острого вялого паралича (ОВП) // Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации: метод. указания МУК 4.2.2410-08. – М., 2008. – 45 с.
7. Патогенез типовых реакций организма на травму: учеб. пособие / П. В. Глыбочко [и др.]. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2011. – 224 с.
8. Русецкий Ю. Ю. Эпидемиологические аспекты переломов костей носа в условиях современного промышленного города / Ю. Ю. Русецкий [и др.] / Вестн. оториноларин. – 2007. – № 3. – С. 27–30.
9. Травматическая болезнь и ее осложнения / С. А. Селезнева [и др.]. – СПб.: Альянс, 2011. – 414 с.
10. Хаитов Р. М. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 528 с.
11. Шевченко К. В., Четвертных В. А., Кравцов Ю. И. Изменения иммунного статуса у пострадавших в остром периоде черепно-мозговой травмы // Казанский мед. журн. – 2009. – Т. 90, № 5. – С. 663–667.
12. Ярилин А. А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

Тюменев Александр Викторович – ассистент каф. оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровской ГМА, врач-оториноларинголог ГКБ № 3 им. М. А. Подгорбунского в г. Кемерово; тел.: 8 (3842) 46-50-94, 8-913-316-69-29, e-mail: avtumenev@mail.ru

Павлов Вениамин Витальевич – докт. мед. наук, профессор каф. оториноларингологии Новокузнецкого ГИУВа. Россия, 654011, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5; зав. отоларингологическим отделением ГКБ № 1. Россия, 654057, г. Новокузнецк, ул. Бардина, д. 28; тел.: 8 (3843) 79-66-28, 8-903-945-60-96.

Шабалдина Елена Викторовна – зав. каф. оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровской ГМА. Россия, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; тел.: 8 (3842) 28-90-57; 8-951-163-90-11, e-mail: weit2007@yandex.ru

Шабалдин Андрей Владимирович – ассистент каф. оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровской ГМА; тел.: 8 (3842) 28-90-57; 8-951-163-90-22, e-mail: weit2007@yandex.ru