показателю (p<0,05). В самой тяжелой группе с ФК 4, не смотря на благоприятное течение заболевания, на фоне исходного истощения флогогенного потенциала клеток к концу наблюдения мобилизации клеточных резервов не было. Динамика показателей про- и антиоксидантной активности также зависела от степени тяжести ХСН. К концу наблюдения имелась тенденция к снижению концентрации МДА, ДК, восстановленного глутатиона, а активность каталазы, СОД, АОА у всех пациентов росла по отношению к исходным цифрам в период обострения заболевания. При этом у лиц с ФК 2 динамика этих показателей была более выражена, чем у пациентов с более тяжелыми ФК 3 и 4.

Дисбаланс между про- и антиоксидантной системами отражал тяжесть течения заболевания и был связан с возрастной характеристикой пациентов: в менее возрастных группах, где исходно уровень каталазы и восстановленного глутатиона был выше, а концентрация МДА исходно была ниже, клиническое течение оценивалось как благоприятное. Превалирование АОА над флогогенной активностью сыворотки у больных с легким течением ХСН свидетельствовало о том, что в этой группе компенсаторные антиоксидантные механизмы работали значительно лучше, что, в какой-то мере, обусловливало благоприятное течение. Это объясняется невысокой функциональной активностью лейкоцитов в этой группе и невысоким уровнем АФК в крови, которые эндогенные антиоксиданты легко нейтрализуют.

**Выводы.** Системная воспалительная реакция на фоне прогрессирующей ХСН идет со снижением спонтанной и индуцированной биоцидности нейтрофилов крови в зависимости от тяжести ХСН и возраста пациентов. Степень функциональной активности нейтрофилов крови является прогностическим маркером характера клинического течения заболевания, у больных с ХСН с ФК 2 и ФК 3, с благоприятным течением и высокой эффективностью лечения в динамике наблюдается (p<0,01) прирост спонтанной и индуцированной биоцидности лейкоцитов по сравнению с неблагоприятным, резистентным к терапии процессом. По мере прогрессирования системной воспалительной реакции баланс между про- и АОА системами смещается в сторону первой, о чем говорит спад активности каталазы, СОД, восстановленнного глутатиона и суммарной АОА с ростом концентрации МДА и ДК в сыворотке крови. Динамика показателей про- и антиоксидантной активности сыворотки крови зависит от тяжести, характера течения ХСН и возрастной характеристики пациентов.

**Литература**


1. *Березикова Е.К. и др.* // Бюл. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН.– 2007.– Т. 8 №3.– С.248.
2. *Брусов А.С. и др.* // БЭБМ.–1976.–Т.М.– С.33–85.
3. *Камышников В.С.* Спр-к по клинико-биохимической лаб. диагностике: в 2 тт.– Беларусь: Минск, 2000.– С. 463.
4. *Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д.* Определение биоцидности лейкоцитов: Метод. реком..– Новосибирск,– 1996. 32с.
5. *Маянская С.Д. и др.* // Сиб. мед. ж.–2006.–Т. 21.– С. 5.
6. *Barton M., Haudenschild CC.* // J Cardiovasc Pharmaco.– 2001.– Vol. 38, № 2.–P. 23–5.
7. *Bhakdi S.* An hypothesis for the immunopathogenesis of atherosclerosis.// Clin Nephrol.–2003.–Vol.60, №1.– P. 49–52.
8. *Byrne J.A. et al.* Oxidative stress and heart failure // Arch Mal Coeur Vaiss.– 2003.– Vol.96, №3.– P. 214–221.
9. *Brummett B. et al*// Am J Cardiol.–2003.– №5.–P. 529–32.
10. *Dhalla N.S. et al.*//J Hypertens.–2000.– № 6.– P. 655–673.
11. *Kagiw I., Mirfit K.* // Biochem.–1960.–Vol.74.– P. 203.
12. *LandmesserU. et al.*// Circul.– 2002.– № 24.– P. 3073.


УДК 616.314-06-002.3-097.3-073

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Л.С. ЛАТЮШИНА*

Инфекционные воспалительные заболевания составляют основную группу наиболее часто встречающихся болезней челюстно-лицевой области. Актуальность проблемы диагностики и лечения гнойных процессов лица и шеи остается высокой в связи с тем, что на протяжении последнего столетия количество больных с гнойно-воспалительными заболеваниями не уменьшается, иногда увеличивалось, несмотря на постоянное совершенствование лечебно-диагностических подходов, средств и методов лечения. Наблюдаемый в последнее время рост числа больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области можно объяснить несколькими факторами: возрастанием числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов; усилением вирулентности условно-патогенной микрофлоры; низкой культурой населения; снижением резистентности макроорганизма. Нередко встречается вялотекущее, арессивное и осложненное течение флегмон [1, 2, 5].

Интенсивное развитие иммунологических методов исследования позволило в последние годы получить убедительные данные о важной роли специфической и неспецифической резистентности организма в патогенезе одонтогенной инфекции [1]. Уникальность одонтогенного воспаления (несоответствие классическому определению этой нозологии, развитие на фоне хронического продуктивного процесса) обусловлена характером взаимодействия двух защитных механизмов: локального и системного, которые являются самостоятельными и представляют систему антимикробной защиты организма. От слаженного взаимодействия всех факторов иммунной защиты зависят особенности течения, прогноз и исход гнойного одонтогенного воспаления [4, 13]. Локальные механизмы защиты включают мукозоассоциированную лимфоидную ткань (обозначаемую как MALT, обеспечивающую специфическую иммунную реакцию в тканях), а также разнообразные механизмы резистентности. К последним могут быть отнесены тканевые факторы резистентности, колонизационная устойчивость эпителиальных покровов и микробоцидные факторы экзосекретов, продукция секреторных IgA [15].

Наряду с методами системного воздействия на организм больного перманентно разрабатываются и внедряются способы, позволяющие оказать позитивное влияние на заживление гнойной раны. Местное применение иммунопрепаратов (локальная иммунокоррекция) является одним из наиболее перспективных способов лечения в гнойной хирургии. Включение в комплексное лечение иммунотропных препаратов, влияющих на процессы пролиферации, дифференцировки и функциональную активность иммунокомпетентных клеток местного очага воспаления, обусловлено необходимостью коррекции имеющихся иммунных нарушений. Особый интерес представляет применение продуктов межклеточных взаимодействий – цитокинов [9, 14]. ронколейкин – это современный биотехнологический продукт, генноинженерный аналог эндогенного цитокина – интерлейкина 2 человека. ронколейкин функционирует как аналог естественного цитокина в сигнальных и эффекторных взаимодействиях компонентов иммунной системы и восполняет дефицит эндогенного цитокина при вторичной иммунной недостаточности, он также задействован в регуляции координированного функционирования различных факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, в частности, острофазного (преиммунного) и адаптивного (специфического) ответа иммунной системы. Важно и то, что ронколейкин воздействует как на структурную (клеточную), так и на функциональную (регуляторную) составляющие иммунной системы. Имеется положительный опыт применения ронколейкина при тяжелых бактериальных инфекциях, при лечении больных с ранениями и травмами, при терапии аллергических заболеваний, аутоиммунных процессах. Местное применение ронколейкина активно внедряется в пульмонологическую практику, в ЛОР-практику, в урологию, в стоматологию (пропитывание FRP-лоскутов при проведении дентальной имплантации) [8, 10, 11]. Нет данных о местном применении ронколейкина при лечении гнойного воспаления мягких тканей, в частности, при флегмонах и абсцессах челюстно-лицевой области.

**Цель работы** – оценка клинико-иммунологической эффективности локальной иммунокоррекции ронколейкином у лиц с флегмонами челюстно-лицевой области на фоне лечения.

**Материалы и методы.** На базе отделения челюстно-лицевой хирургии Челябинской ОКБ было проведено лечение и обследование 63 пациентов с одонтогенными флегмонами нескольких клетчаточных пространств [12]. Методом случайного отбора было сформировано две группы больных: группа сравнения (КГ – n=32) – в которой пациенты с одонтогенными флегмонами получали общепринятое лечение (вскрытие и дренирование гнойного очага, комплексную медикаментозную терапию, тради-

* 494092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64, Челябинская ГМА

ционное местное лечение с учетом фаз гнойного раневого процесса); основная группа (ОГ – n=31) – больные с аналогичной патологией, которым на фоне комплекса традиционных лечебных мероприятий местно проводили локальную иммунокоррекцию ронколейкином. Раствор препарата с дозой активного вещества 0,5 мг (500000 МЕ) в экссудативно-воспалительную фазу гнойного раневого процесса вводили в рану на турундах разведенным либо 0,9% раствором NaCl, либо 10% гипертоническим раствором NaCl (при выраженной экссудации), при этом на периферию гнойной раны накладывали повязку с 20% раствором димексида, а в пролиферативную фазу – сочетали орошение раны раствором ронколейкина с дозой активного вещества 500000 МЕ, разведенного 0,9% раствором NaCl и мазевые повязки водорастворимыми формами (заявка № 2007121812, приоритет на изобретение от 09.06.2007, № 023740). Средний возраст обследуемых был 36,0 лет. Группу контроля составили 10 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту с больными.

Для оценки клинической эффективности проводилось изучение ряда показателей, характеризующих общее состояние пациентов и динамику течения гнойного раневого процесса: сроки нормализации температуры тела, сроки исчезновения отека и инфильтрации мягких тканей, смены характера экссудата, очищения раны от некротических масс, появления грануляций. Для объективной оценки течения гнойного раневого процесса проводили цитологическое исследование раневого отделяемого. Забор материала осуществляли методом «поверхностной биопсии» по М.Ф. Камаеву (1970) на 2, 4 и 8 сутки п/операционного лечения. В окрашенном по Паппенгейму клеточном материале определяли относительное содержание нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и фибробластов при подсчете не менее 200 клеток.

Клинико-цитологическое исследование сопровождалось изучением параметров местного иммунитета гнойной раны и полости рта. Для оценки функциональной активности фагоцитов гнойной раны (нейтрофилов и макрофагов) забор материала у больных обеих групп проводили на 2 и 8 сутки послеоперационного лечения. Состояние лизосомного аппарата фагоцитирующих клеток изучали по методу И.С.Фрейдлин (1986). Оценку фагоцитоза проводили по модели поглощения частиц латекса [3]. Изучение внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и макрофагов (тест восстановления нитросинего тетразолия – НСТ-тест) проводили в модификации А.Н. Маянского и М.К. Виксмана (1979). Уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкина-2, интерлейкина-8 и интерферона гамма (ИЛ-2, ИЛ-8, ИФ-γ) в раневом отделяемом определяли с применением тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА) (ТОО «Цитокин» (г. С-Пб). Определение концентрации цитокинов проводили строго по инструкциям, которые прилагались к каждой тест-системе. На спектрофотометре «Multiscan» определяли оптическую плотность всех проб, результаты концентрации цитокинов получали в пкг/мл, забор материала проводили на 2 и 8 сутки лечения. Оценку гуморальных факторов секреторного иммунитета полости рта проводили количественным определением секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулинов М и G (sIg A, Ig M, Ig G) в нестимулированной смешанной слюне методом ИФА (тест-системы «ИФА-БЕСТ-СТРИП», ЗАО «Вектор-Бест», РФ), забор материала осуществляли на 2 и 8 сутки лечения, концентрацию выражали в нг/мл (sIg A) и мг/мл (Ig M, Ig G). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета статистических программ «STATISTICA 6.0». О статистической значимости различий судили при помощи непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни, полученные данные представляли как медиана (25; 75 процентили).

**Результаты.** При применении локальной иммунокоррекции ронколейкином был получен высокий клинический эффект, заключающийся в более ранних сроках нормализации температуры, укорочении сроков сохранения отека, инфильтрации, гнойной экссудации, некроза, так же определялось более ранее появление грануляционной ткани в области дна и стенок раны (табл. 1). В среднем на 4-5 сутки лечения у пациентов ОГ отмечались явные общие и местные клинические признаки стабилизации и купирования гнойно-воспалительного заболевания, превалирование пролиферативных процессов в ране над альтеративными.

Клинические изменения сопровождались различной динамикой со стороны клеточного состава гнойной раны у пациентов с традиционным местным лечением и получавших локальную терапию ронколейкином (табл. 2). Исходные данные у больных обеих групп не отличались – на 2 сутки лечения определялся экссудативный воспалительный тип цитограмм, с преобладанием в мазках нейтрофильных гранулоцитов с признаками деструкции, малым количеством нефункциональных макрофагов, лимфоцитов и почти полным отсутствием фибробластов. В КГ к 8 суткам в исследуемом материале сохранялись все признаки воспаления – относительное содержание нейтрофилов оставалось на исходном уровне, среди макрофагов преобладали незрелые формы, незначительно увеличилось процентное число лимфоцитов и фибробластов. Замедление регенераторных процессов связано с отсутствием заметного роста числа макрофагов, так как функция макрофагов разнообразна и заключается и в элиминации патогенной микрофлоры, и в выделении цитокинов, стимулирующих синтетическую деятельность фибробластов и ограничивающих воспаление.

*Таблица 1*

**Динамика клинических показателей**

| Показатель (сутки) | КГ, n=30 | ОГ,n=30 |
|---|---|---|
| Нормализация температуры | 6,5 (5,0;8,0) | 4,0 (3,0;4,0)* |
| Исчезновение отека мягких тканей | 5,5 (5,0;7,00) | 4,0 (3,0;5,0)* |
| Рассасывание воспалительного инфильтрата | 6,0 (5,0;6,0) | 5,0 (3,85;5,20)* |
| Прекращение гнойной экссудации | 5,0 (4,0;7,0) | 3,0 (3,0;4,0)* |
| Очищение раны от некротических масс | 6,0 (4,0;7,0), n=13 | 4,0 (3,0;4,0)*, n=15 |
| Появление грануляций | 6,0 (5,0;7,0) | 4,0 (3,0;5,0)* |

Примечание: * Статистическая значимость различий по критерию Манна – Уитни, $p < 0,001$

*Таблица 2*

**Цитологические показатели**

| | Группы больных | Сроки исследования | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2 сутки | 4 сутки | 8 сутки |
| Нейтрофилы | КГ (n=30) | 86,00 (80;88) | 86 (79;91) | 82 (67;88) |
| | ОГ (n=30) | 88(83;90) | 66(43;87) $p=0,01;p_1=0,002$ | 59(47;72) $p=0,02;p_3<0,001$ |
| Лимфоциты | КГ (n=30) | 3,5(2;5) | 3,00(2;5,34) | 5,00(3;10) $p_2=0,028$ |
| | ОГ (n=30) | 3,5(2;5,85) | 11,00(6;13) $p=0,004;p_1=0,001$ | 7(6;12) $p_3=0,008$ |
| Макрофаги | КГ (n=30) | 9(8;11) | 9,5(6;13) | 11(6;16) |
| | ОГ (n=30) | 10(6;11) | 14(9;17) $p=0,02;p_1=0,006$ | 16(8;24) $p_3=0,008$ |
| Фибробласты | КГ (n=30) | 0(0;1) | 1(0;6) $p_1=0,017$ | 4(1;6) $p_2=0,025;p_3<0,001$ |
| | ОГ (n=30) | 0(0;1) | 10,5(8;15) $p<0,001;p_1<0,001$ | 15(8;21) $p=0,008;p_3<0,001$ |

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Манна – Уитни: p – статистическая значимость различий между КГ и ОГ; $p_1$ - статистическая значимость различий на 2-е и 4-е сутки лечения (внутри группы); $p_2$ - статистическая значимость различий на 4-е и 8-е сутки лечения (внутри группы); $p_3$ - статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения (внутри группы).

У лиц, получавших традиционное местное лечение, наблюдалась взаимосвязь между цитологическими показателями и данными исследования местного иммунитета гнойной раны (табл. 3, 4). При оценке иммунологических параметров фагоцитов было обнаружено снижение лизосомальной функции нейтрофилов и макрофагов, что сопровождается нарушением процессов деградации фагоцитируемых объектов с помощью гидролитических ферментов лизосом. Регистрируемое снижение функционального резерва фагоцитов раны показало, что система фагоцитоза работает на пределе своих возможностей [6]. У больных, получавших лечение ронколейкином, к 4 суткам лечения определялся регенераторный тип цитограммы – на более чистом фоне мазка обнаруживалось явное уменьшение относительного числа нейтрофилов, статистически значимо определялся рост уровня лимфоцитов, рост числа макрофагов, в т.ч. и зрелых, которые содержали липидные и фагоцитарные вакуоли, среди растущего числа фибробластических клеток определялись фиброциты. К 8 суткам лечения цитологически определялось снижение нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов, умеренный рост макрофагов и фиброцитов (со статистической значимостью с КГ). В эти сроки в мазках регистрировали макрофагально-фибробластические контакты, что свидетельствует о регенераторной фазе раневого процесса.

В эти же сроки у больных основной группы по результатам исследования иммунитета раны выявлялось повышение абсолютного числа жизнеспособных клеток в раневом отделяемом, определялся рост лизосомальной и фагоцитарной функций макрофагов, бактерицидной активности нейтрофилов в НСТ – спонтан-

ном тесте, на фоне стабильных показателей фагоцитоза нейтрофилов и кислородзависимого метаболизма макрофагов в НСТ-тестах. Увеличение функционального резерва фагоцитов раны свидетельствовало об их высокой способности отвечать на дополнительную стимуляцию усилением процессов дыхания и образования бактерицидных ферментов, что играет большую роль в ограничении очага гнойного воспаления.

На динамическое изменение функциональной активности

*Таблица 3*

**Показатели местного иммунитета**

| | КГ, n=28 | | ОГ n=27 | |
|---|---|---|---|---|
| | 2 сутки | 8 сутки | 2 сутки | 8 сутки |
| Количество живых клеток, $10^9$/л | 13,2 (11,2422,9) | 16,0 (12,7424,0) | 14,9 (10,2;23,4) | 19,6 (13,3;34,5) |
| Количество живых клеток, % | 72(68;84) | 77(64;840) | 80(68;84) | 85(66;90) p=0,07 |
| Лизосомальная активность, % | 90(80;90) | 90(49;98) | 90(80;94) | 92(70;100) |
| Лизосомальная интенсивность, у.е | 370(160;500) | 310(180;670) | 415(170;539) | 510(280;635) |
| Фагоцитарная активность, % | 40(36;60) | 50(36;60) | 40(36;60) | 60(42;68) |
| Фагоцитарная интенсивность, у.е. | 1,9(1,6;2,6) | 2,3(1,7;4,1) $p_1$=0,04 | 2,5(1,7;3,7) | 3,2(2,2;4,4) |
| НСТ спонтан. тест, % | 60(50;70) | 70(50;80) | 55(39;65) | 70(60;90) p=0,09;$p_1$=0,03 |
| НСТ спонтан. тест, у.е. | 0,9(0,6;1,1) | 1,03(0,7;1,25) | 0,73(0,5;1,1) | 0,85(0,6;1,1) |
| НСТ индуцир. тест, % | 80(70;90) | 80(70;95) | 80(70;100) | 90(78;100) |
| НСТ индуцир. тест, у.е. | 1,3(0,95;1,7) | 1,5(1,5;1,9) $p_1$=0,02 | 1,23(0,9;1,9) | 1,5(1,1;1,9) |
| Функциональный резерв | 1,55(1,33;2,0) | 1,57(1,25;1,94) | 1,51(1,25;2,06) | 1,8(1,5;2,5) p=0,027;$p_1$=0,004 |
| Фагоцитарное число | 4,7(3,8;6,0) | 4,7(4,3;6,5) | 4,9(3,9;5,5) | 4,7(3,6;5,4) |

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Манна – Уитни и Вилкоксона: p – статистическая значимость различий между КГ и ОГ; $p_1$ - статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения

*Таблица 4*

**Показатели функциональной активности макрофагов раневого экссудата**

| Показатели местного иммунитета | КГ, n=28 | | ОГ ,n=27 | |
|---|---|---|---|---|
| | 2 сутки | 8 сутки | 2 сутки | 8 сутки |
| Лизосомальная активность, % | 74(56;80) | 56(70;75) | 80(40;80) | 71(60;90) p=0,01 |
| Лизосомальная интенсивность, у.е | 163(93;293) | 136(80;265) | 175(85;285) | 200(180;330) p=0,06 |
| Фагоцитарная активность, % | 40(36;60) | 40(35;60) | 45(36;60) | 50(44;60) p=0,06 |
| Фагоцитарная интенсивность, у.е. | 1,9(1,3;3,3) | 1,9(1,4;3,7) | 2,1(1,5;3,4) | 2,6(2,0;3,9) |
| НСТ спонтанная, % | 42(40;50) | 55(30;68) | 50(40;60) | 50(47;70) |
| НСТ спонтанная, у.е. | 0,57(0,43;0,70) | 0,75(0,40;0,80) | 0,60(0,50;0,70) | 0,60(0,50;0,80) |
| НСТ индуцированная, % | 70(60;76) | 76(60;80) | 70(50;90) | 71(60;80) |
| НСТ индуцированная,у.е. | 0,9(0,8;1,32) | 1,1(1,0;1,4) | 1,1(0,88;1,42) | 1,2(1.0;1,4) |
| Функциональный резерв | 1,57(1,35;2,1) | 1,4(1,15;1,84) | 1,8(1,5;2,0) | 2,0(1,55;2,3) p=0,02;$p_1$=0,003 |
| Фагоцитарное число | 4,25(3,25;4,9) | 4,6(3,5;5,3) | 4,72(3,38;6,05) | 4,70(4,0;6,8) |

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Манна – Уитни и Вилкоксона: p – статистическая значимость различий между КГ и ОГ

клеток гнойной раны влияет концентрация медиаторов клеточных реакций – цитокинов. Исходно в раневом отделяемом у пациентов обеих групп выявлялись высокие концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-8, ИФ-γ (табл. 5). При использовании различных схем местного лечения был обнаружен статически значимый рост уровня ИЛ-2 (лимфокина). Известно, что продуцентом ИЛ-2 являются лимфоциты, спектр воздействия данного цитокина достаточно узок – активированные Т и В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты. ИЛ-2 стимулирует способность моноцитов уничтожать бактерии за счет выработки ими большого количества биологически активных веществ (свободные формы кислорода, простагландины, перекиси и другие). Экзогенно введенный рекомбинантный ИЛ-2, вероятно, вызвал увеличение числа лимфоцитов (поскольку является фактором роста Т-клеток), в свою очередь, лимфоциты, в ответ на стимуляцию, вырабатывали эндогенный ИЛ-2. Учитывая локальность действия ИЛ-2, как и любого цитокина, можно предположить, что гиперпродукция данного лимфокина не оказывала системного действия, поскольку местно секретированный цитокин полностью потребляется в том микрообъеме, в котором он проявляет свое действие [15]**.** Фактор аттракции нейтрофилов ИЛ-8 в динамике лечения статистически значимо снижался у больных основной группы и сохранялся в высоких концентрациях у пациентов, получавших традиционное местное лечение. Известно, что ИЛ-8 характеризуется тем, что синтезируется на ранней стадии воспалительного ответа, обеспечивая мобилизацию и активацию клеток – участников воспаления. Снижение уровня хемоаттрактанта для нейтрофилов в местном очаге воспаления, можно расценить как признак купирования острого гнойного процесса, поскольку повышенный уровень ИЛ-8 характерен для начальной стадии острого воспаления [7]. Интерферон гамма – плейотропный цитокин, с достаточно большим спектром эффективности (регулирует воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа, за счет активации неспецифических эффекторных клеток – макрофагов и естественных киллеров), синтезируется Т-хелперами, относящихся к субпопуляции Th1 [7]. В динамике местного лечения рекомбинантным ИЛ-2 выявилось значительное снижение концентрации ИФ-γ в ране, вероятно, связанное со снижением уровня обсемененности возбудителем местного очага воспаления, в то время как у пациентов группы сравнения данный показатель сохранился на исходной отметке.

*Таблица 5*

**Уровень цитокинов раневого экссудата**

| (пкг/мл | КГ n=12 | | ОГ ,n=15 | |
|---|---|---|---|---|
| | 2 сутки | 8 сутки | 2 сутки | 8 сутки |
| ИЛ-2 | 192 (166; 228) | 200 (154; 225) | 205 (177;215) | 458 (276; 521)* |
| ИЛ-8 | 75800 (72700;43100) | 44700 (40900;84600) | 98400 (40400;110300) | 14900 (14600;16400)* |
| ИФ-γ | 3177 (2893;4523) | 2876 (2458;3152) | 3285 (27458;5003) | 718 (625; 803)* |

Примечание: * Статистическая значимость различий у больных основной группы и группы сравнения по критерию Манна – Уитни, p = 0,01

*Таблица 6*

**Показатели содержания иммуноглобулинов смешанной слюны**

| Показатели | Здоровые, n=15 | КГ n=20 | | ОГ ,n=20 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 2 сутки | 8 сутки | 2 сутки | 8 сутки |
| s Ig A (нг/мл) | 78,3 (72,5;86,5) | 187 (147;202) p = 0,02 | 178 (160;195) p < 0,01 | 174 (138;198) p = 0,003 | 112 (95;125) $p_1$ = 0,003 $p_2$ = 0,007 |
| Ig M (мг/мл) | 0,09 (0,07;0,1) | 0,13 (0,09;0,26) p = 0,001 | 0,14 (0,13;0,22) p = 0,001 | 0,14 (0,10;0,22) p = 0,03 | 0,10 (0,08;0,14) $p_1$ = 0,0015 |
| Ig G (мг/мл) | 0,01 (0,0;0,01) | 0,03 (0,02;0,08) p = 0,002 | 0,02 (0,02;0,03) p = 0,004 | 0,05 (0,01;0,08) p = 0,015 | 0,01 (0,01; 0,02) $p_1$ = 0,01 $p_2$ = 0,02 |

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Манна – Уитни:p – статистическая значимость различий между группами больных и здоровыми лицами; $p_1$ – статистическая значимость различий между КГ и ОГ; $p_2$ –- статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения

Влияние местной терапии ронколейкином на показатели секреторного иммунитета полости рта оценивали по уровню sIg A, Ig M, Ig G в нестимулированной смешанной слюне. Исходные данные у больных обеих групп различий не имели – были выявлены статистически значимые с группой здоровых лиц высокие концентрации секреторного иммуноглобулина А, а также иммуноглобулинов М и G (табл. 6). Одонтогенный источник инфицирования первичного гнойного очага создает условия для свободной миграции патогенных микроорганизмов и их дериватов из раны в полость рта. Воздействие бактериальных продуктов приводит к развитию воспалительного процесса в полости рта, что проявляется, в частности, повышением уровня микробной обсемененности слизистой и ротовой жидкости, увеличением объема биологически активных веществ, медиаторов воспаления и способствует повышению концентраций иммуноглобулинов в слюне. К 8 суткам лечения было отмечено статистически значимое снижение уровня всех исследуемых показателей слюны у больных основной группы, в то время как у пациентов с традици-

онным местным лечением изучаемые показатели сохранялись на исходном уровне. По мере стихания воспалительных явлений уменьшалась проницаемость сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта, вероятно, с этим можно связать снижение концентрации Ig M и Ig G, т.к. значительная часть иммуноглобулинов в изучаемом биосубстрате имеет системное происхождение. Снижение уровня sIg A, вероятно, связано с элиминацией патогена в гнойном очаге, чего не наблюдалось у пациентов группы сравнения при повторном исследовании.

**Выводы.** Выявлено позитивное действие местной иммунотерапии ронколейкином в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами. Клинический эффект, который проявлялся ускорением смены фаз гнойного воспаления и более ранними процессами пролиферации и регенерации в ране, стабилизацией общего состояния, выявляет стимулирующее действие ронколейкина на иммунную систему в очаге воспаления через активацию сформированной ранее направленности иммунного ответа. Локальное введение ронколейкина не вызывало активации воспалительной реакции на местном и системном уровне.

Клиническое улучшение сопровождалось положительной динамикой со стороны клеточного состава гнойной раны, которое выражалось в уменьшении числа нейтрофильных гранулоцитов на фоне роста числа макрофагов. В процессе лечения ронколейкином было выявлено увеличение относительного числа лимфоцитов в ране, что может быть проявлением эффектов интерлейкина – 2 как основного росткового фактора лимфоцитов.

Локальная иммунокоррекция ронколейкином влияет на ряд показателей: функциональную активность фагоцитов раны; уровень провоспалительных цитокинов и содержание иммуноглобулинов слюны. Введенный в местный очаг воспаления, рекомбинантный ИЛ-2 повышает функциональный резерв изучаемых клеток (усиливает бактерицидную активность нейтрофилов и макрофагов раны), усиливает фагоцитарную и лизосомальную функцию макрофагов, что, вероятно, приводит к более ранней элиминации патогенных микроорганизмов. В динамике лечения было выявлено повышение уровня ИЛ- 2 и снижение концентраций ИЛ-8 и ИФ-γ в раневом отделяемом, что можно расценивать как купирование острой фазы воспалительного ответа. На фоне локальной иммунокоррекции ронколейкином было выявлено снижение до показателей нормы концентраций иммуноглобулинов M, G и секреторного иммуноглобулина A слюны.

Локальная иммунокоррекция ронколейкином у лиц с одонтогенными флегмонами на фоне лечения приводит к снижению активности воспалительного процесса и нормализации показателей местного иммунитета раны и полости рта.

**Литература**


1. *Агапов В.С. и др.* Внутрибольничные инфекции в хирургической стоматологии.– М.: Медицина.– 2002
2. *Губин М.А. и др.* // Рос. стом. ж.– 2005.– №1.– С.10–15.
3. *Долгушин И.И., Бухарин О.В.* Нейтрофилы и гомеостаз.– Екатеринбург: Урал. Отд–ние РАН.– 2001.
4. *Дурново Е.А.* // Стоматология.– 2005.– № 3.– С.29–32.
5. *Инфекционно*-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: Рук-во для врачей.– М., 2004
6. *Маянский А.Н., Пикуза О.И.* Клинические аспекты фагоцитоза.– Казань: Магариф, 1993.
7. *Москалев А.В. Сбойчаков В.Б.* Инфекционная иммунология.– СПб.: Фолиант.– 2006
8. *Плужников М.С. и др.* Местная терапия ронколейкином гнойных синуситов.– СПб.: Ясный Свет.– 2003.
9. *Петропавловская О.Ю.* Применение рекомбинантного интерлейкина 1 бета человека при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой локализации: Дис. ... канд. мед. наук.– СПб., 1999.
10. *Ронколейкин:* результаты клинических испытаний / Под ред. М.Ф. Лебедева.– СПб, 2004.
11. *Соломин В.Н., Махов В.А.* // Мед. иммунол.– 2006.– Т.8,№2–3, – С.465.
12. *Соловьёв, М.М., Большаков О.П.* Абсцессы, флегмоны головы и шеи.– М.: МЕДПресс.– 2001.
13. *Тер-Асатуров Г.П.* // Стоматол.– 2005.– №1.– С.20–27.
14. *Цымбалов О.В. и др.* // Стоматол.– 2004.–№4.– С.42–45.
15. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии.– М.: Медицина.– 1999.


CLINICO-IMMUNOLOGICAL ESTIMATION OF LOCAL IMMUNOCORRECTION BY RONKOLEIKIN AT COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH PHLEGMONS OF MAXILLOFACIAL SECTION

L.S. LATYUSHINA

**Summary**

The research of local immunocorrection influence by Ronkoleikin at clinical and immunological activities in patients with phlegmons of face and neck during complex treatment was carried out. There was revealed that the introduced into the topical foci of inflammation (festering wound) Ronkoleikin influences the acute clinical positive effect (acceleration of purification and cicatrization of wound, improvement of general comdition), concerned with the influence of recombinant interleukine 2 upon cellular structure, finctional avtivity of phagocytes and production of antiphlogistic cytokine at the wound, so as upon the concentration of immunoantibodies in saliva.

**Key words**: local immunocorrection, Ronkoleikin

УДК 616.211-002-056.3

# КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Л.В. РЯБОВА*

Воспаление слизистой оболочки носа – аллергический ринит (АР) – одно из самых распространенных иммунопатологических заболеваний. Данные эпидемиологического исследования позволяют заключить, что от 10 до 25% людей в общей популяции страдают АР. Заболевание человека, связанное с различными ограничениями в физических, психологических и социальных аспектах жизни.[1,2] Важность данной проблемы обусловлена тесной связью АР с аллергическим конъюнктивитом. АР является одним из факторов риска развития бронхиальной астмы [11]. Основные симптомы АР: выделения из носа, затруднение носового дыхания, чихание и зуд в полости носа, беспокоящие пациента на протяжении многих дней, снижение физической, эмоциональной, профессиональной и социальной активности, нарушение сна, ухудшая качество жизни. При этом иммунные механизмы играют ключевую роль в патогенезе хронического воспаления [7]. При возникновении воспаления цитокиновая сеть регуляции иммунной системы является наиболее уязвимой. При любом хроническом течении воспаления основную роль играют макрофаги и лимфоциты, поэтому последнее обозначают как мононуклеарно-инфильтративное [5,7]. Цитокины, выделяемые при макрофагально-лимфоцитарном воспалении, активируют эти клетки, создавая порочный круг, который поддерживает возникшую реакцию. Важнейшую роль в этом играют γ- интерферон (IFN γ) и интерлейкин 4 (IL-4). IFNγ регулирует клеточно-опосредованный иммунный ответ, а IL-4 и IL-10 – гуморальный. [6] При этом надо отметить, что цитокиновый каскад находится в организме в динамическом состоянии и в зависимости от фазы течения болезни меняет свои показатели, которые через клетки иммунной системы воздействует на дыхательную систему и на весь организм. АР является одной из актуальных проблем современной медицины, поэтому мы провели сравнительный анализ в двух группах больных: сезонного аллергического ринита (САР) и круглогодичного аллергического ринита (КАР).

**Материалы и методы.** Изучали (1 этап) клинические особенности течения АР у 100 больных, из которых 71 человек болели САР, а 29 больных – КАР по данным анкетирования, сопоставляли эти исследования с полученными данными аллергических проб по протоколам историй болезней, анализировали риноцитограмму носового секрета у больных с АР в фазу ремиссии.

Изучение иммунологических особенностей в данной группе больных шло на 2 этапе. Группа условно здоровых лиц (16 чел.) была сформирована врачом-терапевтом во время проведения углубленного профилактического осмотра, включающего консультацию врача аллерголога-иммунолога и не имела острой и хронической патологии в течение 3 месяцев до обследования.

Иммунологическое исследование периферической крови включало в себя определение общего количества лейкоцитов и развернутую лейкоцитарную формулу. Велось определение суб-

* Челябинская ГМА, 454092 Челябинск, ул. Воровского 64