



003471786

На правах рукописи

Латюшина
Лариса Сергеевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

14.00.36 – аллергология и иммунология

14.00.21 - стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Челябинск 2009

20 МАЯ 2009

Работа выполнена в научно-исследовательском институте иммунологии и на кафедре хирургической стоматологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные консультанты:

Заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Долгушин Илья Ильич

Ронь Галина Ивановна

Официальные оппоненты:

член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Караулов Александр Викторович

доктор медицинских наук, профессор

Симбирцев Андрей Семенович

доктор медицинских наук, профессор

Журавлев Валерий Петрович

Ведущая организация: институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Защита состоится 14 июня 2009 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.117.03. при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан 16 мая 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Л.Ф. Телешева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Частое развитие абсцессов и флегмон в области головы и шеи обусловлено высокой распространенностью хронической очаговой одонтогенной, нзигенной инфекции, а также инфекционно-воспалительных поражений кожи и слизистой оболочки полости рта (Соловьев М.М., Большаков О.П., 001). Самой распространенной формой септического воспаления являются донтогенные гнойно-воспалительные заболевания (Тер-Асатуров Г.П., 005). Сохраняется высокая частота встречаемости инфекционно-оспалительных осложнений при переломах челюстных костей (Мубарова Л.Н., 2008; Шаргородский А.Г., 2002).

В последние десятилетия интерес к острой инфекции лица и шеи возрос в связи с ростом числа больных с этими заболеваниями и количеством жёлых внутри- и внечерепных осложнений (Губин М.А., Харитонов Ю.М., 2005; Робустова Т.Г., 2003; Харитонов Ю.М., 2006; Шаргородский А.Г., 2002; Dhariwal D.K. et al., 2003; Gordon S.C. et al., 2005; Izadi K. et al., 2003; Munoz-Guerra M.F. et al., 2006; Spijkervet F.K. et al., 2004; Stroe W. et al., 2001). Большинство авторов связывают увеличение пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области со снижением резистентности организма, особенностью микрофлоры гнойных ран лица и сенсбилизацией макроорганизма при наличии хронических одонтогенных очагов инфекции (Губин М.А., Харитонов Ю.М., 2005; Порфириадис М.П. и др., 2007; Робустова Т.Г., 2003; Тер-Асатуров Г.П., 2005; Шаргородский А.Г., 2002). Для изучения этой проблемы наиболее перспективными являются иммунологические исследования на системном и локальном уровнях, которые позволяют существенно расширить представление о патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (Агапов В.С. и др., 2005; Дурново Е.А., 2005; Робустова Т.Г., 2003).

Все большее распространение в клиниках хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии получает иммунокорригирующая терапия, в том числе метод локальной иммунокоррекции при лечении гнойных ран лица и шеи. С высокой клинической эффективностью при лечении одонтогенных флегмон местно применялся беталейкин. Положительные результаты получены при локальной иммунокоррекции глутоксимом у пациентов с флегмонами различных источников инфекции. Активно внедряется в клиники ЛОР-болезней, стоматологии, урологии, дерматологии локальная терапия ронколейкином и циклофероном (Егорова В.Н., 2004; Исаков В.А., 2003, 2004; Королинский С.А. и др., 2001; Петропавловская О.Ю., 1999; Плужников М.С.,

2003; Робустова Т.Г., 2003; Снимщикова И.А. и др., 2003; Соломин В.Н. 2006; Яременко А.И., 2007). Многие авторы указывают на перспективность метода локальной иммунокоррекции (Варюшина Е.А. и др., 2007; Ковальчук Л.В. Ганковская Л.В., 1995; Симбирцев А.С., 2004). Однако до настоящего времени не проводилась сравнительная клинико-иммунологическая и фармакоэкономическая оценка эффективности местного применения иммуностимулирующих препаратов у больных различного возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области одонтогенного и неодонтогенного источника инфекции. Указанные предпосылки определили цель и направления настоящего исследования.

Цель исследования

Дать клинико-иммунологическую оценку эффективности локальной иммунокоррекции различными препаратами в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области в зависимости от источника инфекции и возраста пациентов.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты и структуры гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области по материалам специализированного медицинского лечебно-профилактического учреждения здравоохранения.
2. Изучить особенности клинических проявлений, микробиологические, цитологические и иммунологические показатели раневого отделяемого, а также особенности мукозального иммунитета полости рта при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области.
3. Определить характер нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, нитроксидергической, прооксидантной и антиоксидантной систем периферической крови при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области.
4. Разработать методики локальной иммунокоррекции гнойных ран препаратами ронколейкин и циклоферон в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и изучить их локальное действие на клинические, микробиологические, цитологические, иммунологические показатели гнойной раны и параметры мукозального иммунитета полости рта.
5. Исследовать влияние локальной иммунокоррекции ронколейкином и циклофероном на динамику биохимических и иммунологических показателей периферической крови у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

. Дать сравнительную оценку влияния местного применения ронколейкина, эталейкина, глутоксима и циклоферона на клиническое течение гнойного раневого процесса, цитологические, иммунологические показатели гнойной раны, иммунологические параметры периферической крови у больных с одонтогенными флегмонами различной распространенности.

. Провести фармакоэкономический анализ эффективности локальной иммунокоррекции в комплексном лечении пациентов с одонтогенными флегмонами и различной распространенности.

Научная новизна

В результате клинического обследования, микробиологического, цитологического и иммунологического исследований раневого отделяемого, а также изучения биохимических и иммунологических показателей периферической крови был установлен разноплановый характер их изменений при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, которые зависели как от источника инфекции (одонтогенный, остеогенный и неодонтогенный), так и возраста пациентов.

Изучена функциональная активность раневых фагоцитов (лизосомальная, фагоцитарная и НСТ-редуцирующая) у пациентов с ранами, заживающими первичным натяжением, и обосновано использование результатов этих исследований в качестве показателей «нормы» местного иммунитета поврежденной ткани.

У пациентов с одонтогенными, остеогенными флегмонами лица и шеи, а также с гнойными процессами мягких тканей челюстно-лицевой области неодонтогенных источников инфекции определены показания к местной иммунотерапии. Разработаны методы локальной иммунокоррекции гнойных ран глутоксимом (патент РФ на изобретение № 2311174), ронколейкином (положительное решение о выдаче патента РФ на изобретение по заявлению № 2007121812) и циклофероном (положительное решение о выдаче патента РФ на изобретение по заявлению № 2007120973) в комплексном лечении пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области различных источников инфекции.

Определено положительное влияние местной иммунотерапии ронколейкином на общее состояние пациентов, клинические, цитологические, микробиологические данные гнойного раневого процесса и на иммунологические показатели гнойной раны, полости рта, периферической крови у больных с одонтогенными, остеогенными и неодонтогенными флегмонами различной распространенности. На основании клинических, цитологических и микробиологических показателей гнойной раны, а также иммунологиче-

ских параметров экссудата и периферической крови доказана эффективность местного применения циклоферона у пациентов с одонтогенными флегмонами одной области лица и с гнойными процессами неодонтогенных источников инфекции.

Проведена сравнительная клинико-иммунологическая оценка эффективности локальной иммунокоррекции ронколейкином, циклофероном, глутоксимом и беталейкином в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами. Выявлены разноплановый характер местного действия этих препаратов в поврежденной ткани и их различная эффективность, которая зависела от распространенности гнойного процесса. Доказано опосредованное влияние локальной иммунотерапии на иммунологические показатели периферической крови.

Проведен анализ фармакоэкономической эффективности локальной иммунокоррекции различными иммунотропными препаратами у больных с одонтогенными флегмонами. При расчете стоимости лечения определен экономический эффект локальной иммунокоррекции ронколейкином, беталейкином и глутоксимом в комплексной терапии распространенных одонтогенных флегмон, циклоферона – при локализованных одонтогенных процессах.

Практическая значимость работы

Проведенное исследование свидетельствует о клинической и иммунологической эффективности локальной иммунокоррекции гнойных ран в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Включение в терапию больных с одонтогенными флегмонами местной иммунокоррекции ронколейкином, циклофероном, глутоксимом, беталейкином позволяет ускорить очищение раны от микрофлоры, стимулирует регенераторные процессы в гнойной ране, сокращает сроки нормализации общего состояния больных, восстанавливает биохимические и иммунологические показатели периферической крови, уменьшает длительность стационарного лечения. Проведенное фармакоэкономическое моделирование позволяет рекомендовать локальную иммунокоррекцию ронколейкином, беталейкином, глутоксимом больным с одонтогенными флегмонами нескольких областей лица и шеи, циклофероном – пациентам с одонтогенными гнойными процессами одного пространства челюстно-лицевой области в комплексном стационарном лечении.

Местная иммунотерапия ронколейкином и циклофероном в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами пожилого возраста позволяет сократить фазу экссудации и наступление регенераторных измене-

ий в ране, сроки нормализации общего состояния данного контингента ольных.

Локальная иммунокоррекция гнойных ран ронколейкином в комплексе лечения больных с переломами нижней челюсти, осложненными нагноением костной раны и остеогенной флегмоной ускоряет очищение раны от возбудителей инфекции, способствует купированию внутрикостного инфицирования, стимулирует наступление регенераторных процессов в зоне поврежденной ткани и нормализацию общего состояния пациентов, содействует восстановлению биохимических и иммунологических параметров периферической крови.

Местное лечение гнойных ран ронколейкином и циклофероном у пациентов с флегмонами неodontогенных источников инфекции (лимфогенного, дерматогенного и контактного) ускоряет деконтаминацию раны, усиливает пролиферативные процессы в ране, положительно влияет на клинические показатели ее заживления и восстановления общего состояния больных.

Разработаны практические рекомендации по локальной иммунокоррекции ронколейкином, циклофероном, глутоксимом и беталейкином в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области наблюдаются изменения в цитологических, иммунологических показателях раневого отделяемого, видовом составе микрофлоры, мукозальном иммунитете полости рта, биохимических параметрах периферической крови и во всех звеньях иммунной системы, выраженность которых зависит от источника инфекции и возраста пациентов.
2. Сравнительный анализ локальной иммунокоррекции препаратами ронколейкин, циклоферон, беталейкин и глутоксим определил их различную эффективность, которая зависела от источника инфекции и распространенности гнойно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области. Локальная иммунокоррекция ронколейкином более эффективна при лечении пациентов с одонтогенными, остеогенными и неodontогенными флегмонами двух и более пространств лица и шеи, циклофероном – при локализованных одонтогенных процессах и распространенных неodontогенных флегмонах, беталейкином и глутоксимом – при разлитом одонтогенном гнойном воспалении.
3. Фармакоэкономический эффект локальной иммунокоррекции гнойных ран ронколейкином, глутоксимом и беталейкином выявлен при комплексном лечении пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетча-

точных пространств лица и шеи, а циклофероном – гнойных процессов одного пространства челюстно-лицевой области.

Внедрение результатов исследования

Методы локальной иммунокоррекции гнойных ран больных с флегмонами челюстно-лицевой области препаратами ронколейкин, циклоферон, глутоксим, беталейкин используются в практиках отделений челюстно-лицевой хирургии Государственного медицинского лечебно-профилактического учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» и Государственного учреждения здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1», отделения гнойной хирургии Муниципального учреждения здравоохранения «Городская больница № 3» г. Магнитогорска.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах хирургической стоматологии ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава», иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава», стоматологии ГОУ ДПО «УГМАДО Росздрава». Издано учебное пособие для врачей-стоматологов «Иммунологические нарушения у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и способы их коррекции» (Челябинск, 2007).

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены на: научно-практической конференции «Актуальные проблемы практической медицины» (Челябинск, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007); IV конференции иммунологов Урала (Уфа, 2005); конференции, посвященной 25-летию УГМАДО «Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования (Челябинск, 2005); конференции, посвященной 25-летию ЦНИЛ ЧелГМА «Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека» (Челябинск, 2006); V конференции иммунологов Урала (Оренбург, 2006); Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (СПб., 2006); конференции, посвященной 60-летию клиники ЧелГМА «Актуальные вопросы практической и теоретической медицины» (Челябинск, 2007); XI Всероссийском научном форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (СПб., 2007); общероссийских научно-практических конференциях челябинской областной общественной организации «Ассоциация стоматологов» и стоматологического факультета ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава» (Челябинск, 2006, 2007, 2008); 2-м Чешско-Российском медицинском форуме «Инновационные технологии в медицине» (Прага, Брно, Чешская рес-

ублика, 2008); Международной стоматологической конференции «Пути повышения качества жизни жителей крупного индустриального центра» (Екатеринбург, 2008).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 37 печатных работ.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 372 страницах текста, набранного на компьютере в текстовом редакторе Microsoft Word, иллюстрирована 75 таблицами, 31 рисунком, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 437 источников, в том числе 329 отечественных и 108 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В диссертации рассмотрены сведения о находившихся на лечении 531 пациенте в возрасте от 18 до 74 лет с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей челюстно-лицевой области (флегмонами), госпитализированных в отделение челюстно-лицевой хирургии Государственного медицинского лечебно-профилактического учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» (ГМЛПУЗ «ЧОКБ») с 2000 по 008 год. В группе больных были мужчины (63,7%) и женщины (36,2%), средний возраст больных – 35 (24;52) лет.

Диагноз ставился в соответствии с международной статистической классификацией болезней (МКБ-10, 1995), классификацией источников инфекции гнойных процессов челюстно-лицевой области (Бернадский Ю.И., 003): у 345 больных (65%) были изолированные одонтогенные флегмоны; у 101 пациента (19%) – остеогенные флегмоны (одиночный перелом нижней челюсти в пределах зубного ряда, осложненный нагноением костной раны и остеогенной флегмоной); у 85 больных (16%) – неодонтогенные флегмоны лица и шеи (лимфогенного, дерматогенного и контактного источников инфекции, не имеющих связи первичного гнойного очага с полостью рта). С учетом того, что локализованные в одном клетчаточном пространстве и распространенные флегмоны значительно различались по выраженности общих и местных симптомов, длительности течения и прогнозу заболевания, все больные были разделены на группы с локализованными (одна клетчаточная область) и распространенными (две и более клетчаточные области) гнойно-воспалительными процессами (Соловьев М.М., Большаков О.П.,

2003). Из исследования исключались пациенты с наличием тяжелой соматической патологии, онкологических и аутоиммунных заболеваний, гормональных нарушений, беременности и лактации.

Больным проводился одинаковый по объему и характеру комплекс базисных лечебных мероприятий: радикальное вскрытие, ревизия и адекватное дренирование заинтересованных клетчаточных пространств под общим обезболиванием; удаление по показаниям «причинного» зуба; стабильная иммобилизация отломков нижней челюсти консервативным (ортопедическим или оперативным (внеочаговым) методом (при лечении остеогенных флегмон); антибактериальная, противовоспалительная, инфузионно-детоксикационная, десенсибилизирующая, общеукрепляющая терапия (Агапов В.С. и др., 2004; Бернадский Ю.И., 2003; Робустова Т.Г., 2003; Соловьев М.М. Большаков О.П., 2003; Шаргородский А.Г., 2002).

Контрольную группу исследования составили 132 клинически здоровых жителей Челябинской области, сопоставимых по полу, возрасту и месту проживания с больными: мужчины – 81 (61,4%); женщины – 51 (38,6%); средний возраст – 41 (25; 49) год.

Помимо результатов клинко-иммунологического обследования больных, в работе представлены данные ретроспективного анализа 793 историй болезни пациентов с флегмонами лица и шеи архива ГМЛПУЗ «ЧОКБ» (отделения челюстно-лицевой хирургии) в возрасте от 18 до 74 лет, находившихся на лечении в период с 1999 по 2006 год.

Исследование проводили в несколько этапов. *Первый этап* связан с выявлением особенностей течения гнойных процессов в зависимости от источника инфекции и возраста пациентов. Проведено проспективное клинко-иммунологическое обследование 335 человек с флегмонами лица и шеи: мужчин – 210 (62,6%); женщин – 125 (37,4%); средний возраст – 35 (24; 52) лет. Больные распределялись на группы в зависимости от источника гнойного процесса: 1-я группа – больные с одонтогенными флегмонами (n=217); 2-я группа – пациенты с остеогенными флегмонами (n=64); 3-я группа – больные с неодонтогенными флегмонами лица и шеи (n=54). Из числа пациентов с распространенными одонтогенными и неодонтогенными флегмонами лица и шеи выделялись группы больных пожилого возраста (55–74 года) (ВОЗ, 1995). Пациенты получали базовую медикаментозную терапию. Местное лечение проводилось с учетом фаз гнойного раневого процесса традиционными медикаментозными препаратами (Шаргородский А.Г., 2002).

На *втором этапе* проводилось изучение эффективности иммуностимулирующих препаратов ронколейкин, циклоферон, беталейкин и глутоксим. Прове-

ено краткосрочное, проспективное, сравнительное, «простое слепое» рандомизированное исследование. Больные с флегмонами челюстно-лицевой области были разделены на пять групп в зависимости от метода местного лечения по принципу динамической рандомизации (Двойрин В.В., Клименков А., 1985). Критерии отбора больных: 1) наличие ГВЗ мягких тканей ЧЛО (флегмоны); 2) возраст от 18 до 74 лет; 3) информированное добровольное согласие больных на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: 1) наличие тяжелой соматической патологии; 2) онкологические заболевания; 3) аутоиммунные заболевания; 4) гормональные нарушения; 5) беременность, лактация; 6) отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование выполнено после одобрения этическим комитетом ГОУ ПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» протокола на соответствие предлагаемой работы требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, 000) с учетом разъясняющего примечания к §29, внесенного Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002).

Больные были сопоставимы по возрасту, половому составу, источнику инфекции и распространенности ГВП ЧЛО (таблицы 1, 2).

Таблица 1

Распределение пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области в зависимости от источника инфекции

Группа больных	Пациенты с одонтогенными флегмонами	Пациенты с остеогенными флегмонами	Пациенты с не-одонтогенными флегмонами ЧЛО
Группа сравнения (n=50)	33 чел. (66%)	10 чел. (20%)	7 чел. (14%)
Группа «Ронколейкин» (n=50)	32 чел. (64%)	10 чел. (20%)	8 чел. (16%)
Группа «Циклоферон» (n=50)	31 чел. (62%)	11 чел. (22%)	9 чел. (18%)
Группа «Беталейкин» (n=18)	18 чел. (100%)	-----	-----
Группа «Глутоксим» (n=28)	28 чел. (100%)	-----	-----

примечание. Статистически значимых различий по критерию χ^2 между исследуемыми группами не выявлено.

Пациенты всех групп получали базовый комплекс лечебных мероприятий.

Больным группы сравнения местное лечение проводили с учетом фаз гнойного раневого процесса, используя 0,05%-й раствор хлоргексидина, 20%-й раствор димексида и мазь «Левомеколь».

Пациенты группы «Ронколейкин» ежедневно получали локальную иммунокоррекцию ронколейкином (рекомбинантная форма интерлейкина-2 человека, регистрационный № 000122/01-2000, ООО «БИОТЕХ», СПб.). Раствор иммунопрепарата с дозой активного вещества 0,5 мг вводили в рану на

турундах. В пролиферативную фазу гнойного раневого процесса орошение раны аналогичным раствором ронколейкина сочетали с мазевыми повязками.

Больным группы «Циклоферон» осуществляли локальную иммунокоррекцию циклофероном (меглумина акридонат, регистрационный № 001049/01-2002, НТФФ «Полисан», СПб.) путем ежедневного введения в рану 4,16%-го раствора циклоферона. С момента наступления регенераторной фазы проводили перевязки с использованием 5%-го линимента циклоферона.

Пациентам группы «Беталейкин» проводили локальную иммунокоррекцию беталейкином (рекомбинантный интерлейкин-1 β , регистрационный номер 97/51/6, ГНЦ ГОСНИИ особо чистых биопрепаратов, СПб.) во время ежедневных перевязок, применяя раствор с концентрацией основного вещества 100 нг в 1,0 мл. В регенераторную фазу в раны вводили водорастворимую мазь той же концентрации (Петропавловская О.Ю., 1999).

Больные группы «Глутоксим» получали локальную иммунокоррекцию глутоксимом (гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль, регистрационное удостоверение № 98/279/3 ВФС № 42-3195-998, ЗАО «ВАМ», Москва) 0,05%-м раствором. В регенераторную фазу гнойного раневого процесса применяли 0,05%-ую водорастворимую мазь данного иммунопрепарата.

Таблица 2

**Распределение пациентов с одонтогенными флегмонами
в зависимости от возраста и гендерных характеристик больных,
распространенности гнойно-воспалительных процессов
челюстно-лицевой области**

Показатель	Группа сравнения	Группа «Ронколейкин»	Группа «Циклоферон»	Группа «Беталейкин»	Группа «Глутоксим»
Средний возраст, годы	41 (27;59)	39 (24;56)	39 (24;64)	27 (22;50)	39 (23;48)
Мужчины	18 чел.(55%)	20 чел.(62%)	17 чел.(56%)	11 чел.(62%)	17 чел.(60%)
женщины	15 чел.(45%)	12 чел.(38%)	14 чел.(44%)	7 чел.(38%)	11 чел.(40%)
Локализованные ГВП	12 чел.(30%)	10 чел.(32%)	9 чел.(29%)	6 чел.(33%)	11 чел.(39%)
Распространенные ГВП	21 чел.(70%)	22 чел.(68%)	22 чел.(71%)	12 чел.(67%)	17 чел.(61%)

Примечание. Статистически значимых различий по критерию χ^2 между исследуемыми группами не выявлено.

Оценку местного применения ронколейкина и циклоферона изучали у больных с одонтогенными, остеогенными и неодонтогенными флегмонами.

Сравнительный анализ эффективности локальной иммунокоррекции ронколейкином, циклофероном, беталейкином и глутоксимом проводили на основании данных пациентов с одонтогенными флегмонами различной распространенности.

В процессе исследования изучали клинические данные пациентов – жалобы, анамнез заболевания и жизни; проводили топическую диагно-

тику ГВЗ ЧЛО; выявляли функциональные нарушения и источник инфицирования. Общеклиническое обследование включало в себя изучение ряда физиологических функций: температура тела; артериальное давление; ЧСС; ЧД; общий анализ крови методом кондуктометрии на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT-2000i» (Sysmex® Corporation, Япония) и мочи; ЭКГ; биохимическое исследование крови – креатинин, натрий, калий, трансаминазы (АсАТ, АлАТ), рентгенологическое исследование челюстных костей, грудной клетки. На основании полученных результатов производился подсчет ряда интегральных гематологических индексов (на 1, 4 и 8-е сутки лечения) – ЛИИ, ЛИ, ИЛСОЭ, ИСЛ, ИСНЛ, ИСНМ (Мустафина Ж.Г., Краморенко Ю.С., Кобцева В.Ю., 1999). При поступлении прогнозировали течение ГВЗ ЧЛО по Т.М. Алевой (Соловьев М.М., Большаков О.П., 2003). Тяжесть общего состояния при поступлении пациентов в стационар и на 4-е, 8-е сутки лечения определялась по критериям синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и шкале АРАСНЕ II (Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю., 2002). При наличии двух признаков ССВО синдром оценивался как «умеренной степени тяжести», при трех – как «средней степени тяжести», четырех – как «тяжелый» (Гайворонская Т.В., 2008).

Для объективной оценки течения гнойного раневого процесса, помимо клинических показателей (сроки исчезновения отека, инфильтрации окружающих рану мягких тканей, краевой инфильтрации гнойной раны, прекращения гнойной экссудации и появления грануляций в ране, очищения ран от некротических масс, продолжительность лечения в стационаре), проводили: микробиологическое изучение раневого отделяемого на 1, 3-4, 5-6 и 8-10-е сутки лечения с идентификацией возбудителя, его чувствительности к антибактериальным препаратам и степени обсемененности раны в колониеобразующих единицах микроорганизмов в 1 мл среды (КОЕ/мл) (Агапов В.С., и др., 2002); цитологическое исследование раны с подсчетом относительного содержания нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и фибробластов раны на 2, 4 и 8-е сутки (Камаев М.Ф., 1970). На 2-е и 8-е сутки лечения изучали функциональные показатели раневых нейтрофилов и макрофагов: фагоцитарную активность и интенсивность на модели поглощения частиц латекса (Долгушин И.И., Бухарин О.В., 2002); лизосомальную активность и индекс суммарной люминесценции лизосом (Фрейдлин И.С., 1986); НСТ-редуцирующую активность и интенсивность по спонтанному и индуцированному тестам (Маянский А.Н., Виксман М.К., 1979); функциональный резерв клеток (Долгушин И.И., Бухарин О.В., 2002). Кроме этого, в раневом

экссудате определяли концентрации IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-8, TNF- α , INF- γ (тест-системы для ИФА производства ООО «Цитокин» (СПб.) (Кетлинский С.А., Калинин Н.М., 1998). Контрольную группу по изучению параметров местного иммунитета гнойной раны представили 27 пациентов с «чистыми» ранами ЧЛЮ (заживших первичным натяжением) (Царев В.Н., Ушаков Р.В., 2004).

На 2 и 10 сутки лечения изучали мукозальный иммунитет полости рта – активность адсорбции микроорганизмов буккальными эпителиоцитами с подсчетом среднего цитоморфологического коэффициента (СЦК) по методике Н.Ф. Данилевского, Т.А. Беленчук (1988, 1990) в модификации Е.С. Васильевой (1995) и саливаторный уровень sIgA, IgM, IgG в нестимулированной смешанной слюне (Теплова С.Н., Алексеев А.Д., 2002) методом ИФА (тест-системы «ИФА-БЕСТ-СТРИП», ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Контрольную группу по оценке мукозального иммунитета представили 35 клинически здоровых некурящих людей, с санированной полостью рта, без патологии пародонта и не имеющих хронических очагов инфекции.

Исследовали состояние нитроксидергической системы периферической крови путем определения оксида азота в сыворотке крови по содержанию нитратов и нитритов в реакции Грисса (Емченко Н.Л. и др., 1994, Коробейникова Э.Н., 2002), системы ПОЛ-АОЗ, выявляя продукты ПОЛ спектрофотометрическим методом, с выделением гептан- и изопропанолрастворимых липопероксидов (рассчитывали в единицах индекса окисления: E232/220 – относительное содержание диеновых конъюгатов, E278/220 – уровень кетодиенов и сопряженных триенов) (Волчегорский И.А., 1989), изучая активность СОД в сыворотке крови (Чевари С., Чаба И., Секей И., 1985), каталазы в сыворотке крови и эритроцитах (Королук М.А. и др., 1988; Коробейникова Э.Н., 2002). Контрольную группу представили 24 клинически здоровых донора.

Оценивали показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы: относительное и абсолютное число субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD56+, CD95+) (Сибиряк С.В. и др., 1997); концентрации IgA, IgM, IgG (Mancini G. et al., 1965) в модификации А.А. Тихомирова (1977); концентрацию ЦИК (Гашкова В. и др., 1978); активность по 50%-му гемолизу и C₁-C₅ компоненты комплемента (Красильников А.П., 1984); функциональную активность нейтрофилов и моноцитов (фагоцитарную, лизосомальную, НСТ-редуцирующую); концентрации IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-8, TNF- α , INF- γ в сыворотке крови. Контрольную группу представили 46 клинически здоровых

лиц. Исследования периферической крови осуществляли на 2-е и 12-14-е сутки лечения.

Проводили фармакоэкономическое моделирование различных методов местного лечения (традиционного местного лечения и локальной иммунокоррекции различными препаратами) при лечении одонтогенных флегмон различной распространенности, путем расчета стоимости лечения (Воробьев П.А., 2008). Расчет осуществлялся по данным, предоставленным планово-экономическим отделом ГМЛПУЗ «ЧОКБ» (прейскурант оказания медицинских услуг). Курсовая стоимость (в рублях) традиционного местного лечения и локальной иммунокоррекции ронколейкином, циклофероном, глутоксимом и беталейкином рассчитывалась на основании информации прайс-листов медицинских и фармацевтических компаний.

Результаты исследований обрабатывались с использованием пакета лицензионных прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Данные, обработанные методами вариационной статистики, представлены как медиана (25;75 процентиля) в соответствии с современными требованиями доказательной медицины (Реброва О.Ю., 2002). Для определения статистической значимости межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Исходную сопоставимость сформированных групп по качественным показателям оценивали с помощью критерия χ^2 . В случае связанных выборок применяли парный критерий Вилкоксона. Отличия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ (Гланц С., 1999; Реброва О.Ю., 2002).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения первой задачи исследования было проанализировано 793 истории болезни пациентов с ГВЗ мягких тканей лица и шеи архива ГМЛПУЗ «ЧОКБ» (отделения челюстно-лицевой хирургии) в возрасте от 18 до 74 лет, находившихся на лечении в период с 1999 по 2006 год. Изучались: частота встречаемости, источник инфицирования, локализация и распространенность ГВП ЧЛО; возрастные и гендерные характеристики, социальный статус пациентов с ГВЗ лица и шеи; группы «причинных» зубов (при одонтогенных ГВЗ); продолжительность болезни и длительность стационарного лечения больных с флегмонами ЧЛО. В результате было выявлено следующее:

1) На протяжении семи последних лет в ГМЛПУЗ «ЧОКБ» (отделение челюстно-лицевой хирургии) пациенты с абсцессами и флегмонами ЧЛО составляли 21%–27% от числа больных, находящихся на лечении, и 45%–53% от количества госпитализированных по экстренным показаниям.

2) Большинство гнойных процессов мягких тканей лица имели одонтогенный источник инфекции (67,9%), и далее по убыванию диагностировались абсцессы и флегмоны интраоссального (14%), лимфогенного (8,7%), дерматогенного (4%), контактного (3,2%) и прочих источников инфекции (тонзиллярно-глоточные, риногенные, саливаторные и другие).

3) 90% флегмон локализовались в глубоких пространствах лица и шеи, из них 56% – это гнойные процессы нескольких клетчаточных областей. В структуре одонтогенного гнойного воспаления 69% – разлитые флегмоны, а среди других источников инфекции – большинство локализованных процессов.

4) Локализованные одонтогенные процессы в большинстве случаев диагностировались в крыловидно-челюстной области (48,4%), при гнойной инфекции других источников инфекции чаще всего была «заинтересована» поднижнечелюстная область (36,8% – 39,5%). Разлитое гнойное воспаление одонтогенного характера (30,5%) и неодонтогенных источников (25%) больше распространялось в пространствах дна полости рта. При остеогенных разлитых флегмонах в 31,1% случаев одновременно инфицировались поднижнечелюстное, подмассетериальное и крыловидно-челюстное пространства.

5) 88% пациентов находились в группах молодого, зрелого и среднего возрастов (18–59 лет), 12% больных относились к пожилому контингенту (55–74 года) (ВОЗ, 1995). При этом 38,8% случаев осложненной гнойной инфекции приходилось на возраст 18-29 лет, что подчеркивает социально-экономическую важность проблемы гнойной инфекции в стоматологии.

6) Контингент больных с одонтогенными флегмонами равномерно представлен мужчинами (54%) и женщинами (46%), в то время как среди больных с остеогенными флегмонами, аденофлегмонами и осложненными флегмонами инфекционными поражениями кожи, инфицированными ранами лица и шеи преобладает мужская часть населения. В целом больные с флегмонами на 30% больше представлены мужчинами.

7) 4,3% больных с ГВЗ ЧЛЮ – учащиеся, 17,6% – пенсионеры, 47,9% – лица, занятые в общественном производстве, и 30,2% – неработающие граждане.

8) Одонтогенным источником гнойных процессов мягких тканей чаще (74%) являются моляры нижней челюсти, причем 37% приходится на 3.8-й и 4.8-й зубы.

9) Позднее поступление больных в стационар, связанное с несвоевременным обращением за медицинской помощью, самолечением. Наиболее длительный срок заболевания отмечен у пациентов с остеогенным источником инфекции – 7,5 (3;9) дней, у больных с одонтогенными флегмонами – 5 (3;9) суток, у пациентов с неодонтогенными ГВЗ – 4 (2,5;7) дня. Помимо это-

го было выявлено, что 98% больных с одонтогенным воспалением обращались за медицинской помощью уже на стадии флегмонозного воспаления мягких тканей, у 88,5% «причинный» зуб ранее лечен не был.

10) 55% больных поступали на лечение в стационар с сомнительным и неблагоприятным прогнозом и 45% – с благоприятным прогнозом течения ГВП (Соловьев М.М., Большаков О.П., 2003). Среди больных с одонтогенными флегмонами преобладали пациенты с неблагоприятным прогнозом течения (42%), в то время как до 51% госпитализированных больных с гнойным воспалением иных источников инфекции имели благоприятный прогноз течения заболевания.

11) Длительное стационарное лечение: пациенты с одонтогенными флегмонами лечатся 16 (15; 22) суток, с осложненными окологлоточными флегмонами переломами нижней челюсти – 22 (19; 26) дня; с флегмонами неодонтогенных источников инфекции – 14 (11; 18) койко-дней.

Полученные данные не противоречат результатам эпидемиологических исследований последних лет (Гайворонская Т.В., 2008; Казакова Ю.М., Походенько-Чудакова И.О., 2005; Левенец А.А., Чучунов А.А., 2006; Супиев Т.К., 2001; Тер-Асатуров Г.П., 2005; Шаргородский А.Г., 2002; Яременко А.И., 2007) и подчеркивают актуальность проблемы гнойной инфекции в стоматологии.

В соответствии с поставленными задачами проводилось изучение особенностей течения гнойных процессов, различающихся по источнику инфекции и возрасту пациентов. У всех больных с флегмонами были выявлены микробиологические, цитологические и иммунологические признаки длительного сохранения воспаления, оказывающие влияние на клинические показатели течения гнойного раневого процесса и нормализацию общего состояния пациентов. Однако выраженность обнаруженных сдвигов зависела от источника ГВП и возраста.

В основе подобного явления, вероятно, лежали нарушения функции главных эффекторов воспалительной реакции – раневых фагоцитов (Маянский А.Н., 1999). При изучении их функциональной активности сравнивали показатели больных с гнойными ранами с данными пациентов, у которых раны заживали первичным натяжением. Анализ полученных результатов проводили, учитывая исходно различный эффекторный потенциал («праймирование») фагоцитов «чистых» и гнойных ран (Маянский А.Н., 1999). В результате было выявлено, что функциональные показатели раневых нейтрофилов и макрофагов больных с гнойной инфекцией «продемонстрировали» данные либо сниженные, либо равные с показателями контроля, и этот факт расценивался как угнетение

функциональной активности раневых фагоцитов. Наиболее выраженные сдвиги в изучаемых показателях были выявлены у больных с гнойными процессами одонтогенного источника инфекции: обнаружено исходное ослабление фагоцитарной и бактерицидной активности фагоцитов раны (по результатам спонтанного и индуцированного НСТ-тестов), функционального резерва поли- и мононуклеаров раны; снижение числа жизнеспособных клеток; высокие значения функциональных характеристик лизосомального аппарата главных раневых эффекторов. К концу первой недели лечения показатели сохранялись на прежних позициях (таблица 3). Кроме того, у пациентов зарегистрировано падение индуцированного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (1,3 (1,92; 1,9) у.е. – 2-е сутки; 1,22 (0,86; 1,7) у.е. – 8-е сутки ($p=0,001$ с контролем), 1,75 (1,32; 2,05) у.е. – контроль), что приводило к дальнейшему ослаблению продукции эффекторов кислородзависимой биоцидности и создавало условия для персистенции инфекционных агентов в ране.

Сниженные функциональные показатели раневых фагоцитов могли способствовать сохранению в местном очаге патогенной микрофлоры, что было определено в результате микробиологического исследования раневого отделяемого: у 19% пациентов на 8-10-е сутки высевались патогенные и условно-патогенные микроорганизмы (*S. epidermidis* и *P. aeruginosa*). Результаты исходного микробиологического обследования больных с одонтогенными флегмонами показали, что у 49% пациентов из очага инфекции высевались *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*, представленные либо в монокультуре, либо в ассоциациях (5% случаев). На 5-6-е сутки лечения определилось сохранение лидирующих позиций коагулазонегативных стафилококков (15%) и у 9% больных отмечено присоединение Грам (-) микрофлоры (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*), в том числе в ассоциациях с другими возбудителями (3% пациентов).

Длительная контаминация раны приводила к сохранению воспалительных явлений и отсутствию регенерации в ране, выявленных при клиническом исследовании течения гнойного раневого процесса. В среднем на двое суток позже, чем у пациентов с флегмонами неодонтогенных источников инфекции ($p \leq 0,03$, критерий Вилкоксона), регистрировались исчезновение признаков воспаления и наступление пролиферативных процессов в ране, которые определялись только к 6-7-м суткам лечения. На 8-е сутки лечения в ране не выявлено цитологических признаков миграции в очаг воспаления лимфоцитов и мононуклеаров/макрофагов, сохранилось на исходных позициях число нейтрофилов с различной степенью деструкции: нейтрофилы – 84 (71; 91)%; макрофаги – 8 (3; 16)%; лимфоциты – 6 (3; 9)%; фибробласты – 6 (1; 6)%.

Таблица 3

Иммунологические показатели раневого отделяемого у больных с флегмонами нескольких клетчаточных пространств челюстно-лицевой области различных источников инфекции и пациентов с «чистыми» ранами

Показатели местного иммунитета	Сроки исследования	Пациенты с «чистыми» ранами (n=27)	Пациенты с одонтогенными флегмонами (n=90)	Пациенты с остеогенными флегмонами (n=12)	Пациенты с неодонтогенными флегмонами ЧЛО (n=16)
Количество живых клеток, 10 ⁹ /л	2-е сутки	23,12 (15,4; 28,6)	18,88 (11,48; 22,15)	21,2 (19,37; 29,05)	15,56 (12,6; 23,9)
	8-е сутки		12,67 (11,6; 16,85) ** ##	26,4 (22,1; 51)	16,4 (15,9; 22,7)
Количество живых клеток, %	2-е сутки	70 (64; 79)	77,5 (68; 87)	90,5(80, 97) *** ^^^ &&&	72 (62; 84)
	8-е сутки		65 (61; 68)	72,5 (64; 84,7)	69 (64; 72)
ИСЛЛН, у.е.	2-е сутки	172 (140; 220)	312(133,5; 490) **	224 (220; 485)	348 (142;531) **
	8-е сутки		230 (160; 560) **	186 (97; 244)	215 (167; 315) **
ИФН, у.е.	2-е сутки	1,36 (1,23; 1,97)	1,85 (1,22; 2,5)	1,45 (0,82; 1,78)	1,9 (1,6; 3)
	8-е сутки		1,97(1,4; 3,2)	2,1 (1,9; 2,4) **	2,7 (1,8;4) ** ^^
ФРН, у.е.	2-е сутки	1,45 (1,3; 1,61)	1,26 (1; 1,8) **	1,23 (1; 1,33) **	1,28 (1; 1,28) **
	8-е сутки		1,2 (0,9; 1,7) **	1,25 (1,1; 1,3) **	1,2 (1,1; 1,2) **
ЛАМ, %	2-е сутки	52,5 (48,5; 62,5)	80 (65; 80) ***	80 (72; 80) **	77 (56,2; 85) **
	8-е сутки		50 (40; 70) **	62,5 (48,5;88,7) **	59 (54; 68)
ИСЛЛМ, у.е.	2-е сутки	87 (69,5; 62,5)	140 (80; 200) **	140 (112; 200) **	162,5 (136,2; 183) ***
	8-е сутки		128 (76; 255) **	136 (57;202)	128 (123; 166) ***
ИФМ, у.е.	2-е сутки	1,3 (1,14; 1,9)	1,6 (0,9; 2,7)	1,9 (1,4; 2,4)	2,3 (1,6; 2,9)
	8-е сутки		1,7 (1,25; 3,7)	1,5 (1,25; 2,16)	2,65 (1,8; 4,5) *
ФРМ, у.е.	2-е сутки	1,6 (1,3; 1,74)	1,44 (1,09; 1,66)	1,4 (1,25; 2,3)	1,35 (0,97; 1,5)
	8-е сутки		1,27 (1,1; 1,5) **	1,36 (0,9; 1,4) **	1,3 (1,1; 1,4)

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$): * – статистическая значимость различий между пациентами с «чистыми» ранами и больными с ГВЗ ЧЛО; ^ – статистическая значимость различий с показателями пациентов с одонтогенными флегмонами (сроки и распространенность ГВП соответствуют); # – статистическая значимость различий с показателями пациентов с остеогенными флегмонами (сроки и распространенность ГВП соответствуют); & – статистическая значимость различий с показателями пациентов с неодонтогенными флегмонами ЧЛО (сроки и распространенность ГВП соответствуют); * – статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения (группы соответствуют).

Изучение общего состояния больных дало следующие результаты: при поступлении в стационар у 43% пациентов с одонтогенными флегмонами степень тяжести общего состояния по признакам ССВО оценивали как «тяжелая» и «средняя», оценка общего состояния по 12 физиологическим характеристикам (шкала АРАСНЕ II) составляла от 9 до 12 баллов. На 2-е сутки лечения число пациентов с «тяжелой» и «средней» степенями тяжести общего состояния снижалось до 33%, и уже к 4–6-м суткам составляло 11%. Параллельно в группе обследуемых больных статистически значимо снижалось количество баллов по индексу АРАСНЕ II, что означало восстановление физиологических показателей. На 8–9-й день лечения только у 2% больных общее состояние было «тяжелой» и «средней» степени тяжести, к этим срокам показатель балльной системы АРАСНЕ II не отличался от данных здоровых лиц. К концу первой недели лечения у пациентов с одонтогенными флегмонами отсутствовала нормализация части гематологических индексов – ЛИИ: пациенты – 1,5 (0,7; 2,6) у.е., $p=0,007$ с донорами; доноры – 0,87 (0,5; 0,9) у.е., ИСЛ: пациенты – 2,85 (1,66; 4,2) у.е., $p=0,004$ с донорами; доноры – 1,71 (1,4; 2,7) у.е., ИЛСОЭ: 5,26 (4,6; 9) у.е., $p<0,001$ с донорами; доноры – 1,77 (0,9; 2,6) у.е., отражающих течение инфекционного процесса и свидетельствующих о сохранении инфекционной интоксикации (Мустафина Ж.Г. и др., 1999).

Затяжное течение острого гнойного процесса было выявлено у пациентов с переломом нижней челюсти, осложненным нагноением костной раны и разлитой остеогенной флегмоной. У данного контингента больных исходно регистрировалось угнетение фагоцитарной и бактерицидной функции раневых нейтрофилов и макрофагов на фоне высокой лизосомальной активности. К 8 суткам лечения сниженные показатели сохранялись на прежнем уровне, отмечено падение числа жизнеспособных клеток в ране, функционального резерва клеток (таблица 3), что свидетельствует о снижении их способности отвечать на дополнительную стимуляцию усилением процессов дыхания, а следовательно, образовывать бактерицидные факторы (Маянский А.Н., 1989).

Микробиологическое исследование раневого отделяемого выявило сохранение патогенной микрофлоры в местном очаге воспаления на 8–10-е сутки лечения у 28% пациентов. В исходных данных бактериологического обследования обнаружено присутствие в поврежденных тканях патогенной и условно-патогенной флоры – *E. faecium* (14%), *S. aureus* (15%), *S. epidermidis* (18%), *S. saprophyticus* (11%), *Streptococcus spp.* (8%). Как и у больных с одонтогенным воспалением, в процессе лечения наблюдались изменения в микробном «пейзаже» ран: доминировали коагулазонегативные стафило-

кокки (*S. epidermidis* – до 21%) и вторично присоединившиеся Грам (-) бактерии (*P. aeruginosa*, *E. coli*).

Исследование общего состояния выявило, что 52% пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями перелома нижней челюсти поступали на стационарное лечение с «умеренной» степенью тяжести общего состояния по критериям ССВО. На 8-е сутки лечения отмечалась нормализация функциональных параметров балльной системы АРАСНЕ II, у 95,5% пациентов не регистрировались признаки ССВО. Местные клинические и цитологические признаки заживления гнойной раны были схожи с таковыми у больных с одонтогенными флегмонами. Описанные выше изменения на местном уровне создавали условия для трансформации гнойного процесса в кости в травматический остеомиелит, зарегистрированный у 31% больных с разлитым остеогенным воспалением мягких тканей ЧЛО.

Позитивные клинические сдвиги в показателях течения гнойного раневого процесса были отмечены у пациентов с неодонтогенными источниками инфекции. Тем не менее, у больных с флегмонами нескольких пространств определялись сниженные показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов раны и функциональный резерв нейтрофильных гранулоцитов, что свидетельствует о работе фагоцитов на пределе своих возможностей (таблица 3). У 18% больных на 8–10-е сутки лечения регистрировалось загрязнение раны микроорганизмами. Изучение исходного микробного состава гнойных ран у данных пациентов показало, что ведущее место среди возбудителей занимает *S. aureus* (40%). Однако в процессе лечения наблюдалось вторичное инфицирование ран *S. epidermidis* (до 12%). Сохранение микрофлоры в местном очаге приводило к замедлению смены фаз гнойного раневого процесса. Клинические показатели стабилизации общего состояния по балльной шкале АРАСНЕ II демонстрировали его восстановление на 8 сутки лечения.

Изучение особенностей мукозального иммунитета у больных с ГВЗ в зависимости от их возраста и источника инфекции гнойного процесса выявило разноплановый характер реагирования системы иммунитета слизистых оболочек. У пациентов с одонтогенными флегмонами на протяжении всего периода наблюдения определялся низким СЦК, при инфекционно-воспалительном осложнении переломов нижней челюсти он снижался к 10-м суткам лечения (рис. 1). На протяжении всего периода наблюдения у больных с одонтогенными и остеогенными флегмонами определялся повышенный саливаторный уровень секреторного IgA, IgM и IgG (рис. 2). У пациентов с неодонтогенными флегмонами исходное снижение адгезивных свойств

буккальных эпителиоцитов и повышение концентраций иммуноглобулинов ротовой жидкости динамически восстанавливалось (рис.1, 2).

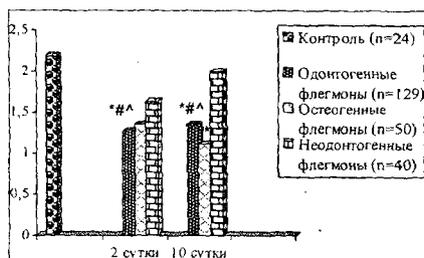


Рис. 1. Динамика среднего цитоморфологического коэффициента (у.е.) у пациентов с флегмонами различных источников инфекции и здоровых лиц

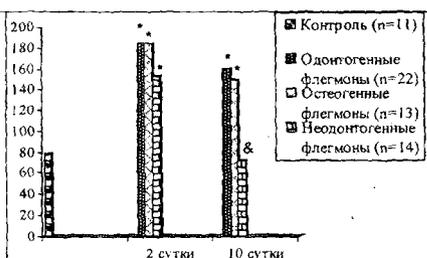


Рис. 2. Динамика уровня секреторного IgA (мг/л) смешанной слюны у пациентов с флегмонами различных источников инфекции и здоровых лиц

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона: * – с контролем ($p < 0,02$); & – с группой пациентов с одонтогенными флегмонами ($p < 0,02$); # – с группой пациентов с остеогенными флегмонами ($p < 0,02$); ^ – с группой пациентов с неодонтогенными флегмонами ($p < 0,02$).

Значительные сдвиги в клинических показателях, параметрах местного иммунитета раны, полости рта и цитологической картине гнойного раневого процесса были выявлены у пациентов с флегмонами пожилого возраста со статистически значимыми различиями с данными пациентов молодой, средней и зрелой возрастных групп (18–59 лет) и контролем. У этих больных отмечено угнетение исходной и динамической лизосомальной активности, активности и интенсивности кислородзависимого киллинга нейтрофилов раны, интенсивности фагоцитоза макрофагов и функционального резерва фагоцитов, адсорбционной активности клеток буккального эпителия. Слабая функциональная активность главных эффекторов местного очага воспаления экстраполировалась в максимально длительные сроки заживления гнойной раны и стабилизации общего состояния у пожилых пациентов.

Далее проводилась оценка биохимических параметров, показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, уровня цитокинов в периферической крови больных с ГВЗ ЧЛЮ.

У больных с одонтогенными флегмонами был выявлен высокий исходный уровень нитрита – 7,92 (6,7; 9,9) мкмоль/мл, $p=0,018$ с контролем, к концу второй недели лечения отмечено повышение уровня общего оксида азота – 38,29 (33,2; 44,4) мкмоль/мл, $p=0,009$ с контролем и его конечных метаболитов – нитрит – 9,6 (5,1; 11,7) мкмоль/мл, $p=0,014$ с контролем; нитрат – 28,5 (25,5; 35,2) мкмоль/мл,

$p=0,015$ с контролем. Отмечено повышенное содержание первичных и вторичных изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ (с.и.о.): E232/220 - 0,6 (0,54; 0,81), $p=0,012$ с контролем; E 278/220 - 0,35 (0,28; 0,39), $p=0,027$ с контролем – на фоне низкой активности сывороточной каталазы – 13,24 (10,2; 13,5) мкат/л, $p=0,004$ с контролем, и в динамике лечения высокая концентрация диеновых конъюгатов ацилгидроперекисей сохранялась – 0,58 (0,53; 0,72), $p<0,001$ с контролем: В иммунологических показателях (таблица 4) у пациентов с одонтогенным воспалением на протяжении двух недель лечения определялись: лейкоцитоз, лимфопения, нейтрофилез, моноцитоз, низкий уровень относительного и абсолютного числа CD3+, CD4+-лимфоцитов и абсолютного содержания CD16+, CD56+ и В-лимфоцитов (CD20+), повышение относительного числа CD95+-лимфоцитов, концентрации IgA, IgM, ЦИК, дискомплементемия. Обнаружено снижение фагоцитарной активности, фагоцитарного числа нейтрофилов на фоне повышенных показателей кислородзависимого киллинга и лизосомальной активности этих клеток, исходно низкая фагоцитарная активность моноцитов крови и снижение в динамике лечения показателей, характеризующих функцию их лизосомального аппарата. В сыворотке больных выявлена низкая концентрация IL-1 β и повышенный уровень TNF- α , к 14-м суткам лечения отмечено еще большее снижение концентрации IL-1 β при повышении уровней IL-2 и TNF- α . То есть биохимические и иммунологические показатели периферической крови у пациентов с одонтогенным воспалением демонстрировали сдвиги, затрагивающие все изучаемые параметры и сохраняющиеся на протяжении всего периода комплексного лечения. Выявленные изменения свидетельствуют о системной острой воспалительной реакции, развивающейся на фоне хронического инфекционного процесса (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990; Лебедев В.В., 2004; Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., 2006; Порфириадис М.П. и др., 2007).

Сходные нарушения в биохимических и иммунологических показателях крови наблюдались у больных с переломами нижней челюсти, осложненными остеогенной флегмоной. К концу второй недели лечения у них был выявлен высокий уровень общего оксида азота: 44,03 (37,3; 45,4) мкмоль/мл, $p=0,002$ с контролем, вторичных изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ: 0,34 (0,25; 0,58) е.и.о., $p=0,027$ с контролем. Исходно в крови регистрировались лейкоцитоз, нейтрофилез, моноцитоз, сниженные показатели Т-клеточного звена иммунной системы, В-лимфоцитов, уровня Ig A, ЦИК, всех изучаемых компонентов системы комплемента, фагоцитарной, бактерицидной и лизосомальной активности нейтрофилов на фоне низких функциональных характеристик моноцитов. В сыворотке крови были определены высокие концентрации IL-1 α и INF- γ , уровни IL-2, IL-1 β , IL-8 и INF- γ превышали показатели больных с одонтогенным воспалением (таблица 4).

Таблица

Иммунологические показатели периферической крови у больных с флегмонами челюстно-лицевой области и доноров

Показатели	Клинически здоровые доноры	Пациенты с одонтогенными флегмонами (n=119)	Пациенты с остеогенными флегмонами (n=50)	Пациенты с неодонтогенными флегмонами (n=33)
Содержание CD3+ лимфоцитов, 10 ⁹ /л	0,56 (0,44; 0,66)	0,3 (0,17; 0,5)*** 0,31 (0,2; 0,4)***	0,32 (0,17; 0,55)*** 0,32 (0,22; 0,4)***	0,4 (0,165; 0,5)*** 0,4 (0,29; 0,47)***
Содержание CD4+ лимфоцитов, 10 ⁹ /л	0,41 (0,32; 0,48)	0,22 (0,14; 0,33)*** 0,23 (0,15; 0,33)***	0,18 (0,14; 0,3)*** 0,22 (0,19; 0,37)***	0,2 (0,12; 0,4) 0,3 (0,2; 0,33)***
Содержание CD8+ лимфоцитов, 10 ⁹ /л	0,28 (0,22; 0,41)	0,22 (0,11; 0,33) 0,2 (0,14; 0,29)***	0,22 (0,1; 0,34) 0,2 (0,125; 0,3)**	0,28 (0,2; 0,3) 0,26 (0,19; 0,3)
Содержание CD16+ лимфоцитов, 10 ⁹ /л	0,22 (0,1; 0,32)	0,15 (0,08; 0,25)** 0,19 (0,10; 0,24)**	0,11 (0,05; 0,2)*** 0,18 (0,1; 0,25)	0,2 (0,08; 0,24) 0,2 (0,18; 0,28)
Содержание CD56+ лимфоцитов, 10 ⁹ /л	0,21 (0,16; 0,3)	0,13 (0,1; 0,29)** 0,12 (0,08; 0,24)***	0,18 (0,09; 0,28)** 0,12 (0,09; 0,17)***	0,2 (0,15; 0,3) 0,2 (0,11; 0,33)***
Содержание CD95+ лимфоцитов, 10 ⁹ /л	0,13 (0,09; 0,2)	0,16 (0,11; 0,3) 0,19 (0,14; 0,26)**	0,17 (0,12; 0,23) 0,17 (0,12; 0,23)	0,2 (0,1; 0,3) 0,19 (0,1; 0,35)
Содержание CD20+ лимфоцитов, 10 ⁹ /л	0,21 (0,14; 0,32)	0,19 (0,12; 0,3)** 0,15 (0,1; 0,22)**	0,13 (0,05; 0,26)***&& 0,1 (0,07; 0,22)***	0,2 (0,16; 0,3) 0,2 (0,1; 0,3)
Ig A, г/л	1,75 (1,5; 2)	2,15 (1,7; 2,6)*** 2,075 (1,7; 2,4)***	2,52 (2,1; 3,1)*** 2,2 (2,1; 2,8)***	2,16 (1,64; 2,4)** 2,27 (1,75; 2,61)***
ЦИК, у.е.	50,5 (34,7; 73,2)	125 (93; 155,5)*** 95 (72; 142,5)***	115 (94,2; 159,7)*** 87 (60; 137)***	123 (93,25; 135)*** 103,5 (87; 130)***
Нейтрофилы, %	59,5 (48,7; 63,7)	69,5 (64; 78)*** 67 (59,75; 73,5)***	72 (67; 79)*** 67,5 (58; 72,75)**	71 (65; 78)*** 65 (59,5; 69)**
ФАН, %	49 (42,7; 55,2)	37 (30; 48)*** 42 (34; 52)**	39 (30,25; 46)*** 32 (34; 46)**	37 (30; 42)*** 44 (37,5; 52)
НСТ-сп. тест нейтрофилов, %	13 (8; 20)	24 (16; 41,25)*** 30 (14; 43,5)***	28,5 (16,25; 48)*** 32 (14; 46)***	28 (16; 48)*** 28 (10; 42)
НСТ-сп. тест нейтрофилов, у.е.	0,17 (0,08; 0,26)	0,39 (0,26; 0,73)*** 0,43 (0,16; 0,65)***	0,34 (0,20; 0,79)** 0,45 (0,16; 0,71)***	0,42 (0,27; 0,79)*** 0,38 (0,12; 0,62)
НСТ-инд. тест нейтрофилов, у.е.	0,43 (0,22; 0,65)	0,62 (0,37; 0,89)** 0,67 (0,42; 1,02)**	0,68 (0,45; 0,89)** 0,46 (0,38; 0,85)	0,73 (0,46; 0,9)** 0,72 (0,33; 0,89)
ИСЛЛН, у.е.	139 (73,5; 183,5)	247 (189; 307,2)*** 232 (170; 285)	290 (233,7; 372)*** 232 (116; 285)**	234 (177; 304)*** 245 (147; 288)***
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,49 (0,24; 0,66)	0,74 (0,4; 1,24)*** 0,58 (0,4; 0,85)*	0,9 (0,6; 1,36)***& 0,6 (0,41; 0,85)	0,86 (0,53; 1,2)** 0,73 (0,48; 1,00)**
ИФМ, у.е.	1,17 (0,6; 1,37)	0,68 (0,40; 0,74)*** 1,0 (0,87; 1,85)	0,71 (0,52; 0,76)*** 1,04 (0,91; 1,64)	0,69 (0,53; 0,71)*** 1,36 (0,64; 1,72)
ИСЛЛМ, у.е.	115 (90,5; 146,25)	95 (76,25; 109) 79 (34; 84)***	83 (37,92,5)*** 60 (34; 84)***	93 (78; 109) 93,5 (84; 105)
IL-1α, пкг/мл	89,76 (64,2; 97,9)	37,8 (34,4; 142,6) 35,2 (32,29; 74,67)	154,6 (149,8; 629)*** 79,36 (45,7; 104,6)	326,8 (64,6; 390,9)*** 187,9 (80,2; 118,3)***
IL-1β, пкг/мл	74,2 (50,4; 103,17)	13,3 (10,3; 20,3)*** 9,77 (8,6; 15,8)***	40,2 (25,9; 71,9)*** 6,92 (4,48; 28,4)***	62,12 (12,7; 78,9) 54,9 (27,55; 69,99)
IL-2, пкг/мл	2,7 (2,2; 4,6)	8,58 (2,68; 36,2) 19,9 (11,5; 23,3)***	3,58 (3,33; 8,15)*** 38,8 (30,4; 46,96)***	3,55 (3,24; 4,21)*** 32,18 (26,1; 48,18)
TNF-α, пкг/мл	1,50 (1,17; 1,9)	2,82 (2,1; 3,7)*** 2,98 (1,86; 4,2)**	1,16 (1,15; 1,21)*** 1,21 (1,16; 1,62)**	1,45 (1,1; 1,65)*** 1,11 (1,06; 1,22)***

Примечание. В числителе – 2-е сутки исследования; в знаменателе – 14-е сутки. Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$): * – статистическая значимость различий между донорами и больными с ГВЗ ЧЛО; ^ – статистическая значимость различий с показателями пациентов с одонтогенными флегмонами (сроки соответствуют); # – статистическая значимость различий с показателями пациентов с остеогенными флегмонами (сроки соответствуют); & – статистическая значимость различий с показателями пациентов с неодонтогенными флегмонами ЧЛО (сроки соответствуют); * – статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения (группы соответствуют).

К 14-м суткам лечения отмечены рост активности поглотительной функции нейтрофилов, восстановление бактерицидной функции этих клеток и функциональных параметров моноцитов на фоне падения функционального резерва нейтрофильных лейкоцитов крови и лизосомальной активности мононуклеаров. Сдвиги в биохимических и иммунологических показателях периферической крови у пациентов с остеогенными флегмонами свидетельствуют о системной воспалительной реакции организма, сохраняющейся к концу второй недели лечения. Дестабилизация изучаемых параметров происходила также вследствие протекающей травматической болезни (Вологжанин Д.А. и др., 2004; Труханова И.Г., 2004; Ушакова Т.А. и др., 2007).

У пациентов с неodontогенными флегмонами были выявлены сдвиги в иммунологических показателях периферической крови, характерные для острой фазы воспалительного процесса (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990; Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., 2006): лейкоцитоз, снижение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, CD3+, CD4+-лимфоцитов, рост уровня IgA, ЦИК и C₁–C₅ белков комплемента, нейтрофилез со сниженной фагоцитарной, лизосомальной и повышенной НСТ-редуцирующей активностью, моноцитоз с низкими показателями фагоцитоза, значительное превышение показателей доноров в уровнях IL-1α и IL-2 сыворотки. К концу второй недели наблюдалось восстановление большинства нарушенных иммунологических параметров периферической крови, но сохранялись лимфоцитоз, нейтрофилез, моноцитоз, повышенный уровень IgA, ЦИК, C₁–C₅ белков системы комплемента, лизосомальной активности нейтрофилов крови (таблица 4).

У пожилых больных (55–74 года) с флегмонами ЧЛО в сравнении с данными пациентов молодой, средней и зрелой возрастных групп был выявлен гипореактивный характер ответа иммунной системы на распространенный гнойный процесс мягких тканей. В динамике лечения признаки слабого реагирования сохранялись. К 14-м суткам лечения выявлены лимфопения, низкое число CD56+-лимфоцитов, высокие абсолютные значения CD95+-клеток, снижение содержания нейтрофилов с выраженным угнетением фагоцитарной функции и функционального резерва этих клеток, низкая фагоцитарная активность моноцитов. Определено снижение уровня общего оксида азота и его конечных метаболитов в периферической крови. Выявлен диссонанс в показателях прооксидантной и антиоксидантной систем: увеличение вторичных изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ, низкая активность СОД крови.

Таким образом, у больных с ГВП мягких тканей ЧЛО был выявлен диссонанс в функциональной активности фагоцитов раны, который сохранялся к концу недельного срока комплексного лечения. Вследствие этого

слабо изменялся клеточный состав гнойной раны и сохранялись клинические признаки, свидетельствующие об остроте воспаления и наличии неполноценной регенерации поврежденных тканей. К концу второй недели лечения не наблюдалось восстановления биохимических и иммунологических показателей периферической крови, усугублялись исходные нарушения, в большей степени выраженные у больных с одонтогенным и интраоссальным источниками инфекции. Можно заключить, что у больных с одонтогенными, остеогенными и распространенными неодонтогенными флегмонами, а также у пациентов пожилой возрастной группы по результатам проведенного исследования выявлены показания к местной иммуностропной терапии, направленной на повышение функциональной активности клеток местного очага воспаления.

Проводилось исследование эффективности локальной иммунокоррекции иммуностропными препаратами ронколейкин, циклоферон, беталейкин и глутоксим. Оценку местного применения ронколейкина и циклоферона изучали у больных с одонтогенными, остеогенными и неодонтогенными флегмонами. Сравнительный анализ эффективности локальной иммунокоррекции ронколейкином, циклофероном, беталейкином и глутоксимом осуществляли на основании данных пациентов с одонтогенными флегмонами различной распространенности с учетом превалирования данной нозологии в структуре ГВЗ мягких тканей ЧЛО.

В ходе исследования разработаны схемы местного применения ронколейкина и циклоферона в процессе комплексного лечения пациентов с флегмонами ЧЛО различных источников инфекции. Применяемые иммунопрепараты продемонстрировали различный клинический эффект у больных с флегмонами одонтогенного и неодонтогенных источников инфекции. Локальная иммунокоррекция ронколейкином гнойных ран способствовала положительной клинической динамике в лечении больных с одонтогенными, остеогенными флегмонами и гнойными процессами неодонтогенных источников инфекции. Местная иммунотерапия циклофероном позитивно отразилась в клинических показателях пациентов с одонтогенными флегмонами с локализацией в одной области лица и у больных с флегмонами контактного, дерматогенного и лимфогенного источников инфекции. В вышеперечисленных группах больных, получавших локальную иммунотерапию, в среднем на двое суток раньше, чем в группе сравнения, регистрировалось купирование воспалительных явлений в зоне поврежденной ткани, на 4–5-е сутки лечения наблюдались пролиферативные процессы, приводящие к заживлению раны (рис. 3).

У пациентов, пролеченных ронколейкином и циклофероном, в более ранние сроки отмечалось восстановление физиологических параметров индекса АРАСНЕ II и гематологических индексов, отражающих проявление инфекционной интоксикации. Следует отметить, что в группах пациентов с остеогенными флегмонами, получавших лечение иммунопрепаратами, не было случаев заживления раны с формированием свищевого хода от зоны перелома, в то время как у 20% больных группы сравнения наблюдалась трансформация нагноения кости в травматический остеомиелит.

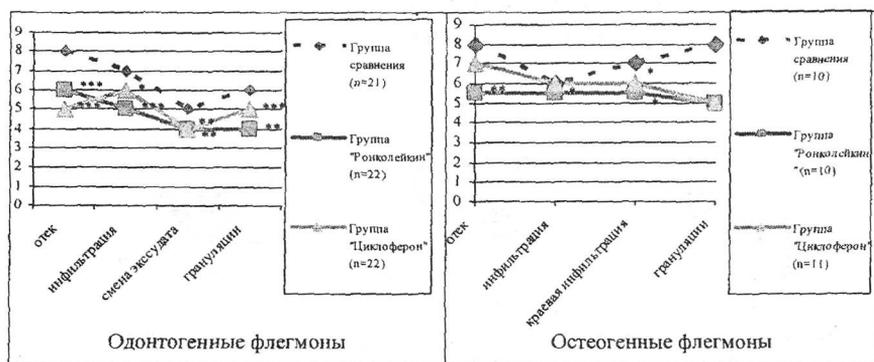


Рис. 3. Клинические показатели (сутки) течения гнойного раневого процесса у пациентов с одонтогенными и остеогенными флегмонами на фоне различного местного лечения

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона: * – статистическая значимость различий с группой сравнения ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

Определено положительное действие иммунопрепаратов на клинические показатели течения гнойного раневого процесса у пожилых больных. В среднем на сутки раньше, чем у пациентов старшего возраста группы сравнения, регистрировалось исчезновение отека мягких тканей, на трое суток раньше отмечено появление грануляций.

Проводилось изучение локального действия ронколейкина и циклоферона в местном очаге воспаления на основании динамики микробиологических, цитологических, иммунологических показателей гнойной раны и параметров мукозального иммунитета полости рта при ГВЗ ЧЛЮ в зависимости от источника инфекции и возраста пациентов. При местном введении в гнойные раны пациентам с флегмонами одонтогенного источника инфекции рекомбинантного IL-2 на 8-е сутки лечения общий вид цитограммы приближался к третьей фазе гнойного раневого процесса – формированию рубца. Помимо влияния на количественный состав клеток раны, ронколейкин повышал число

жизнеспособных лейкоцитов раны, усиливал лизосомальную, фагоцитарную функции и функциональный резерв нейтрофилов, поглотительную, бактерицидную функции, а также эффекторный потенциал раневых макрофагов (таблица 5). На 8-е сутки лечения у больных с одонтогенным воспалением в ране отмечено снижение уровней флоготенных цитокинов (пкг/мл) – IL-1 α : 2882,25 (1961; 5155) – 2-е сутки, 1357,5 (1054,5; 2070,75) – 8-е сутки, $p=0,008$; IL-8: 65019,22 (42786; 94450) – 2-е сутки, 9328 (5491,5; 11931) – 8-е сутки, $p=0,01$; TNF- α : 138,5 (131,5; 375,55) – 2-е сутки, 151,75 (141,5; 161,4) – 8-е сутки, $p<0,001$. Результаты микробиологического исследования демонстрировали на 5-6-е сутки лечения деконтаминацию ран у пациентов, пролеченных ронколейкином (рис. 4).



Рис. 4. Динамика показателей общей обсемененности гнойных ран микроорганизмами (КОЕ/мл) у больных с флегмонами челюстно-лицевой области на фоне различного местного лечения

Примечание. Данные представлены в виде логарифма числа микробов. Статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$): * – статистическая значимость различий с группой сравнения; # – статистическая значимость различий с группой «Ронколейкин»; & – статистическая значимость различий с группой «Циклоферон».

Помимо прямого действия, препарат оказывал опосредованное влияние на мукозальный иммунитет полости рта. Восстанавливались исходно нарушенные показатели: угнетенная активность адсорбции микроорганизмов клетками буккального эпителия и исходно высокий саливаторный уровень sIgA, IgM и IgG. Это может быть связано со снижением числа поступающих из раны в полость рта возбудителей и соответственно с падением антигенной нагрузки (Воложин А.И. и др., 2005; Зеленова Е.Г. и др., 1993; Маянский А.Н., Маянская И.В., 2004; Мирсаева Ф.З., Изосимов А.А., 2007).

Сходное действие в местном очаге воспаления продемонстрировал ронколейкин у больных с остеогенными флегмонами. К 8-м суткам лечения у пациентов цитологические показатели раны соответствовали завершающейся стадии регенераторной фазы. В зоне поврежденной ткани под влиянием ронколейкина отмечено повышение числа живых клеток, увеличение лизосомальной

**Иммунологические показатели раневого отделяемого у больных с флегмонами челюстно-лицевой области
на фоне различного местного лечения**

Показатели местного иммунитета	Контроль (n=27)	Источник ГВП ЧЛО	Группа сравнения (n=49)	Группа «Ронколейкин» (n=44)	Группа «Циклоферон» (n=43)
Количество живых клеток, 10 ⁹ /л	23,12 (15,4; 28,6)	ОФ	12,67 (11,4; 15,2)**/ 16,2 (12,4; 26,5)	13,2(10,2;14,8)**/26,4(13,3;35,8)**^^	15,5 (12,5; 21,9)***/ 28,6 (24,3; 37)γ
		ОсФ	21,8 (17,5; 34) / 26,4 (21; 42)	11,3 (8,2; 20,7) / 31,6(28; 39)** **	18,5 (16,2; 21,7)/ 36,9 (32, 43)***
		НФ	12,6 (12,6; 20,7)** / 15,9 (14,8; 22,3)	13,26 (12,9; 16,8)*/33,2 (13; 19,5)**	15,7 (14,9;16,8)*/ 39,3 (38,5; 42)****^
ЛАН, %	84 (60; 88)	ОФ	84 (56,90) / 82 (51; 95)	88 (56,5; 84,2) / 92,5 (80; 100)**	84 (56; 90) / 90 (84,5; 95) **
		ОсФ	87 (72; 90) / 95 (75; 100)*	70 (68; 84,2) / 95 (90;100) *** *	88 (80; 90) / 95 (90; 100)***
		НФ	88 (85; 100) / 88 (80; 92)	80 (57,5; 83) / 91 (60; 94,5) ***	85 (80; 87) / 90 (90; 94)**
ИФН, у.е.	1,36 (1,23; 1,97)	ОФ	1,9 (1,7; 3,3) / 1,8 (1,5; 4,2)**	1,9 (1,4; 3,7) / 3,2 (2,3; 4,6)****	1,85 (1; 1,9) / 2,3 (1,9; 3,2)**
		ОсФ	1,5 (0,9; 1,8) / 2,29 (1,8; 2,4)	1,3 (1,1; 1,8) / 3,1 (2,2; 3,5)* **	1,0 (0,8; 1,7) / 2,15 (1,2; 2,7)* *
		НФ	1,9 (1,5; 2,3) / 2 (1,4; 3)	1,9 (1,4; 2,1) / 2,4 (1,4; 3,2)***	1,5 (0,9; 1,62) / 2,4 (2; 2,7)***
ФРН, у.е.	1,45 (1,3; 1,61)	ОФ	1,2 (1,04; 1,4) * / 1,2 (1,1; 1,3)**	1,2 (1,1; 1,3) / 1,55 (1,4; 1,8)^^	1,2 (1,09; 1,5) * / 1,5 (1,2; 1,6) ^^
		ОсФ	1,28 (1,2; 1,3) / 1,2 (1,1; 1,5) *	1,13 (1; 1,3) / 1,4 (1,3; 1,6)	1,2 (1; 1,25) / 1,25 (1,14; 1,5) *
		НФ	1,2 (1,06; 1,3) * / 1,3 (1,1; 1,5)	1,14 (1,1; 1,3)*/ 1,4 (1,36; 1,5)	1,1 (1,1; 2,1)* / 1,43 (1,3; 1,6)
ЛАМ, %	52,5 (48,5; 62,5)	ОФ	75 (50; 83) * / 50 (40; 77)	80 (50; 80) * / 80 (70; 92,5)*** ^^	80 (60; 80) ** / 72,5 (60; 90)*** ^
		ОсФ	68,5 (56; 80) / 65 (51; 85)	65 (40; 72) / 90 (80; 90)*** ^ **	70 (70; 90) / 89 (80; 90) *** **
		НФ	71 (56; 76)** / 66 (55,5; 74) ***	60 (30; 70) / 82 (72,5; 90) * ^	70 (60; 80)* / 80 (72; 80) *
ИФМ, у.е.	1,3 (1,14; 1,9)	ОФ	1,65 (1; 1,8) / 1,96 (1,2; 2,2)	1,8 (1,5; 3,5) / 3,4 (2,3; 4,1)*** && **	1,6 (0,7; 1,7) / 2,2 (1,4; 4,6) **
		ОсФ	1,5 (1,1; 1,8) / 1,6 (1,2; 1,8)	1,3 (1,05; 2) / 2,9 (2,1; 3,5) *** ^ **	1 (0,7; 1,8) / 1,7 (1,4; 2,3)
		НФ	2,3 (1,15; 2,6) / 1,4 (1,1; 3,7)	1,4 (1,3; 1,9) / 2,1 (1,8; 2,2) * *	1,7 (0,73; 1,9) / 2,7 (1,05; 2,7)*** **
ФРМ, у.е.	1,6 (1,3; 1,74)	ОФ	1,2 (1,09; 1,5)** / 1,2 (0,8; 1,5)*	1,1,6 (1; 1,33)*** / 1,5 (1,33; 1,6)^^	1,36 (1,1; 1,5)** / 1,4 (1,3; 1,6)
		ОсФ	1,2 (1,04; 1,4) / 1,06 (0,9; 1,3)**	1,22 (1,04; 1,8) / 1,45 (1,3; 1,9)^^	1,3 (1,1; 1,6) / 1,33 (1,22; 2)
		НФ	1,2 (1,2; 1,3)*** / 1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1; 1,3)** / 1,6 (1,45; 2) ^	1,35 (1; 1,4)* / 1,4 (1,3; 1,7)

Примечание. В числителе – 2-е сутки исследования / в знаменателе – 8-е сутки. ОФ – одонтогенные флегмоны; ОсФ – остеогенные флегмоны; НФ – одонтогенные флегмоны. Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни (p<0,05; p<0,01; p<0,001): * – статистическая значимость различий между пациентами с «чистыми» ранами и больными с ГВЗ ЧЛО; ^ – статистическая значимость различий с показателями пациентов группы сравнения (сроки и источник инфекции ГВП соответствуют); # – статистическая значимость различий с показателями пациентов группы «Ронколейкин» (сроки и источник инфекции ГВП соответствуют); & – статистическая значимость различий с показателями пациентов группы «Циклоферон» (сроки и источник инфекции ГВП соответствуют); * – статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения (группы соответствуют).

активности, интенсивности захвата частиц латекса, показателей кислородзависимого метаболизма и функционального резерва нейтрофильных лейкоцитов, определен рост индекса и активности лизосомного аппарата, поглотительной функции и биоцидного потенциала раневых макрофагов, связанного со снижением активности спонтанного восстановления НСТ (таблица 5). На 5-6-е сутки лечения под действием рекомбинантного IL-2 не выявлено роста патогенной микрофлоры в ране (рис. 4). В полости рта отмечалась нормализация колонизационной устойчивости слизистой оболочки и концентрация sIgA, IgM и IgG ротовой жидкости.

У больных с гнойными процессами неodontогенных источников инфекции под влиянием ронколейкина на 8-е сутки лечения было выявлено высокое число лимфоцитов – 6,5 (6; 7,5)%, продолжался рост макрофагов – 27,5 (24,7; 31,7)% ($p < 0,001$ с группой сравнения) на фоне слабого увеличения количества фибробластов – 10 (7; 16)%. Подобная клеточная динамика в ране под влиянием рекомбинантного IL-2 регламентирует применение местной цитокинотерапии только в воспалительную фазу гнойного раневого процесса. В местном очаге повысилось число жизнеспособных клеток, возросли лизосомальная активность, фагоцитарная и бактерицидная функции нейтрофильных гранулоцитов, функциональные показатели лизосомального аппарата раневых макрофагов, фагоцитарная активность и функциональный резерв этих клеток (таблица 5). К 5-6-м суткам зарегистрировано отсутствие бактериальной обсемененности в ране (рис.4).

Циклоферон в большей степени «продемонстрировал» свое действие у пациентов с одонтогенными флегмонами одной клетчаточной области. Локальная иммунокоррекция способствовала регенераторным сдвигам в течении раневого процесса. У данного контингента пациентов в местном очаге определялись рост числа живых клеток, повышение лизосомальной активности, активности и интенсивности захвата частиц латекса нейтрофильными лейкоцитами, усиливались показатели бактерицидной функции и функциональный резерв этих клеток, возрастала интенсивность фагоцитоза и показатели НСТ-редуцирующей функции раневых макрофагов (таблица 5). По действию циклоферона в раневом отделяемом происходило падение концентрации TNF- α : 138,5 (131,5; 375,55) пкг/мл – 2-е сутки, 118,5 (108,5; 133) пкг/мл – 8-е сутки, $p < 0,001$. На 8-9-е сутки лечения в ране больных с одонтогенными флегмонами, местно получавших циклоферон, не обнаружено роста макрофлоры (рис.4). Лечение циклофероном способствовало восстановлению активности адсорбционной реакции буккальных эпителиоцитов и уровня IgM, IgG слюны.

У пациентов с флегмонами лимфогенного, дерматогенного и контактного источников инфекции под влиянием циклоферона к концу первой неде-

ли лечения общий вид цитограммы отражал завершение регенераторной фазы гнойного раневого процесса. В раневом отделяемом определялись рост числа живых клеток, повышение лизосомальной активности, показателей фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов, рост активности и интенсивности спонтанного восстановления НСТ этими клетками и функционального резерва. Отмечено увеличение интенсивности захвата частиц латекса раневыми макрофагами, интенсивности спонтанного НСТ-теста и функционального резерва этих клеток (таблица 5). Отсутствие обсемененности в ране было выявлено к 5-6-м суткам лечения (рис.4).

Изучение влияния локальной иммунокоррекции ронколейкином и циклофероном в зависимости от возраста пациентов выявило больший эффект местной иммунотерапии у больных с одонтогенными флегмонами молодого, зрелого и среднего возрастов. Тем не менее, в группах пожилых пациентов иммунопрепараты способствовали ускорению смены воспалительной фазы гнойного раневого процесса на регенераторную. У больных, пролеченных циклофероном, определялось повышение лизосомальной активности и интенсивности люминесценции лизосом нейтрофилов раны, увеличение интенсивности спонтанного восстановления НСТ и функционального резерва этих клеток. У пожилых больных, пролеченных ронколейкином, помимо вышеуказанных изменений, определялось усиление поглотительной функции и фагоцитарного числа макрофагов, к 10-м суткам лечения отмечено восстановление колонизационной устойчивости буккальных эпителиоцитов.

Можно заключить, что иммунопрепараты оказывали действие на количественные и качественные характеристики местного очага воспаления. Основным результатом местного действия ронколейкина и циклоферона следует считать усиление функциональной активности раневых фагоцитов. По мнению А.Н. Маянского (1999), усиление фагоцитоза и готовность к адекватной воспалительной реакции следует признать одним из интегральных критериев действенности стимулирующей (в частности, иммунопотенцирующей) терапии.

Далее проводилось исследование влияния локальной иммунокоррекции ронколейкином и циклофероном на динамику биохимических и иммунологических показателей периферической крови у больных с ГВЗ ЧЛЮ в зависимости от источника инфекции и возраста пациентов.

К концу второй недели лечения у пациентов с одонтогенными флегмонами восстанавливались показатели нитроксидергической системы периферической крови – NO_2^- (мкмоль/мл): 5,8 (4,2;7,6), $p=0,001$ с группой сравнения (12,06 (9,8;12,8), $p<0,001$ с контролем; NO_3^- : 17,3 (15,1;20,9), $p=0,02$ с

группой сравнения 28,8 (18,9;32,3); общее количество NO: 24,3 (20,6; 28,5), $p=0,01$ с группой сравнения 41,6 (26,8; 45,8), $p=0,028$ с контролем, продуктов ПОЛ (рис. 5), активности антиоксидантных ферментов (СОД, сывороточная каталаза). Выявлена нормализация исходно угнетенных иммунологических показателей периферической крови: общего содержания лейкоцитов, числа нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и их субпопуляций (рис. 6), соотношения CD4+/CD8+, уровня IgA (1,9 (1,8; 2,32) г/л) и IgM (1,36 (1,2; 1,5) г/л), ЦИК (92 (76; 118) у.е.), C₂ и C₃ белков системы комплемента. Отмечена нормализация поглотительной функции и лизосомальной активности фагоцитов крови, показателей спонтанного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и функционального резерва этих клеток. Обнаружено восстановление концентрации (пкг/мл) IL-1 α : 49,2 (31,5;63,9), группа сравнения – 31 (28,4; 33), $p=0,001$ с контролем, TNF- α : 1,53 (1,2; 1,7), группа сравнения – 2,98 (1,8; 4,2), $p=0,01$ с контролем и снижение ниже уровня контроля IL-8: 13,59 (11,8; 22,8), $p=0,02$ с контролем 33,39 (20,6; 57), что свидетельствует о стихании системной воспалительной реакции.

У пациентов с остеогенными флегмонами в результате действия ронколейкина в зоне поврежденной ткани к 14-м суткам лечения отмечено снижение уровня первичных изопропанолрастворимых ПОЛ крови. Определена нормализация содержания нейтрофилов, лимфоцитов и CD3+, CD4+ их субпопуляций (рис. 6), числа В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов крови, белков системы комплемента (C₁–C₃), активности фагоцитоза (2 сутки - 40 (28; 46)%, $p=0,01$, с контролем, 14 сутки - 43 (33; 45)%) бактерицидной функции и функционального резерва нейтрофильных лейкоцитов на 2-е сутки – 1,7 (1,2; 2,9) у.е., на 14 сутки – 1,8 (1,7; 3,2), $p<0,001$ с группой сравнения, лизосомальной активности мононуклеаров крови.

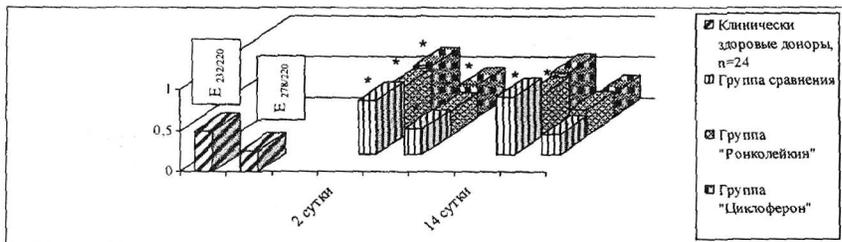


Рис. 5. Динамика первичных и вторичных изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ периферической крови у пациентов с одонтогенными флегмонами на фоне различного местного лечения и у доноров

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона: * – статистическая значимость различий с контролем ($p<0,05$).

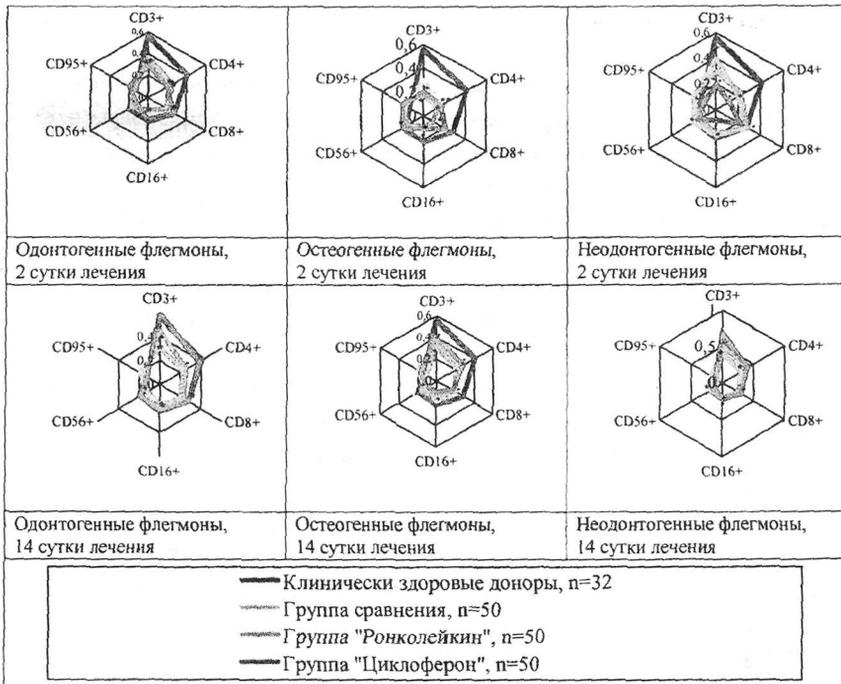


Рис. 6. Динамика содержания абсолютного числа субпопуляций лимфоцитов ($10^9/\text{л}$) периферической крови у пациентов с одонтогенными, остеогенными и неодонтогенными флегмонами на фоне различного местного лечения

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона: * – статистическая значимость различий с группой сравнения ($p < 0,05$).

У пациентов с одонтогенными флегмонами циклоферон стимулировал репаративные процессы в ране, способствуя восстановлению биохимических и иммунологических показателей крови. К концу второй недели лечения отмечены нормализация уровня первичных и вторичных изопронанолрастворимых продуктов ПОЛ (рис. 5), восстановление иммунологических показателей: общей численности лейкоцитов и лимфоцитов, их субпопуляций (рис.6), соотношения $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$, уровней IgA, IgM, ЦИК, $\text{C}_2 - \text{C}_3$ белков системы комплемента, общего числа нейтрофилов и относительного числа моноцитов, активности и интенсивности нейтрофилов в НСТ-спонтанном тесте, лизосомальной активности моноцитов. Нормализовалась активность фагоцитоза моноцитов при сниженных показателях активности фагоцитоза нейтрофилов,

что можно объяснить миграцией высокоактивных полинуклеаров в местный очаг воспаления.

У пациентов с флегмонами неodontогенных источников инфекции местная иммунотерапия ронколейкином и циклофероном способствовала нормализации ряда иммунологических показателей периферической крови: восстанавливались общее содержание лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций (рис. 6), поли- и мононуклеарных фагоцитов, уровень IgA, ЦИК, C₁-C₃ компонентов комплемента, лизосомальная активность моноцитов. Стоит отметить, что большая часть сниженных или превышающих норму показателей системного иммунитета к концу второй недели лечения восстанавливалась у пациентов при любой схеме местного лечения.

Вследствие местного лечения иммуномодуляторами у больных старшей возрастной группы отмечено восстановление показателей нитроксидергической системы крови, активности антиоксидантных ферментов – СОД (у.е./мл) – в группе «Ронколейкин»: 2-е сутки – 0,73(0,68;0,77), p=0,025 с контролем, 14-е сутки – 1,11 (0,9; 1,19); в группе «Циклоферон»: 2-е сутки – 1,1 (0,8; 1,1), p=0,027 с контролем, 14-е сутки – 0,85 (0,85;1,09), сывороточной каталазы (мкат/л) – в группе «Ронколейкин»: 2,8 (21,7;23,3); в группе «Циклоферон»: 18,4 (9,7; 34,8), содержания лимфоцитов (%)– в группе «Ронколейкин»: 2-е сутки – 17 (15,2; 17,8), p=0,008 с контролем, 14-е сутки – 17 (16; 19,3); в группе «Циклоферон»: 2-е сутки – 18,5 (16; 24,2), p=0,008 с контролем, 14-е сутки – 23 (19; 32), p=0,02 с группой сравнения – 12,5 (10; 15,5), p=0,002 с контролем и нейтрофилов крови (10⁹/л) – в группе «Ронколейкин»: 2-е сутки – 5,1 (4,9; 5,5), p=0,02 с контролем, 14-е сутки – 4,19 (3,4; 5); в группе «Циклоферон»: 2-е сутки – 5,5 (4,6; 6,55), p=0,02 с контролем, 14-е сутки – 3,5 (2,68; 3,97), CD3+ и CD56+-лимфоцитов и C₃ компонента комплемента.

Можно заключить, что ронколейкин и циклоферон при различном действии в местном очаге влияли на показатели крови, и эффективность их применения зависела от источника инфекции, возраста больных и распространенности гнойного процесса. Тем не менее, местное введение ронколейкина пациентам с флегмонами одонтогенного, остеогенного, неodontогенных источников инфекции и циклоферона больным с одонтогенным воспалением одной области и при неodontогенных гнойных процессах сдерживает развитие иммунодефицитного состояния путем усиления миграции лейкоцитов в очаг воспаления и увеличения функциональной активности раневых фагоцитов.

Проводилось изучение сравнительной оценки эффективности локальной иммунотерапии препаратами ронколейкин, циклоферон, беталейкин и глутоксим у больных с одонтогенными флегмонами различной распростра-

ненности. В результате исследования было определено, что у больных, местно пролеченных иммунопрепаратами, в среднем на 4–5-е сутки лечения отмечались общие и местные клинические признаки стабилизации и купирования ГВЗ, преобладание пролиферативных процессов в ране над альтеративными (рис. 7), зарегистрировано сокращение сроков дорогостоящего стационарного лечения (рис.8). У больных группы сравнения на 7–8-е сутки лечения сохранялись клинические признаки воспаления на локальном и системном уровнях.

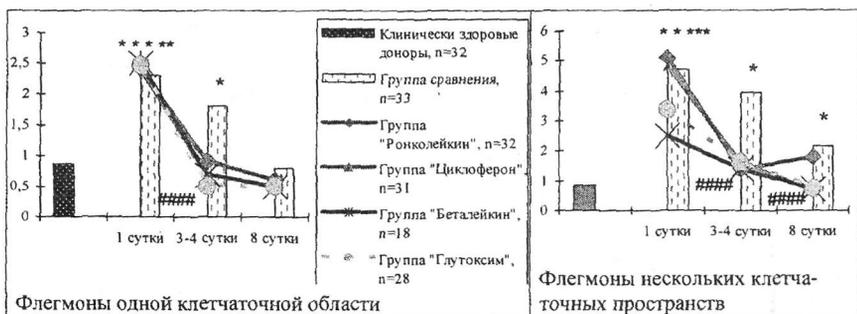


Рис. 7. Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации у пациентов с одонтогенными флегмонами различной распространенности на фоне различного местного лечения

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона: * – с контролем ($p < 0,001$); # – пациентов группы сравнения с данными больных основных групп ($p < 0,002$).

Результаты цитологического исследования раны на фоне различного местного лечения выявили отличия в действии иммунопрепаратов на клеточный состав у пациентов с одонтогенными флегмонами (рис. 9).

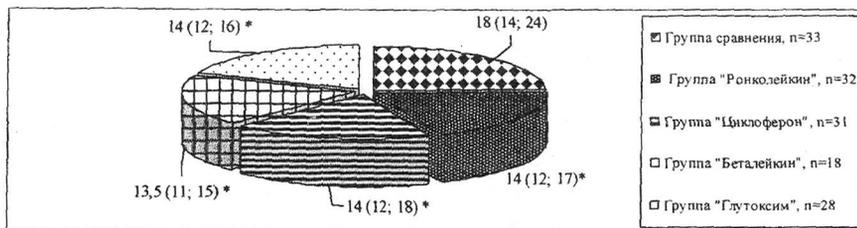


Рис. 8. Продолжительность стационарного лечения пациентов с одонтогенными флегмонами на фоне различного местного лечения

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона: * – пациентов группы сравнения с данными больных основных групп ($p < 0,05$).

Под воздействием ронколейкина в ране обнаруживались яркая лимфоцитарная реакция, повышение числа макрофагов и фибробластов при динамическом падении числа нейтрофильных гранулоцитов. Циклоферон способствовал выраженному снижению относительного числа нейтрофилов, нарастанию сначала макрофагов, а позже лимфоцитов и фибробластов. Беталейкин активизировал процессы острого воспаления – увеличивал относительное содержание полноценных, без признаков деструкции и дегенерации, нейтрофильных гранулоцитов, а затем, за счет увеличения макрофагов, ускорил позитивные регенераторные изменения, выраженные к 7–8-м суткам лечения. Глутоксим в местном очаге воспаления вызывал значительное увеличение содержания макрофагов на фоне падения числа нейтрофильных лейкоцитов. На 8 сутки лечения этим препаратом цитологически определялась фаза формирования рубца.

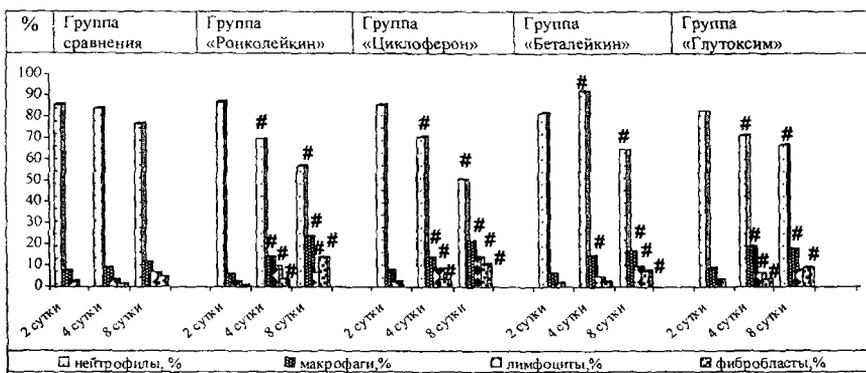


Рис. 9. Динамика клеточного состава раны у пациентов

с одонтогенными флегмонами на фоне различного местного лечения

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона: # – пациентов группы сравнения с данными больных основных групп ($p < 0,007$).

Изменения в клеточном составе раны под действием иммунопрепаратов зависели от объема поражения мягких тканей ЧЮ. Ронколейкин и беталейкин проявили большую эффективность в отношении цитологических параметров больных с разлитым гнойным воспалением. Глутоксим оказывал практически одинаковое воздействие на клеточный состав гнойных ран при флегмонах любой распространенности, циклоферон в большей степени влиял на цитологические показатели больных с локализацией флегмоны в одной области лица.

Иммунопрепараты у больных с одонтогенными флегмонами оказывали разное действие на функциональную активность нейтрофилов и макрофагов очага воспаления и концентрацию провоспалительных цитокинов раневого

отделяемого (табл. 6). Ронколейкин, введенный в гнойные раны, восстанавливал угнетенную функциональную активность фагоцитов: повышал суммарную люминесценцию лизосом, фагоцитарную активность и функциональный резерв раневых фагоцитов, усиливал интенсивность индуцированного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов раны. Лечение ран рекомбинантным IL-2 способствовало снижению концентрации IL-1 α , IL-8, TNF- α в очаге одонтогенного воспаления.

Локальная иммунокоррекция циклофероном преимущественно влияла на показатели раневых нейтрофилов: усиливала интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число и биоцидный потенциал, способствовала увеличению числа лизосом в фагоцитах, повышала активность захвата частиц латекса, восстанавливала бактерицидную функцию, активируя спонтанное и индуцированное восстановление НСТ нейтрофилами и макрофагами раны. Под действием циклоферона наблюдалось снижение уровня TNF- α в ране.

Местное лечение гнойных ран беталейкином приоритетно восстанавливало исходно сниженные функциональные характеристики нейтрофилов раны: индекс люминесценции лизосом, фагоцитарную и НСТ-редуцирующую активность, функциональный резерв. Выявлено влияние препарата на раневые макрофаги – повышались ИСЛЛ, интенсивность поглотительной функции, бактерицидная активность и биоцидный потенциал. Введение беталейкина в раны способствовало снижению уровня IL-8 и эндогенного IL-1 β в раневом экссудате.

Иммунотерапия глутоксимом гнойных ран пациентов с одонтогенными флегмонами в большей степени оказывала влияние на эффекторную функцию раневых макрофагов – повышала индекс лизосомальной люминесценции, активность и интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число, активность и интенсивность кислородзависимого метаболизма, функциональный резерв этих клеток. В этой группе больных отмечены рост ИСЛЛ нейтрофильных лейкоцитов раны и падение концентрации IL-8 в раневом отделяемом.

При рассмотрении результатов динамического иммунологического исследования периферической крови (таблица 7) было выявлено однонаправленное влияние локальной иммунокоррекции различными препаратами – опосредованное восстановление ряда параметров, угнетенных вследствие системного влияния на иммунную систему одонтогенного гнойного процесса. В группах пациентов, пролеченных иммунопрепаратами, к концу второй недели зарегистрировано восстановление содержания общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, популяций CD3+ и CD4+-клеток, уровней IgA, IgM, иммунных комплексов, C₂ и C₃ белков системы комплемента, числа нейтрофилов, моноцитов, уровня IL-1 α , TNF- α сыроворотки.

**Иммунологические показатели раневого отделяемого у больных с одонтогенными флегмонами
на фоне различного местного лечения и пациентов с «чистыми» ранами**

Показатели	Сроки	Контроль, n=27	Группа сравнения, n=29	Группа «Ронколей- кин», n=28	Группа «Циклофе- рон», n=24	Группа «Беталей- кин», n=18	Группа «Глуток- сим», n=21
ИСЛЛН, у.е.	2-е сутки	172	160 (94; 446)	212 (175; 512)	160 (88; 522)	190 (157; 315)	306,5 (232; 342)
	8-е сутки	(140; 220)	295,5 (152; 526) *	505 (297; 635)*# Δ	630 (487; 735) *# Δ •	342 (197; 622)*	572 (208; 630) *#
ФАН, %	2-е сутки	50	50 (36; 60)	50 (40; 65)	46 (36; 50)	40 (30; 55)	36 (30; 56)
	8-е сутки	(40; 50)	50 (40; 60)	60 (42; 70)*	65 (50; 77)*	62 (42; 70)*	50 (28; 60)
ИФН, у.е.	2-е сутки	1,36	1,9 (1,7; 3,3)	1,9 (1,4; 3,7)	1,85 (1; 1,9)	1,51 (0,8; 1,9)	1,26 (0,94; 1,4)
	8-е сутки	(1,2; 1,97)	1,8 (1,5; 2,2)	3,2 (2,3; 4,6) *# Δ Ω	2,3 (1,9; 3,2)*	1,96 (1,6; 2,5) *	1,5 (0,84; 1,7)
ФРН, у.е.	2-е сутки	1,45	1,2 (1,04; 1,4) *	1,2 (1,1; 1,4) *	1,2 (1,09; 1,5) *	1,07 (0,8; 1,27) *	1,08 (0,8; 1,5) *
	8-е сутки	(1,3; 1,61)	1,23 (1,1; 1,5) *	1,55 (1,4; 1,8) #	1,5 (1,2; 1,6)	1,48 (1,09; 1,73) # Δ	1,35 (1,02; 1,73)
ИСЛЛМ, у.е.	2-е сутки	87	180 (80; 338) *	140 (72; 180) *	165 (85; 410) *	125 (110; 165) *	167 (71,2; 230) *
	8-е сутки	(69; 108)	140 (128; 272) *	200 (180; 290) * Δ	237 (133; 415) * Δ	264 (112; 350) *	295 (172; 383) *
ФАМ, %	2-е сутки	40	40 (33; 54)	40 (40; 52)	40 (30; 40)	44 (41; 50)	38 (35; 42)
	8-е сутки	(40; 50)	50 (40; 70)	65 (60; 80) *# •	50 (40; 60)	53 (31,5; 60)	66 (38; 72) *#
ИФМ, у.е.	2-е сутки	1,3	1,65 (1; 1,8)	1,8 (1,5; 3,5)	1,6 (0,7; 1,7)	0,9 (0,85; 0,9)	0,85 (0,4; 1,16)
	8-е сутки	(1,14; 1,9)	1,96 (1,2; 2,2)	3,4 (2,3; 4,1) * Δ ^•	2,2 (1,4; 4,6) *#	1,25 (0,97; 2,1)	2,98 (0,7; 3,06) * Δ
ФРМ, у.е.	2-е сутки	1,6	1,2 (1,09; 1,6) *	1,16 (1; 1,33) *	1,36 (1,1; 1,5) *	1,09 (0,9; 1,35)	1,07 (0,8; 1,34)
	8-е сутки	(1,3; 1,74)	1,2 (0,8; 1,5) *	1,5 (1,33; 1,6) #	1,4 (1,3; 1,6)	1,47 (1; 1,67)	1,65 (1,9; 1,72) #
IL-1α, пкг/мл	2-е сутки		3664,5 (1818; 5324)	2882,25 (1961; 5155)	4833 (1732; 12068)	2100 (1836; 4768)	3664,5 (1968; 10693)
	8-е сутки		1879,5 (1793,8; 2289,0)	1357,5 (1054; 2070,7) #	1595 (1223; 1861)	1673,5 (1470,3; 1727,1)	1621,5 (1528,5; 1820,5)
IL-1β, пкг/мл	2-е сутки		5833,5 (2773,5; 10991)	6345,75 (5833,5; 12132)	6329,5 (5829,5; 12132)	4203,5 (2589; 9850)	4203,5 (2589; 9850)
	8-е сутки		2000,5 (673,5; 5700,12)	2964,5 (1237; 5170,7)	5099 (2059; 11291,5)	743,5 (578; 2054,37) ^	1200 (1077; 2333,5)
IL-8, пкг/мл	2-е сутки		55755 (39462,5; 98475)	65019,2 (42786; 94450)	65019,2 (42786; 94450)	58855 (38535; 102500)	58800 (38535; 102500)
	8-е сутки		27465 (14817,5; 72913)	9328 (5491,5; 11931) #	20827 (5384; 38146)	4101,5 (3177,5; 027,5) #	7870 (5140; 10605) #
TNF- α, пкг/мл	2-е сутки		375,55 (135,75; 550,97)	138,5 (131,5; 375,55)	138,5 (131,5; 375,55)	425 (377,91; 472,1)	425 (375,55; 473,1)
	8-е сутки		425 (291,3; 508,67)	151,7 (141,5; 161,4) # ^•	118,5 (108,5; 133) # • Ω	286,6 (183,8; 560,5)	506,5 (146; 534,5)

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни ($p < 0,01$): * – статистическая значимость различий между пациентами с «чистыми» ранами и больными с ОФ; Δ – статистическая значимость различий между данными за 2 и 8 сутки; # – статистическая значимость различий с показателями пациентов группы сравнения (сроки соответствуют); & – статистическая значимость различий с показателями группы «Ронколейкин»; ^ – статистическая значимость различий с показателями группы «Циклоферон»; • – статистическая значимость различий с показателями группы «Беталейкин»; Ω – статистическая значимость различий с показателями группы «Глутоксим».

Однако в показателях функциональной активности поли- и мононуклеарных фагоцитов крови и концентрации некоторых флоготенных цитокинов сыворотки были выявлены различия. У пациентов, пролеченных ронколейкином, отмечена нормализация поглотительной функции и лизосомальной активности раневых фагоцитов, функционального резерва нейтрофилов, активности и интенсивности в спонтанном НСТ-тесте при повышении интенсивности индуцированного восстановления НСТ этими клетками. Также отмечалось снижение ниже контроля уровня IL-8.

У больных, получавших локальную иммунокоррекцию циклофероном, были выявлены снижение активности фагоцитоза, восстановление интенсивности захвата частиц латекса нейтрофильными гранулоцитами, нормализация бактерицидной функции этих клеток, а также активности и интенсивности фагоцитоза и лизосомальной активности моноцитов периферической крови при повышении данного показателя у нейтрофилов, определен рост до нормальных значений концентрации IL-1 β .

Локальная иммунокоррекция беталейкином приводила к снижению активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов крови, восстановлению лизосомальной активности, бактерицидной функции и функционального резерва нейтрофилов, нормализации фагоцитарного числа и активности лизосом моноцитов. У больных, местно пролеченных глутоксимом, обнаружены снижение активности фагоцитоза поли- и мононуклеарных фагоцитов, фагоцитарной интенсивности моноцитов, спонтанного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов при нормальных значениях фагоцитарной интенсивности и лизосомальной активности, функционального резерва нейтрофилов крови, а также фагоцитарного числа и лизосомальной активности моноцитов.

Последней задачей исследования было проведение экономического анализа эффективности локальной иммунокоррекции у пациентов с одонтогенными флегмонами различной распространенности. В результате фармакоэкономического моделирования было выявлено, что экономическая эффективность локальной иммунокоррекции была различной в зависимости от распространенности гнойного процесса.

У больных с одонтогенными флегмонами одной области лица наибольший экономический эффект наблюдался при лечении циклофероном (4387,00 рублей) в сравнении с традиционным методом местного лечения. Разница в стоимости лечения при применении традиционных медикаментозных средств или локальной иммунокоррекции глутоксимом составила 2286,40 рублей, ронколейкином – 1196,40 рублей, а локальная терапия беталейкином удорожала лечение на 176,80 рублей.

Таблица 7

Иммунологические показатели периферической крови у больных с одонтогенными флегмонами на фоне различного местного лечения

Показатели	Контроль	Группа сравнения	Группа «Ронколейкин»	Группа «Циклоферон»	Группа «Беталейкин»	Группа «Глутоксим»
Лимфоциты, %	26,5 (21, 35)	16 (11; 20)* 19 (14,2; 25)*	13(11,7;19,2)* 21 (14, 22)	15 (13,5;19)* 20 (11,7;23,2)	13 (12; 15)* 27,5(23; 34)#^	14 (12,5;19)* 23 (21; 31)#&*
CD3+, 10 ⁹ /л	0,56 (0,44; 0,66)	0,3 (0,17,0,5)* 0,31 (0,2; 0,4)*	0,37(0,2; 0,4)* 0,45(0,26;0,57)	0,3 (0,2; 0,46)* 0,6 (0,4,0,27)#	0,45(0,2;0,46)* 0,79(0,47;1,1)#	0,38(0,2;0,46)* 0,45(0,19;0,49)
CD4+, 10 ⁹ /л	0,41 (0,32; 0,48)	0,22(0,14,0,3)* 0,23(0,15,0,3)*	0,25(0,16,0,3)* 0,26(0,18;0,37)	0,2(0,18,0,34)* 0,38(0,2,0,46)#	0,2(0,18;0,31)* 0,2 (0,19;0,41)	0,2(0,18,0,29)* 0,29(0,19;0,39)
CD8+, 10 ⁹ /л	0,28 (0,22; 0,41)	0,22(0,1,0,33) 0,2(0,14,0,29)*	0,2(0,1,0,27) 0,23(0,13;0,30)	0,28(0,2,0,3) 0,28 (0,2,0,35)	0,2(0,18;0,28) 0,32(0,21,0,38)	0,22(0,2,0,3) 0,19(0,16,0,3)
CD16+,10 ⁹ /л	0,22 (0,1; 0,32)	0,15(0,08,0,2)* 0,19(0,1,0,24)*	0,11(0,06,0,2)* 0,17(0,08,0,27)	0,18(0,1,0,3)* 0,2 (0,1, 0,3)	0,18(0,1,0,27)* 0,19(0,12;0,24)	0,2(0,1,0,24)* 0,21(0,11,0,30)
CD20+,10 ⁹ /л	0,21 (0,14; 0,32)	0,19(0,12,0,3) 0,15(0,1,0,22)*	0,2(0,16,0,3) 0,16(0,12;0,25)	0,2(0,09,0,2) 0,24(0,2,0,31)#	0,17(0,14,0,3) 0,23(0,11,0,31)	0,19(0,12,0,2) 0,18(0,11,0,21)
Ig A, г/л	1,75 (1,5; 2)	2,15(1,77,2,6)* 2,07(1,7,2,4)*	2,13(1,66,2,4)* 1,9(1,8,2,3)	2,3(2,2,5)* 1,85(1,85;2,6)	2 (1,45;2,45)* 2,01(1,56;2,4)	2,1 (1,52;2,4)* 2,02(1,7,2,8)
ЦИК, у.е.	50,5 (34,7; 73,2)	125(93; 155)* 95(72;142,5)*	160(107;176)* 92(76;118)	143(136;167)* 89(74;93,2)	141(103;160)* 69,5(47,5;89,7)	141(86;150)* 61 (39,70)
Нейтрофилы, %	59,5 (48,7; 63,7)	69,5(64,78)* 67(59,73,5)*	73(64,7;77)* 58(45;74)	74(62,5;77)* 63,5(58;69,5)	72(65;76)* 55,5(49,60)#	68(64,5;76)* 59(56;67)
ФАН, %	49 (42,7; 55,2)	37(30,48)* 42(34,52)*	38(29;48)* 48(39,5;53)	36 (34,46)* 39(33,7;48,7)*	36(32,46)* 23(14,36)*#&^	37 (32,47)* 37 (26,43)*
ИФН, у.е.	1,79 (1,2; 2,1)	1,12(0,5;1,74)* 1,25(0,82;2,2)	1,14(0,8;1,69)* 1,46(1,05;2)	1,02(0,64;1,7)* 1,32(0,9;1,8)	1,14(0,8;1,4)* 0,8(1,36;1,4)*	1,14(0,7;1,59)* 1,06(0,63;1,58)
ИСЛЛН, у.е.	139 (73,5; 183,5)	247(189;307)* 232(170;285)*	262(212;310)* 196(177;227)	290(230;350)* 219(161;296)*	284(232;310)* 213(188;266)	264(208;310)* 155(142;247)#
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,49 (0,24; 0,66)	0,74(0,4;1,24)* 0,58(0,4,0,85)*	0,72(0,4;1,18)* 0,5(0,3,0,68)	0,8(0,5;1,24)* 0,58(0,3,0,81)	1,1(0,5;1,24)* 0,6(0,47,0,72)	0,8(0,56;1,13)* 0,73(0,5;1,34)*
ФАМ, %	38 (35; 42,2)	25(19;36)* 38(31,48)	21(20,2;27,2)* 24(19;32,5)*	28(19,5;41)* 35,5(29,2;38)	21(17,25)* 20(17,24)*#&^	21(18,5;29,5)* 31(27;35)*#
ИФМ, у.е	1,17 (0,6; 1,37)	0,68(0,4,0,74)* 1(0,87;1,8)	0,38(0,09,0,6)* 0,92(0,5;1,57)	0,46(0,3,0,54)* 0,8(0,58;1,1)	0,3(0,58;1,1)* 0,49(0,29,0,6)*#*	0,44(0,23,0,6)* 0,74(0,6,0,95)*#*
ИСЛЛМ, у.е.	115 (90,5;146,2)	95 (76,2;109) 79 (34;84)*	100(88,5;110) 125(109;195)#	100(92;130,5) 122(70,5;200)#	100(88;146) 126(107;165)#	99 (72; 144,5) 99 (77;135)
IL-1α, пкг/мл	89,76 (64,2; 97,9)	37,8(34;142,6) 31(28,4;33)*	37,9(37,3;136,4) 49,2(31,5;63,9)	42(36,1;142,7) 51,1(16,9;176)	37,8(37,8;130) 35,2(32,2;74,7)#	42(34,8;130,2) 29,7(28,7;32,9)*
IL-1β, пкг/мл	74,2 (50,4;103,1)	13,3(10,3;20,3)* 9,77(8,6;15,8)*	10,3(8,55;13,8)* 13,5(4,6;55,3)*	13,1(9,21;32,3)* 38(14,8;103,9)	11,2(8,7;44)* 19,8(9,7;140,3)	12,9(9,7;44,2)* 9,5 (7,77;10,1)*
IL-8, пкг/мл	33,39 (20,6;57)	23,7(17,9;33,8) 26,44(18,5;55,8)	26,4(18,9;32,04) 13,5(11,8;22,8)*#	27,5(19,1;32,9) 31,8(26,5;39)	22,(17,3;31,9) 22,4(20,5;30,2)	25(19,2;31,8) 20,33(18,6;23,6)
TNF-α, пкг/мл	1,50 (1,17; 1,9)	2,8(2,1;3,7)* 2,9(1,8;4,2)*	2,78(2,1;3,7)* 1,53(1,2;1,7)	2,9(2,0;4,0)* 1,73(1,3,2,46)#	2,8(2,1;3,8)* 2,4(1,12;3,7)	2,4(2,1;3,5)* 3,44(2,6;3,7)^

Примечание. В числителе – 2-е сутки исследования; в знаменателе – 14-е сутки. Статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона и Манна-Уитни ($p < 0,01$): * – статистическая значимость различий между пациентами с «чистыми» ранами и больными с ОФ; Δ – статистическая значимость различий между данными за 2 и 8 сутки; # – статистическая значимость различий с показателями пациентов группы сравнения (сроки соответствуют); & – статистическая значимость различий с показателями группы «Ронколейкин»; ^ – статистическая значимость различий с показателями группы «Циклоферон»; * – статистическая значимость различий с показателями группы «Беталейкин»; Ω – статистическая значимость различий с показателями группы «Глутоксим».

При распространенных флегмонах лица была выявлена большая фармакоэкономическая эффективность беталейкина (6440,60 рублей) и глутоксима (6492,80 рублей) в сравнении с курсовой стоимостью лечения больных группы сравнения.

Обнаружен значительный экономический эффект применения ряда иммунопрепаратов у больных с разлитым одонтогенным воспалением в сравнении с локальной иммунокоррекцией флегмон одной области лица: ронколейкина – на 3345,60 рублей за курс лечения; беталейкина – на 6263,80 рублей; глутоксима – на 4206,40 рублей.

Подводя итоги проведенному исследованию, можно заключить, что локальная иммунокоррекция является эффективным этапом комплексного лечения больных с ГВЗ ЧЛО. Учитывая различный механизм местного действия иммунопрепаратов, а также неоднозначность их влияния на иммунологические показатели периферической крови, локальную иммунокоррекцию необходимо назначать строго индивидуально, с учетом источника инфекции, локализации и распространенности гнойного процесса в ЧЛО.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с флегмонами челюстно-лицевой области составляют 21–27% от числа больных, находящихся на лечении в челюстно-лицевом стационаре, при этом в структуре гнойно-воспалительных заболеваний преобладают одонтогенные процессы нескольких клетчаточных областей лица и шеи.
2. Развитие гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области сопровождается значительными нарушениями локальной антимикробной защиты поврежденной ткани и системного иммунитета. Выраженность клинических проявлений, микробный состав и цитологические показатели местного очага, нарушения иммунологических параметров раневого отделяемого и полости рта, изменения биохимических и иммунологических показателей периферической крови у больных с флегмонами лица и шеи зависят от источника инфекции и возраста пациентов.
3. Клинические проявления гнойного раневого процесса, дисфункция раневых фагоцитов наиболее выражены у больных с одонтогенными флегмонами, нарастают в динамике лечения у пациентов с остеогенными флегмонами, а у больных с неодонтогенными флегмонами в процессе лечения компенсируются. Максимальное угнетение факторов врожденного иммунитета и затяжное течение гнойного раневого процесса выявлены у пожилых пациентов.
4. Изменения мукозального иммунитета полости рта (ослабление реакции адсорбции микроорганизмов буккальными эпителиоцитами, повышенный са-

ливорный уровень sIgA, IgM, IgG) регистрируются у больных с одонтогенными флегмонами на протяжении всего периода наблюдения, с наибольшей выраженностью у пациентов пожилого возраста. У больных с остеогенными флегмонами указанные нарушения нарастают в динамике лечения, у пациентов с неодонтогенными флегмонами носят транзиторный характер.

5. У больных с одонтогенными флегмонами сдвиги со стороны иммунной, нитроксидергической, прооксидантной и антиоксидантной систем периферической крови характерны для острой воспалительной реакции, развивающейся на фоне хронической сенсibilизации организма микрофлорой очагов одонтогенной инфекции. У пациентов с остеогенными флегмонами выявленные изменения являются системным воспалительным ответом на гнойную инфекцию на фоне травматической болезни. У больных с неодонтогенными флегмонами сдвиги носят характер, соответствующий острому гнойному процессу. Биохимические и иммунологические показатели крови пожилых пациентов с флегмонами лица и шеи характеризуются гипореактивным воспалительным ответом. У пациентов с одонтогенными и остеогенными флегмонами, у больных пожилой возрастной группы с флегмонами лица шеи изменения биохимических и иммунологических показателей периферической крови сохраняются после проведенного комплексного лечения.

6. Локальная иммунокоррекция ронколейкином в комплексном лечении одонтогенных, остеогенных и неодонтогенных флегмон лица и шеи стимулирует рост числа лимфоцитов и макрофагов раны, повышает функциональную активность раневых фагоцитов, способствуя ранней деконтаминации раны, ускоряет смену фаз гнойного раневого процесса. Под влиянием ронколейкина в короткие сроки нормализуются клинические показатели, характеризующие течение гнойного раневого процесса и стабилизацию общего состояния пациентов. Изменения в местном очаге под действием ронколейкина способствуют восстановлению параметров мукозального иммунитета полости рта, биохимических и иммунологических показателей крови.

7. Локальная иммунокоррекция циклофероном в комплексном лечении пациентов с одонтогенными и неодонтогенными флегмонами стимулирует функциональную активность фагоцитов поврежденной ткани, способствует уменьшению обсемененности раны, усиливает пролиферативные процессы в очаге воспаления, сокращает сроки заживления гнойной раны и восстановления общего состояния больных. Локальная иммунокоррекция циклофероном влияет на мукозальный иммунитет полости рта, биохимические и иммунологические показатели периферической крови, способствуя их восстановлению.

8. Разработанные методы локальной иммунокоррекции ронколейкином, циклофероном, глутоксимом и беталейкином у больных с одонтогенными флегмонами оказывают различное влияние на клеточный состав и иммунологические параметры раневого отделяемого. Иммуномодуляторы стимулируют репаративные процессы в местном очаге воспаления, ускоряют нормализацию клинических показателей и иммунологических параметров периферической крови, сокращают сроки стационарного лечения пациентов. При этом клинико-иммунологическая эффективность лечения зависит от распространенности гнойного процесса: ронколейкин и беталейкин более результативны при распространенных флегмонах, глутоксим – при любом объеме поражения, циклоферон – при флегмонах одной клетчаточной области лица.

9. Фармакоэкономический эффект локальной иммунокоррекции составил: при комплексном лечении пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств ронколейкином – 1,16 раз, беталейкином – 1,25 раз, глутоксимом – 1,26 раз; в комплексной терапии больных с одонтогенными флегмонами одной области лица циклофероном – 1,28 раз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Локальную иммунокоррекцию гнойных ран ЧЛЮ препаратом ронколейкин в сочетании с комплексной медикаментозной терапией рекомендуем проводить больным с одонтогенными флегмонами, переломами нижней челюсти, осложненными нагноением костной раны и остеогенной флегмоной различной распространенности и флегмонами лимфогенного, дерматогенного и контактного источников инфекции нескольких пространств лица и шеи. Пациентам с одонтогенными и остеогенными флегмонами локальную иммунокоррекцию – на протяжении всего периода заживления гнойной раны, а больным с неодонтогенным воспалением мягких тканей – только в экссудативно-воспалительную фазу. Начиная со 2-х суток лечения раствором препарата с концентрацией 500000 МЕ (разведенным 0,9% стерильным физиологическим раствором, либо 10%-м стерильным гипертоническим раствором хлорида натрия) рекомендуем вводить в рану на турундах. Раствор препарата готовим непосредственно перед перевязкой – ампулу в дозе 0,5 мг (500000 МЕ) разводят стерильным 0,9%-м физиологическим раствором (для ран с умеренной или слабой экссудацией) или 10% гипертоническим раствором хлорида натрия (для ран с выраженной экссудацией) в количестве 10,0 мл. С момента наступления пролиферативной фазы рекомендуем проводить перевязки, орошая рану раствором ронколейкина (концентрация 500 тыс. МЕ), в сочетании с мазовыми повязками.

2. Локальная иммунотерапия циклофероном показана больным с одонтогенными флегмонами одной области лица и пациентам с распространенными неодонтогенными гнойными процессами на протяжении всего периода комплексного стационарного лечения. В экссудативно-воспалительную фазу гнойного раневого процесса в рану на турундах рекомендуем вводить 4,16%-й раствор циклоферона (разведенным стерильным физиологическим раствором, либо стерильным гипертоническим раствором), начиная со 2-х суток послеоперационного лечения. 4,16%-й раствор препарата рекомендуем готовить непосредственно перед перевязкой – 2 мл 12,5%-го раствора разводят стерильным 0,9%-м раствором хлорида натрия или 10%-м раствором хлорида натрия (для ран с выраженной экссудацией) в количестве 6,0 мл. С момента наступления регенеративной фазы рекомендуем проводить перевязки с использованием 5%-го линимента циклоферона.

3. Локальное применение беталейкина рекомендуем для лечения одонтогенных флегмон в сочетании с комплексной медикаментозной терапией (Петропавловская О.П., 1999). Препарат преимущественно показан больным с разлитыми флегмонами ЧЛЮ, особенно при вялотекущих гнойных раневых процессах. Раствор препарата с концентрацией основного вещества 100 нг в 1,0 мл рекомендуем назначать в экссудативно-воспалительную фазу гнойного раневого процесса и вводить в рану на турундах разведенным на физиологическом растворе либо в сочетании с 10%-м гипертоническим раствором. С момента наступления регенеративной фазы рекомендуем проводить перевязки с использованием водорастворимой мази беталейкина с той же концентрацией основного вещества.

4. Местное иммуностропное лечение гнойных ран ЧЛЮ препаратом глутоксим в сочетании с комплексной медикаментозной терапией рекомендуем больным с распространенными одонтогенными флегмонами, в том числе и гнилостно-некротическими, начиная со 2-х суток послеоперационного лечения вплоть до заживления раны. Глутоксим рекомендуем применять в виде 0,05%-го раствора и мазевой формы с той же концентрацией. Раствор глутоксима рекомендуем сочетать с гипертоническим раствором натрия хлорида (10%) и использовать в воспалительную фазу гнойного раневого процесса, а мазевую форму – в фазе пролиферации. Раствор готовим следующим образом: содержимое 1 ампулы 1%-го раствора разводят в 20,0 мл физиологического раствора, получая при этом 0,05%-й раствор глутоксима (содержащего 0,5 мг активного вещества в 1,0 мл).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Латюшина, Л.С. Динамика некоторых провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей / Л.С. Латюшина, В.И. Павлова, Ю.Г. Камскова // Актуальные проблемы практической медицины: материалы науч.-практ. конф. – Челябинск, 2004. – С. 67-69.
2. Латюшина, Л.С. Изучение влияния местного применения препарата беталейкин на динамическую концентрацию провоспалительных цитокинов сыворотки крови у больных с одонтогенными флегмонами на фоне комплексного лечения / Л.С. Латюшина // Актуальные проблемы практической медицины: материалы науч.-практ. конф. – Челябинск, 2004. – С. 65-67.
3. Пат. № 2234326 Рос. Федерация Способ локальной иммунокоррекции при раневой хирургической инфекции / И.И. Долгушин, И.Е. Третьякова, Т.В. Катунькина, Л.С. Латюшина (Российская Федерация). - № 2002117632; заявл. 10.02.2004; опубл. 20.08.2004, Бюл. № 23. – 8с.
4. Латюшина, Л.С. Влияние локальной иммунокоррекции глутоксином на показатели гуморального звена иммунитета у больных с одонтогенными флегмонами на фоне комплексного лечения / Л.С. Латюшина // Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования: материалы конф., посвящ. 25-летию УГМАДО. – Челябинск, 2005. – Т.2.- С.106-108.
5. Латюшина, Л.С. Влияние локальной иммунокоррекции гнойных ран глутоксином на показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Л.С. Латюшина, И.И. Долгушин // Материалы IV конференции иммунологов Урала. – Уфа, 2005. – № 1(4). – С. 138-139.
6. Латюшина, Л.С. Влияние локальной иммунокоррекции препаратами глутоксим и беталейкин на показатели системного иммунитета у больных с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей / Л.С. Латюшина, И.И. Долгушин // Вестн. Челяб. гос. пед. университета. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2005. - № 7. – С.158-165. - Серия 4.
7. Латюшина, Л.С. Возможности оценки лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области при помощи интегральных математических индексов / Л.С. Латюшина, Ю.В. Павлиенко, Е.С. Бережная, А.П. Финадеев, Е.Д. Кремнев, А.В. Алабугин, Л.В. Алабугина, Д.А. Фирсов // Актуальные проблемы практической медицины: материалы науч.-практ. конф.– Челябинск, 2005. – С. 47-49.
8. Павлиенко, Ю.В. Изменения показателей гуморального звена иммунитета и их оценка у пациентов с одонтогенными флегмонами различной локализации / Ю.В. Павлиенко, Л.С. Латюшина // Актуальные проблемы практической медицины: материалы науч.-практ. конф. – Челябинск, 2005. – С. 55-57.

9. Латышова, Л.С. Оценка адсорбционной реакции клетками буккального эпителия у больных с одонтогенными флегмонами и абсцессами различной локализации / Л.С. Латышова, О.П. Беляева // Актуальные проблемы практической медицины: материалы науч.-практ. конф. – Челябинск, 2005. – С. 45-47.
10. Павлиенко, Ю.В. Оценка функциональной активности макрофагов раны у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области с различным источником инфицирования / Ю.В. Павлиенко, Л.С. Латышова, И.И. Долгушин // Материалы IV конференции иммунологов Урала. – Уфа, 2005. – № 1(4). – С. 82-83.
11. Латышова, Л.С. Оценка функциональной активности нейтрофилов раны у пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями различной локализации / Л.С. Латышова, Ю.В. Павлиенко // Материалы IV конференции иммунологов Урала. – Уфа, 2005. – № 1(4). – С. 66-68.
12. Латышова, Л.С. Особенности функциональной активности нейтрофилов раны у пожилых пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей / Л.С. Латышова // Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека: материалы конф., посвящ. 25-летию ЦНИЛ ЧелГМА. – Челябинск, 2006. – С.140-142.
13. Латышова, Л.С. Оценка влияния локальной иммунокоррекции циклофероном на адсорбционную способность буккальными эпителиальными клетками на фоне комплексного лечения больных с одонтогенными флегмонами / Л.С. Латышова, О.П. Беляева // Актуальные проблемы практической медицины: материалы науч.-практ. конф. – Челябинск, 2006. – С.172-173.
14. Латышова, Л.С. Оценка влияния местной иммунотерапии циклофероном на показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных с одонтогенными флегмонами / Л.С. Латышова, И.И. Долгушин, Ю.В. Павлиенко, К.В. Никушкина, А.П. Финадеев, О.В. Маркина // Материалы V конференции иммунологов Урала. – Оренбург, 2006. – № 1(5). – С. 107-108.
15. Латышова, Л.С. Оценка влияния локальной иммунокоррекции циклофероном на показатели местного иммунитета гнойной раны у больных с одонтогенными флегмонами / Л.С. Латышова, И.И. Долгушин // Мед. иммунология. – 2006. - Т.8, №2-3. – С. 439.
16. Павлиенко, Ю.В. Оценка показателей клеточного иммунитета у больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области глубокой локализации при применении иммуномодулятора бестим / Ю.В. Павлиенко, И.И. Долгушин, Л.С. Латышова, К.В. Никушкина // Мед. иммунология. – 2006. - Т.8, № 2-3. – С. 454.
17. Латышова, Л.С. Оценка показателей функциональной активности фагоцитов периферической крови у пациентов с одонтогенными флегмонами при

- различной степени эндогенной интоксикации / Л.С. Латюшина, Ю.В. Павлиенко, А.П. Финадеев // Актуальные проблемы практической медицины: материалы науч.-практ. конф. – Челябинск, 2006. – С.170-171.
18. Павлиенко, Ю.В. Сравнительная оценка функциональной активности нейтрофилов периферической крови при флегмонах челюстно-лицевой области с различным источником инфицирования / Ю.В. Павлиенко, Л.С. Латюшина, И.И. Долгушин // Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека: материалы конф., посвящ. 25-летию ЦНИЛ ЧелГМА. – Челябинск, 2006. – С.146-148.
 19. Павлиенко, Ю.В. Оценка функциональной активности нейтрофилов периферической крови у пациентов с глубокими одонтогенными флегмонами при применении иммуномодулятора бестим / Ю.В. Павлиенко, И.И. Долгушин, Л.С. Латюшина, К.В. Никушкина, О.С. Абрамовских // Материалы V конференции иммунологов Урала. – Оренбург, 2006. – № 1(5). – С. 113-114.
 20. Латюшина, Л.С. Сравнительный анализ функциональной активности фагоцитов периферической крови и гнойной раны у больных с одонтогенным гнойно-воспалительным процессом мягких тканей / Л.С. Латюшина // Вестн. Челяб. гос. пед. университета. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2006. – № 5.2. – С.243-255.
 21. Латюшина, Л.С. Влияние локальной иммунокоррекции циклофероном на показатели местного иммунитета полости рта у больных с одонтогенными флегмонами / Л.С. Латюшина, И.И. Долгушин, Е.А. Мезенцева, Ю.В. Павлиенко // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 350 – 351.
 22. Павлиенко, Ю.В. Влияние применения иммуномодулятора бестим на клинические показатели эндотоксемии у больных с одонтогенными флегмонами / Ю.В. Павлиенко, И.И. Долгушин, Л.С. Латюшина // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 352-353.
 23. Долгушин, И.И. Иммунологические нарушения у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и способы их коррекции: учебное пособие для врачей стоматологов / И.И. Долгушин, Л.С. Латюшина, Ю.В. Павлиенко, Л.Ф. Телешева, Г.Г. Кетова. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2007. – 100с.
 24. Павлиенко, Ю.В. Исследование профиля провоспалительных цитокинов сыворотки крови у больных с глубокими одонтогенными флегмонами / Ю.В. Павлиенко, Л.С. Латюшина, Е.А. Мезенцева, А.П. Финадеев, А.В. Алабугин, Л.В. Алабугина, А.М. Милюков // Актуальные проблемы практической медицины: материалы науч.-практ. конф. – Челябинск, 2007. – С.159-160.
 25. Ронь, Г.И. Клинико-иммунологическая оценка применения бестима в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами / Г.И. Ронь,

- И.И. Долгушин, Ю.В. Павлиенко, Л.С. Латюшина // Уральский мед. журн. – 2007. - № 10. – С. 96-99.
26. Пат. № 2311174 Рос. Федерация Способ локальной иммунокоррекции гнойных ран челюстно-лицевой области / Л.С. Латюшина, И.И. Долгушин (Российская Федерация). - № 2005104230/14; заявл. 27.07.2006; опубл. 27.11.2007, Бюл. № 33. – 12 с.
27. Латюшина, Л.С. Характеристика контингента больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Л.С. Латюшина, А.П. Финадеев, Ю.В. Павлиенко // Актуальные проблемы практической и теоретической медицины: сб. науч.-практ. работ врачей клиники и ученых ЧелГМА, посвящ. 60-летию клиники ЧелГМА. – Челябинск, 2007. – С.77-78.
28. Долгушин, И.И. Влияние иммунокоррекции на течение гнойного раневого процесса и функциональную активность нейтрофилов у больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи в процессе комплексного лечения / И.И. Долгушин, Л.С. Латюшина, Ю.В. Павлиенко // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. - Т. XV, № 2. – С.198 – 200.
29. Павлиенко, Ю.В. Влияние иммунотерапии на функциональную активность нейтрофилов раны и периферической крови у больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи в процессе комплексного лечения / Ю.В. Павлиенко, Г.И. Ронь, Л.С. Латюшина, А.П. Финадеев // Пути повышения качества жизни жителей крупного индустриального центра: материалы междунар. стоматологической конф.: сб. статей. – Екатеринбург, 2008. – С. 85-88.
30. Долгушин, И.И. Иммунологические показатели периферической крови у больных с одонтогенными флегмонами / И.И. Долгушин, Л.С. Латюшина, Ю.В. Павлиенко // Казанский мед. журн. – 2008. - Т. LXXXIX, № 1. – С. 57-59.
31. Латюшина, Л.С. Клинико-иммунологическая оценка локальной иммунокоррекции «Ронколейкином» в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Л.С. Латюшина // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. - Т. XV, № 2. - С. 182 – 185.
32. Латюшина, Л.С. Клинико-иммунологическая эффективность локальной иммунокоррекции у пациентов с одонтогенными флегмонами пожилого возраста / Л.С. Латюшина, И.И. Долгушин, А.П. Финадеев Ю.В. Павлиенко // Уральский мед. журн. – 2008. - № 6 (46). – С.83-89.
33. Латюшина, Л.С. Применение локальной иммунокоррекции в комплексном лечении инфекционно-воспалительных осложнений у больных с переломами нижней челюсти / Л.С. Латюшина, Г.И. Ронь, А.П. Финадеев, Ю.В. Павлиенко // Пути повышения качества жизни жителей крупного

индустриального центра: материалы междунар. стоматологической конф.: сб. статей. – Екатеринбург, 2008. – С. 77-84.

34. Латюшина, Л.С. Сравнительный анализ показателей мукозального и системного иммунитета и оценка влияния на них локальной иммунокоррекции у пациентов с флегмонами лица и шеи различного источника инфекции / Л.С. Латюшина // Уральский мед. журн. – 2008. - № 6 (46). – С.90-96.
35. Латюшина, Л.С. Функциональная активность макрофагов гнойной раны у пациентов пожилого возраста с одонтогенными флегмонами / Л.С. Латюшина, Ю.В. Павлиенко // Инновационные технологии в медицине: сб. материалов 2-го Чешско-Российского мед. форума. – Челябинск; Прага; Брно, 2008. – С.66-68.
36. Долгушин, И.И. Влияние местного лечения ронколейкином на течение гнойного раневого процесса и функциональную активность раневых фагоцитов у пациентов с одонтогенными флегмонами / И.И. Долгушин, Л.С. Латюшина // Мед. иммунология. – 2009. - Т. 11, № 1. – С. 95-100.
37. Кетова, Г.Г. Фармакоэкономический анализ местного применения иммунопрепаратов в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами / Г.Г. Кетова, И.И. Долгушин, Л.С. Латюшина // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2009. - № 3-4. - С. 33-36.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АсАТ	аспартатаминотрансфераза	НФ	неодонтогенные флегмоны
АлАТ	аланинаминотрансфераза	ОФ	одонтогенные флегмоны
АОЗ	антиоксидантная защита	ОсФ	остеогенные флегмоны
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения	пкг/мл	пикограмм/миллилитр
г/л	грамм / литр	ПОЛ	перекисное окисление липидов
ГВЗ	гнойно-воспалительные заболевания	СПб.	Санкт-Петербург
ГВП	гнойно-воспалительные процессы	СЦК	средний цитоморфологический коэффициент
ИБС	ишемическая болезнь сердца	у.е.	условные единицы
ИЛСОЭ	индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов	уд./мин.	ударов в минуту
ИСЛ	индекс сдвига лейкоцитов	ФАН (М)	активность фагоцитоза нейтрофилов моноцитов/макрофагов)
ИСНЛ	индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов	ФРН (М)	функциональный резерв нейтрофилов (моноцитов/макрофагов)
ИСНМ	индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов	ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ИСЛЛН (М)	индекс суммарной люминесценции лизосом нейтрофилов (моноцитов/макрофагов)	ЧЛО	челюстно-лицевая область
ИФН (М)	интенсивность фагоцитоза нейтрофилов (моноцитов/макрофагов)	ЧСС	частота сердечных сокращений
ИФА	иммуно-ферментный анализ	ЧД	частота дыхания
ЛАН (М)	лизосомальная активность нейтрофилов (моноцитов/макрофагов)	APACHE	the Physiology, Age, Chronic Health Evaluation
ЛИ	лейкоцитарный индекс	CD	cluster differentiation
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации	Ig	иммуноглобулин
МЕ	медицинские единицы	sIg	секреторный иммуноглобулин
мм. рт. ст.	миллиметров ртутного столба	IL	интерлейкин
мкмоль/л	микромоль / литр	INF	интерферон
ммоль/л	миллимоль/литр	NK	естественные киллеры
мг/л	миллиграмм/литр	NO	оксид азота
мг/мл	миллиграмм/миллилитр	NO ₂	нитрит
НСТ-сп.	тест спонтанного восстановления нитросинего тетразолия	NO ₃	нитрат
НСТ-инд.	тест индуцированного восстановления нитросинего тетразолия	TNF	фактор некроза опухоли

На правах рукописи

**Латюшина
Лариса Сергеевна**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

14.00.36 – аллергология и иммунология

14.00.21 - стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Челябинск 2009

Формат 60 x 90/16 Объем 2,0 уч.- изд. л.
Тираж 100 экз. Заказ № 997
Бумага офсетная
Отпечатано на ризографе в типографии ГОУ ВПО ЧГПУ
454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 69.