

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Плиско Дмитрий Александрович
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

14.01.14 – стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Пылков Александр Иванович

Кемерово – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Проблема гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, развитие и течение процесса.....	9
1.2 Иммунология инфекционного процесса.....	13
1.3 Лабораторная диагностика и ключевые показатели нарушений иммунных механизмов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.....	17
1.4 Иммуномодулирующая терапия в лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.....	22
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	27
2.1 Объект архивного исследования.....	29
2.2 Объект клинико-лабораторного исследования.....	30
2.3 Клинические методы исследования.....	32
2.4 Лабораторные и лучевые методы диагностики.....	35
2.5 Методы исследования основных звеньев иммунной системы.....	35
2.5.1 Определение количества лейкоцитов и относительного количества лимфоцитов.....	37
2.5.2 Определение абсолютного количества лимфоцитов.....	38
2.5.3 Определение фагоцитарной активности нейтрофилов.....	38
2.5.4 Определение субпопуляционного состава лимфоцитов.....	38
2.5.5 Определение иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA.....	39
2.5.6 Количественное определение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови.....	40
2.5.7 Определение цитокинового статуса.....	40
2.6 Бактериологические методы исследования.....	41
2.7 Стандартный метод лечения.....	41

2.8	Препараты и методы иммунотерапии.....	43
2.9	Регистрация данных о состоянии пациентов на этапах исследования.....	44
2.10	Методы статистической обработки материалов исследования.....	46
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....		48
3.1	Результаты архивного анализа.....	48
3.1.1	Распространенность некоторых форм гнойно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области на территории Кемеровской области за период с 2009 по 2015гг.....	48
3.1.2	Частота хронизации и рецидивов некоторых форм гнойно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области на территории Кемеровской области за период с 2010 по 2013гг.....	54
3.1.3	Особенности топографии очага гнойно-воспалительного процесса у пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области.....	56
3.2	Анализ состава групп исследования и состояния иммунного статуса пациентов на момент госпитализации в стационар.....	58
3.3	Особенности клинического течения раневого процесса и состояния иммунного статуса пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области на этапах лечения.....	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		85
ВЫВОДЫ.....		95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Несмотря на выдающиеся успехи и достижения медицинской науки, до настоящего времени в центре внимания челюстно-лицевых хирургов по-прежнему остается проблема лечения пациентов с одонтогенной гнойно-воспалительной патологией [7, 36, 89, 157, 177].

Уверенность в том, что с помощью разработанных противомикробных средств, все бактериальные инфекции излечимы, появилась на рубеже прошлого века. Этот оптимизм был разрушен несколько позднее в результате обнаружения резистентных ко многим антибактериальным препаратам штаммов микроорганизмов. Новые виды терапии и профилактики инфекций становятся все более актуальными, особенно в связи с появлением полирезистентных возбудителей и отсутствием совершенных методов борьбы с ними [33].

Недостаточная эффективность этиотропного лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области делает актуальным оптимизацию патогенетической и, в частности, иммунотропной терапии, способной повысить возможность достижения наилучших результатов борьбы с инфекцией [114, 124].

Изучение роли иммунных механизмов показало, что воспалительные процессы способны сопровождаться формированием вторичного иммунодефицитного состояния. В этой связи, вполне обоснованно применение в комплексном лечении септической патологии челюстно-лицевой области иммуномодуляторов, то есть таких иммунотропных препаратов, которые позволяют добиться нормализации лабораторных и клинических показателей при различных вариантах нарушения иммунного статуса [59, 85, 126, 160].

Работа над созданием иммуномодулирующих лекарственных средств природного и синтетического происхождения не стоит на месте, фирмы-производители ежегодно выпускают десятки препаратов, которые проходят успешную клиническую апробацию и, зачастую, оказывают существенное

содействие в лечении больных с гнойной патологией, локализованной, в частности, и в челюстно-лицевой области. Проведенный анализ выполненных работ демонстрирует богатый опыт включения иммуномодуляторов различной направленности в программы терапии пациентов с одонтогенной гнойной патологией с целью скорейшего купирования клинических симптомов острого инфекционного процесса. При этом научных данных о применении препаратов данной группы в борьбе и профилактике хронической одонтогенной инфекцией, являющейся важнейшим показанием для подобного иммуностропного лечения по-прежнему опубликовано недостаточно [70].

Лечение больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в условиях наличия очага хронического воспаления челюстных костей всегда сопряжено с длительными периодами неоднократных госпитализаций и амбулаторного долечивания, что напрямую влечет за собой существенные материальные затраты лечебных учреждений, повышение психо-эмоционального напряжения и снижение качества жизни пациентов [111, 179]. В сложившейся обстановке высокую актуальность и настоятельную необходимость приобретает исследование в направлении усовершенствования программы базовой медикаментозной терапии пациентов с одонтогенной флегмоной, нацеленное на снижение частоты хронизации инфекционного процесса.

Цель исследования

Повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий по снижению частоты хронизации инфекционного процесса у пациентов с острой гнойной одонтогенной патологией.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность и характер гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области среди населения Кемеровской области.
2. Провести анализ состава групп исследования пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области.
3. Изучить особенности клинического и иммунного статуса пациентов на этапах лечения с применением и без применения иммунотерапии.

4. Разработать комплекс практических рекомендаций, направленных на снижение частоты хронизации одонтогенной гнойно-воспалительной патологии.

Научная новизна

Впервые изучена распространенность различных форм гнойно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области среди населения Кемеровской области.

Определены показатели хронизации основных форм одонтогенной гнойной патологии челюстно-лицевой области среди населения Кузбасса.

Проведен клинико-лабораторный анализ результатов включения иммуномодуляторов Ликопид, Имунофан в программу базового лечения больных одонтогенной флегмоной.

Впервые проведена оценка эффективности иммуномодулирующей терапии, как средства профилактики хронического одонтогенного остеомиелита.

Научно обоснована и статистически доказана необходимость иммунопрофилактики представленной патологии.

Теоретическая и практическая значимость

Обоснована необходимость иммуномодулирующей терапии больных одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области.

Разработан и внедрен комплекс практических рекомендаций, позволяющий снизить частоту хронизации острой одонтогенной инфекции челюстных костей.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели выполнено ретроспективное архивное и клинико-лабораторное рандомизированное контролируемое исследование. Объектом ретроспективного исследования стали 19273 единицы архивной документации челюстно-лицевых стационаров, предметом исследования – диагноз, пол, возраст, исход и продолжительность стационарного лечения. Объектом клинического исследования выступили 214 пациентов с одонтогенной флегмоной, предметом – клиническая и лабораторная оценка результатов их комбинированной иммуномодулирующей терапии. Все этапы исследования выполнены с учетом принципов доказательной медицины. Достоверность полученных результатов подтверждена статистическими методами.

Положения, выносимые на защиту

1. Наибольшая частота госпитализаций в челюстно-лицевые стационары Кемеровской области приходится на больных с септической патологией одонтогенной этиологии.

2. Проведение своевременного комбинированного медикаментозного лечения согласно предложенному комплексу практических рекомендаций позволяет добиться снижения частоты хронизации одонтогенного гнойно-воспалительного процесса у данной категории пациентов.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточная выборка архивных данных и обследованных пациентов, применение современных методов исследования, непосредственное участие соискателя в получении исходных данных, использование адекватных методов статистического анализа с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Base Campus 23.0.

Апробация материалов исследования

Результаты исследования доложены и опубликованы на межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2013), IX Сибирском конгрессе «Стоматология и челюстно-лицевая хирургия» (Новосибирск, 2014), научно-практической конференции «Актуальные проблемы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии» (Кемерово, 2016). Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии с курсом офтальмологии, терапевтической и ортопедической стоматологии с курсом материаловедения, детской стоматологии, ортодонтии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Кемерово, 2017).

Предложенная программа комбинированной иммуномодулирующей терапии пациентов с одонтогенной флегмоной апробирована и внедрена в лечебную деятельность клиники челюстно-лицевой хирургии ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» (Кемерово, 2015), отделения

челюстно-лицевой хирургии МБЛПУ «Городская клиническая больница №1» (Новокузнецк, 2015), отделения челюстно-лицевой хирургии ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (Томск, 2015), что подтверждено соответствующими актами внедрения. Материалы, полученные при диссертационном исследовании, используются в учебно-методической работе на кафедрах стоматологического профиля ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Кемерово, 2016), что подтверждено актом внедрения.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них – 3 в журналах, рецензируемых ВАК, 1 – методические рекомендации, утвержденные ДОЗН Кемеровской области.

Личный вклад автора

Диссертация является результатом собственных исследований, проведенных на базе кафедры хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии с курсом офтальмологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Автору принадлежит инициатива по совершенствованию методов лечения пациентов с одонтогенной флегмоной, сформирована рабочая гипотеза, разработана программа и план проведения исследования. Самостоятельно проведена работа с архивным материалом. Все клинические этапы исследования выполнены лично автором. Так же автор принимал участие в наборе и изучении лабораторного материала исследования. Автором проделан анализ, интерпретация и изложение полученных данных, их статистическая обработка, формулировка выводов, разработка практических рекомендаций и их внедрение в практическую деятельность челюстно-лицевых стационаров.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 117 страниц компьютерного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также библиографического списка, который включает 142 отечественных и 52 зарубежных источника. Диссертация содержит 15 рисунков, 21 таблицу.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблема гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, развитие и течение процесса

Лечение больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области остается по-прежнему одной из основных задач клиник челюстно-лицевой хирургии. Эта патология является самой распространенной формой септического воспаления в нашей стране. Однако не только тяжесть течения и возможность развития грозных осложнений заставляют исследователей заниматься вопросами улучшения качества и сокращения продолжительности лечения пациентов. Поражая в большей мере трудоспособные слои населения, гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области являются причиной длительного нахождения больных на этапах стационарного и амбулаторного лечения, тем самым приобретают свою социально-экономическую значимость [28, 29, 38, 97, 117].

Несмотря на организуемые меры профилактики данной патологии, количество больных по-прежнему остается высоким, и по подсчетам специалистов составляет от 23 до 38% от числа всех больных обратившихся за помощью челюстно-лицевого хирурга [3, 7, 13, 21].

Развитие осложнений, таких как сепсис, медиастинит, пневмония, являются нередким исходом тяжелого течения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [27, 50, 51, 95, 145, 172, 177, 178]. Специалистам приходится сталкиваться с изменениями привычной картины заболевания и переходом процесса в вялотекущую или агрессивную форму [52, 133, 134, 135, 151, 153, 189, 191]. В определенных случаях лечение острых форм воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области ведет не к полному выздоровлению пациентов, а лишь к хронизации процесса. Нередко причиной подобного явления может послужить

нерациональная противомикробная терапия, неадекватное и несвоевременное хирургическое пособие, усиление вирулентной активности и антибактериальной резистентности микробного агента, а так же нарушение иммунного статуса больного [75, 99, 116, 117, 137, 154, 155, 181].

Течение и исход гнойно-воспалительного процесса всегда находились в центре внимания исследователей, и микробному фактору в его развитии всегда уделялась главенствующая роль. По опубликованным результатам исследований середины прошлого столетия в своем большинстве микробный пейзаж очагов одонтогенной инфекции представлен монокультурой *Staphylococcus* spp. или *Streptococcus* spp. Нередко выявляли их ассоциации с *Diplococcus* spp. и др. [134].

В последние годы, в связи с развитием техники, методов и средств микробиологической диагностики, произошли изменения во взглядах на видовой состав микрофлоры воспалительных очагов в челюстно-лицевой области. Анаэробное культивирование позволило выявить, что определяющими в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний служат бактериальные ассоциации с облигатными анаэробными неспорообразующими видами микроорганизмов. На долю облигатно-анаэробных микроорганизмов приходится 65-67 % от всех выделяемых штаммов. Несомненно, присутствие в ране стрепто-стафилококковой микрофлоры имеет большое значение, но без учета выделения анаэробов искажаются результаты диагностики. С этим было связано большое количество ранее обнаруживаемых так называемых «стерильных» посевов, когда в исследуемом материале из гнойной раны не выявлялось микроорганизмов [91, 92]. Результаты исследований микробной обсемененности послеоперационных ран у больных с одонтогенными флегмонами, проведенных Т.Р. Гарайшиным показали, что в 15,1% случаях из 100 обследованных роста микроорганизмов не обнаружено; в 44% – высевался *Streptococcus* spp.; в 81,1% – в посевах обнаружен симбиоз *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp; у 7, 5% – симбиоз *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli* и с другими грамотрицательными бактериями. Среди анаэробов встречались грамотрицательные (*Bacteroides* spp., *Veillonella* spp.) и грамположительные бактерии (*Peptostreptococcus* spp., *Eubacteria*) [22].

Согласно данным Т.Г. Робустовой (2004), до 70% флоры при распространенных абсцессах и флегмонах представлено ассоциацией анаэробных бактерий с грамотрицательными возбудителями и *Staphylococcus* spp. [89]. Анализ микрофлоры одонтогенных флегмон свидетельствует о наличии в раневом экссудате до 90% неспорообразующих анаэробов [34, 42, 65, 66], значительно усугубляющих течение воспалительного процесса и клиническую картину заболевания. Являясь условно-патогенными, эти микроорганизмы отличаются высокой токсичностью, вирулентностью и устойчивостью к большому количеству антибактериальных препаратов [171].

Н.Н. Бажанов (1995) отмечает, что при абсцессах и флегмонах одонтогенной этиологии до 75% флоры составляют *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. и *Campylobacter* spp., при этом из них анаэробы – 60%, аэробы – 40% (преимущественно *Staphylococcus* spp.) [7].

В своих исследованиях Ф.Р. Батырбекова (1999) подчеркивает, что в 96% случаев причиной развития флегмон челюстно-лицевой области являются не санированные очаги одонтогенной инфекции [10]. О высокой распространенности воспалительных изменений пародонта в различных возрастных группах свидетельствуют и эпидемиологические исследования населения различных регионов нашей страны. Согласно представленным литературным источникам, до 40% случаев развития периоститов, и до 60% абсцессов и флегмон оказываются спровоцированы предшествующим некачественным эндодонтическим лечением [20, 89].

Антигенные свойства фрагментов микробной клетки вызывают не только сенсбилизацию тканей, но и самостоятельно повреждающе воздействуют на биологические структуры [66, 169, 188]. Микробы, продукты их жизнедеятельности и распада лимфогенным путем распространяются в регионарные лимфатические узлы из первичного очага, гематогенным путем их распространение идет по протяжению вдоль сосудов Гаверсовых каналов, также через дефекты компактной пластинки кости, нередко возникающее при

гранулирующем периодонтите патогенные компоненты мигрируют в околочелюстные мягкие ткани [103, 104, 107].

Изучению количественных и качественных показателей бактериальной обсемененности послеоперационной раны в микробиологии уделяется значительное внимание. Исследователи утверждают, что видовая характеристика микробного пейзажа раневой поверхности не способна в полной мере отразить активность инфекционного процесса, в то время как содержание микробов в 1г биоптата, взятого из глубины гнойного очага, является единственным объективным критерием бактериальной загрязненности [57, 144]. Согласно опубликованным данным, у пациентов с легкой и средней тяжестью течения флегмонозных поражений челюстно-лицевой области число микробов в биоптате пораженных тканей составляет от $1-2 \times 10^5$ до 2×10^6 КОЕ/г, а в случаях тяжелого течения процесса показатель достигает $2-4 \times 10^9$ КОЕ/г [5, 6, 72].

Неотъемлемой характеристикой очага гнойной инфекции авторы считают его постоянную тенденцию к изменению видового состава микрофлоры, мутациям и изменениям свойств возбудителя. В последние годы медики все чаще сталкиваются с совершенно новыми высоковирулентными формами микроорганизмов, осложняющими течение гнойного процесса. Все это способно обуславливать рост числа антибиотикорезистентных штаммов, снижение эффективности противомикробной терапии и, как следствие, неуклонное увеличение числа тяжело поддающихся лечению форм одонтогенной гнойной инфекции [40, 71, 132, 146, 156]. Безусловно, видовой состав микробной раны оказывает непосредственное влияние на течение гнойно-воспалительного процесса, однако качественный характер последнего остается неизменным. Независимо от локализации воспалительного процесса и происхождения этиологического фактора в зоне острого воспаления всегда развивается стандартный комплекс тканевых изменений [57].

В соответствии с современными представлениями о патогенезе воспаления, проникновение возбудителя в организм человека вызывает ответную защитно-приспособительную сосудисто-тканевую реакцию на повреждение, реализующую

себя следующим образом: изменением кровообращения, преимущественно в микроциркуляторном русле, повышением сосудистой проницаемости, миграцией лейкоцитов в зону повреждения и их активную деятельность в ней, направленную на восстановление гомеостаза, высвобождением биологически активных веществ, с последующими физико-химическими изменениями в тканях. Наряду с этим, с момента проникновения возбудителя во внутреннюю среду, в организме запускается поток клеточных и молекулярных реакций, направленных на его защиту от генетически чужеродных факторов и получивший название иммунного ответа [69, 73, 124, 165, 170, 173, 184, 186]. Изучению роли последнего в развитии и течении воспалительного процесса в настоящее время уделяется большое внимание.

1.2 Иммунология инфекционного процесса

Состояние иммунитета и неспецифической резистентности организма играют ключевую роль в определении характера течения всех инфекционных процессов [36, 60, 89, 139, 166]. Мононуклеарно-фагоцитарная система, включающая в себя дендритные клетки, моноциты, нейтрофилы, макрофаги и регуляторы их функций является основным механизмом, обеспечивающим борьбу с инфекцией в организме [18, 19].

При гнойно-воспалительном процессе глубина повреждения ткани и связанная с ним интенсивность воспалительной реакции во многом зависит от активности ферментов нейтрофилов, преобладающих в зоне воспаления [41]. Повреждающие воздействия и чужеродные агенты запускают активацию клеток, присутствующих в месте их внедрения: эндотелиальных клеток мелких сосудов, резидентных макрофагов, а также эпителиоцитов. Мигрирующие нейтрофилы и моноциты осуществляют фагоцитоз после своей дифференцировки в макрофаги [142].

Фагоцитоз является основным неспецифическим механизмом защиты организма от микробных агентов и является ключевым звеном в развитии иммунного ответа [160, 164]. Последствием состоявшегося фагоцитоза являются: расщепление фагоцитированного материала, секреция литических ферментов и окислительных радикалов, продукция и секреция цитокинов, процессинг и представление антигена [168, 183]. В настоящее время доказано, что представление антигена для распознавания Т-лимфоцитами осуществляется главным образом макрофагами, а также дендритными клетками лимфатических узлов, селезенки и других тканей, М-клетками лимфатических фолликулов пищеварительного тракта [74, 124, 143, 152].

Макрофаги (клетки системы мононуклеарных фагоцитов) являются активно фагоцитирующими клетками, содержащими целый ряд внутриклеточных ферментов для переваривания поглощенного материала и имеющих необходимый аппарат для их выработки [106, 176, 182]. К представителям системы таких клеток относят монобласты, промиелоциты костного мозга, моноциты крови, тканевые макрофаги (гистиоциты соединительной ткани, купферовские клетки печени, остеокласты костной ткани и др.).

Различают две основные формы макрофагов: свободные (рассеянные по всему организму и способные мигрировать во все ткани) и фиксированные (накапливающиеся в очаге воспаления) [81, 82]. Считается доказанным, что макрофаги – это главные клетки-регуляторы иммунной реакции, так как именно они являются первыми клетками запускающими процесс формирования клона иммунокомпетентных эффекторов и в большей мере определяют величину будущего специфического иммунного ответа [17, 93, 148, 163].

В настоящее время известно более 100 биологически активных веществ, секретлируемых макрофагами, активированными бактериальным агентом, среди них:

1. Протеазы: активатор плазминогена, коллагеназа, эластаза, ангиотензин-конвертаза.

2. Медиаторы воспаления и иммуномодуляции: $\text{TNF}\alpha$, IL-1, 3, 6, 8, 10, 12, 15, ИФН, лизоцим, компоненты системы комплемента.

3. Факторы роста: CSF-GM, CSF-G, CSF-M, FGFs, TGF.

4. Факторы свертывающей системы и ингибиторы фибринолиза: V, VII, IX, X, ингибиторы плазминогена, ингибиторы плазмина.

5. Адгезивные вещества: фибронектин, протеогликаны и др. [124, 158, 170].

Появляющиеся в очаге повреждения вслед за моноцитами/макрофагами нейтрофильные гранулоциты выделяют медиаторы, повышающие проницаемость сосудов, осуществляют фагоцитоз, и посредством содержащихся в них азурофильных и специфических гранул реализуют воспалительный ответ [14, 43, 79, 106]. Одним из главных его проявлений является экстравазкулярная миграция и аккумуляция нейтрофилов в участке повреждения. Специфические гранулы этих клеток содержат щелочную фосфатазу и бактерицидные катионные белки. Обладая выраженными коагулянтными и антикоагулянтными свойствами, они способствуют выделению гистамина и тем самым повышают сосудистую проницаемость [44, 80, 192, 194].

Активированные бактериальными антигенами, образующимися в результате фагоцитоза возбудителя, тканевые макрофаги продуцируют целый ряд цитокинов – $\text{TNF}\alpha$, IL- 1β , 8, 12 и др., которые в свою очередь оказывают активирующее воздействие на новые популяции клеток, мигрирующих в очаг воспаления (NK-клетки, моноциты, нейтрофилы). Популяции этих клеток также начинают продукцию цитокинов и тем самым вовлекают в процесс защиты все новые и новые клетки [122, 126].

Цитокины – это белковые или полипептидные продукты преимущественно активированных клеток иммунной системы, лишенные специфичности в отношении антигенов и являющиеся медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении [142]. Они регулируют не только амплитуду, но и продолжительность воспалительного и иммунного ответов [120, 121, 190].

Про- и противовоспалительные цитокины обеспечивают развитие полноценной и адекватной воспалительной реакции в организме и являются факторами смены фаз септического процесса [39, 45, 94, 96, 120, 121]. Исследователями опытным путем было доказано, что продуцируемые макрофагами и Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию бактериальными антигенами цитокины являются ключевыми медиаторами всех воспалительных реакций. Эндотоксины грамотрицательных бактерий активируют макрофаги и стимулируют их к продукции $\text{TNF}\alpha$, IL-1 , 6, 8, 12, а экзотоксины и антигены грампозитивных бактерий – к секреции IL-1 , 2, ИФН γ , $\text{TNF}\alpha$. В течении механизмов иммунного ответа противовоспалительные цитокины в первую очередь играют защитную роль, поскольку обеспечивают миграцию в зону воспаления дополнительного числа клеток-эффекторов (макрофагов, нейтрофилов), стимулируют их фагоцитарную активность и активируют запуск антигенспецифического ответа, что в совокупности способствует элиминации патогенного материала, последующему запуску регенераторных процессов и выздоровлению организма [129, 161, 185, 187].

Довольно часто острые формы гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области в своем течении отступают от описанной схемы. По мнению большинства исследователей, доминирующим причинным фактором вялотекущего характера заболеваний и его переходом в хроническую форму является неадекватный или недостаточный воспалительный ответ и несостоятельность специфической иммунной реакции [159, 174].

В современной научной литературе имеется множество данных о сопряженности развития и хронизации гнойных воспалительных процессов с выраженными в этой и или степени изменениями иммунного статуса, классифицируемыми как вторичные иммунодефицитные состояния [9, 11, 30, 31, 32, 115, 162]. Все больше данных в современной научной литературе посвящено участию цитокинов и радикал-опосредованных механизмов в формировании и развитии хирургической инфекции и связанной с ней иммунной недостаточности [2, 46, 47, 50, 56, 68]. В тоже время нельзя исключать, что одной из причин

развития иммунных нарушений у больных с гнойной патологией могут являться действия факторов оперативного стресса, изменения метаболизма, дефицит питания и наличие исходной иммунокомпromетированности и т.д. [33, 78, 105, 179]. В современном мире иммунология, как одна из важнейших медико-биологических дисциплин, прогрессирует с невероятной быстротой. Ежегодно ее багаж пополняют результаты исследований, проводимых учеными разных стран мира. Благодаря им свое отражение в иммунологической картине находят различные патологические состояния человеческого организма.

1.3 Лабораторная диагностика и ключевые показатели нарушений иммунных механизмов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области

У больных с септической патологией ключевую значимость в диагностике вторичного иммунодефицита приобретают современные методы лабораторной диагностики, комплексно отражающие функциональное состояние всей иммунной системы организма и включающие в себя развернутые данные о ее клеточной составляющей [24, 62, 63, 64, 180, 191, 193].

По мнению некоторых исследователей, из анализируемых показателей иммунологической картины заболевания, у пациентов с флегмоной челюстно-лицевой области наиболее важными манифестными маркерами заболевания являются экспрессия мембранных рецепторов нейтрофильных гранулоцитов и субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, что характеризует данные показатели, как наиболее значимые диагностические индикаторы степени тяжести патологического процесса и эффективности проводимого лечения [15, 113, 131, 141].

При острых одонтогенных патологических процессах мягких тканей отмечено нарушение показателей клеточных факторов иммунитета. Объективно

уточнить наличие иммунодефицита и отразить тяжесть раневого процесса позволяют выявленные изменения уровня активированных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.

По данным лабораторных наблюдений отмечено снижение как процентного, так и абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов периферической крови больных с флегмонами челюстно-лицевой области [129]. В своем исследовании А.А. Корженевский (2009) доказал наличие умеренного нейтрофильного лейкоцитоза, минимального содержания сывороточных Ig классов G и A, повышение уровня ЦИК и снижения содержания CD8 и CD16 лимфоцитов у больных с локальными гнойно-воспалительными процессами [54]. Также отмечено, что средние значения показателей цитокинового статуса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями лица и шеи заметно отличались от таковых у здоровых лиц. В частности, у больных были повышены уровни IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, L-10 на фоне снижения IL-4 [98].

По представлениям ряда авторов, особенностью флегмон челюстно-лицевой области является мукозный тип гуморального ответа, характеризующийся высоким уровнем IgA при относительно низких концентрациях IgG и IgM, что в клиническом проявлении соответствует более затяжному течению воспалительного процесса [88]. Снижение содержания IgA на пике заболевания с его дальнейшей нормализацией и повышением уровня IgG на завершающих этапах процесса служат благоприятным прогностическим критерием. В тоже время снижение уровня IgG у пациентов с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области по данным ряда исследователей является одним из прогностических признаков ареактивности иммунного ответа и обусловленной ею тенденции к затяжному течению заболевания [12, 144].

При изучении цитокинового статуса крови больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области рядом авторов было выявлено достоверное повышение уровня IL-1 β , IL-6 и TNF α в острый период заболевания, коррелировавшее с тяжестью гнойно-воспалительного процесса. В раневом отделяемом концентрации провоспалительных цитокинов в первые сутки

также были максимальны, а особенностью пациентов с наиболее распространенным гнойно-воспалительным процессом было отсутствие снижения концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF α в раневом отделяемом на вторые сутки. Содержание IL-10 в крови и ране в острую стадию заболевания во всех группах больных было снижено и восстанавливалось лишь к 7-м суткам. У больных с тяжелым течением заболевания нормализации уровня IL-10 не происходило и на 14-е сутки [130].

В.А. Киселев (1987) у больных с гнойно-воспалительной патологией различной степени тяжести наблюдал отсутствие значимых изменений в содержании как Т-, так и В-клеток лимфоидного ряда. При этом, по данным авторов отмечалось некоторое увеличение уровня нулевых клеток и снижение иммунорегуляторного индекса за счет уменьшения концентрации CD4 и увеличения числа CD8 лимфоцитов [74]. У больных с гнойной патологией исследователями отмечено снижение таких показателей фагоцитоза, как фагоцитарная активность нейтрофилов крови и завершенность фагоцитоза [119].

При анализе функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови больных с различными формами гнойно-воспалительных заболеваний было отмечено отчетливое падение их спонтанной активности и способности к хемотаксису. Причем степень снижения спонтанной и хемотаксической активности прямо пропорциональна тяжести течения патологического процесса [1, 35, 87, 100, 149, 150]. Доказано, что подобная ситуация может быть обусловлена снижением активности ряда ферментов: дегидрогеназы, щелочной и кислой фосфатазы, миелопероксидазы, АТФазы, N-ацетил-мурамилгидролазы [122, 128].

Информативность показателей фагоцитарной и функционально-метаболической активности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови прежде всего, связана с однотипными изменениями этих клеток в развитии острых гнойно-воспалительных процессов, при которых они являются основными эффекторами, определяющими возможность развития и характер течения процесса [25, 76]. По данным ряда зарубежных авторов при первичном

обследовании практически у всех обследованных больных с гнойно-воспалительными процессами регистрировались усиления фагоцитарной активности микрофагов периферической крови, о чем свидетельствовали повышенные средние значения их спонтанной фагоцитарной активности [175].

Данные литературы показывают, что на разных стадиях течения воспалительного процесса показатели сдвигов иммунограммы также различны. Например, уровень Т-супрессоров в начале воспалительного процесса уменьшается и увеличивается в разгар воспаления. Число В-лимфоцитов повышается лишь в последующих стадиях воспаления, а Т-лимфоцитов может оставаться сниженным при неизменности или повышении их абсолютного количества. Исследователи утверждают, что подобные сдвиги характерны для всех нормально текущих одонтогенных инфекционных процессов [62, 167].

По представлениям ряда авторов в развитии и исходе острого гнойного патологического процесса особое место занимает степень реактивности организма [30, 137]. Волнообразное течение и фазность процесса при одонтогенных абсцессах и флегмонах были выявлены по результатам изучения динамики иммунологических показателей и их диагностической значимости, при этом, по мнению авторов, было установлено, что основные значимые показатели касаются именно неспецифической резистентности организма [108, 109].

Установлено, что у пациентов с нормоэргическим типом иммунного ответа на острую одонтогенную инфекцию отмечается двукратное повышение фагоцитарной активности лейкоцитов и умеренное уменьшение числа Т-хелперов, при том как количество Т-супрессоров остается без изменений. Гипоэргический вариант ответа на воспаление характеризовался снижением фагоцитарной активности лейкоцитов и числа Т-хелперов, вялым и затяжным течением процесса, умеренным или крайне скудным выделением гнойного экссудата, медленным заживлением. При гиперэргическом типе воспаления клинические и лабораторные проявления оказывались наиболее выраженными, фагоцитарная активность лейкоцитов повышалась в три раза, при этом показатели клеточного иммунитета почти не изменялись [86, 167].

При изучении показателей системного иммунитета больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области по сравнению с показателями доноров достоверно увеличено число лейкоцитарных лимфоцитов, снижено относительное и абсолютное число CD3, CD4 лимфоцитов и абсолютное число CD8, CD16 лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс. При исследовании гуморального звена иммунитета обнаружено достоверное снижение абсолютного и относительного содержания CD19 лимфоцитов, повышение уровня IgA и циркулирующих иммунных комплексов [147].

Постоянная персистенция патогенного фактора и интоксикация организма обеспечивают стабильную антигенную стимуляцию иммунокомпетентной системы, что в свою очередь не только повышает ее функциональную нагрузку, но и повреждающее воздействует на все иммунные механизмы защиты. В этих условиях отмечается нарушение популяционного и субпопуляционного балансов лимфоцитов, торможение активности свободных и тканевых макрофагов, что неминуемо влечет за собой развитие иммунологической недостаточности. Наряду с этим, снижение активности макрофагов и угнетение их способности к хемотаксису, неизбежно приводит к нарушению фагоцитоза, что в свою очередь обеспечивает постоянную персистенцию микробов и как следствие – ведет к затяжному течению и хронизации заболевания [15, 19, 37, 55, 110, 150].

Наличие в различной степени выраженного иммунодефицита в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний, ведущего к их осложненному течению и хронизации на сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения [125, 126]. Разработкой методов его определения и использования как ключевого прогностического признака в диагностике воспалений любой локализации занимаются сотни ученых разных стран мира. Становится совершенно очевидной необходимость поиска современных методов борьбы с гнойно-септической патологией мягких тканей и костей лицевого скелета, а также профилактики хронизации острого воспаления кости путем эффективного воздействия на точки

нарушения иммунологических реакций, в том числе с помощью препаратов модулирующих адекватный и своевременный иммунный ответ [67, 123].

1.4 Иммуномодулирующая терапия в лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области

Согласно определению Р.М. Хаитова (2006), иммуномодуляторы представляют собой лекарственные препараты, восстанавливающие функции иммунной системы в пределах ее исходного состояния. В этом заключается их главное отличие от других видов иммуностропных препаратов. В настоящее время существует несколько классификаций иммуномодуляторов, распределяющих препараты по их происхождению и, главным образом, по точкам приложения в цепи иммунных реакций [124, 140].

Так, свое применение в лечении больных с острыми одонтогенными воспалительными процессами нашли представители группы естественных цитокинов, препараты Лейкинферон и Суперлимф. Полученные *in vitro* при индукции лейкомаксы и мононуклеаров человеческого и животного происхождения, они представляют собой комплекс интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, TGF. Фармакологический эффект данных препаратов заключается прежде всего в воздействии на клетки врожденного иммунитета: нейтрофилы, моноциты/макрофаги [126]. Учитывая показатели цитокинового статуса больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, исследователям удалось доказать эффективность применения этих препаратов в лечении больных с данной патологией. Анализ результатов клинических наблюдений показал, что включение иммуномодуляторов Лейкинферон и Суперлимф в программу базисной терапии больных с острыми одонтогенными периоститами, одонтогенными абсцессами и флегмонами позволило быстрее

восстановить выявленные у больных нарушения иммунной системы и ускорить процесс очищения воспалительного очага от гнойного содержимого [23, 24].

Представителем группы химически чистых низкомолекулярных иммуномодуляторов, также прошедших свое клиническое испытание в борьбе с гнойной патологией челюстно-лицевой области является отечественный препарат Полиоксидоний. Иммуномодулирующий эффект Полиоксидония заключается в модулирующем действии на продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, что проявляется в понижении повышенных и повышении пониженных уровней IL-1, 6, TNF; активации NK-клеток и резидентных макрофагов ретикуло-эндотелиальной системы, что ведет к более быстрой элиминации из организма чужеродных частиц [126, 127].

В ходе эксперимента доказано, что включение Полиоксидония в комплексную терапию больных с флегмонами челюстно-лицевой области демонстрирует свою эффективность на скорости нормализации показателей общего состояния пациентов и локальной картины течения раневого процесса. Клинически это проявлялось в сокращении сроков экссудации, скорейшем запуске регенеративных механизмов, и как следствие в сокращении периода госпитального лечения [4].

Свою эффективность в лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области показали и представители группы тимических иммуномодуляторов. Главной мишенью в организме для иммуномодуляторов тимического происхождения являются Т-лимфоциты. При исходно пониженных показателях Т-клеточного звена иммунитета препараты этого ряда повышают количество Т-клеток и их функциональную активность [77, 126]. Включение в комплексную терапию больных с одонтогенной гнойной патологией представителя данной группы иммуномодулятора Тамерит, способствовало более быстрой нормализации выявленных у больных изменений количественного соотношения субпопуляций иммунокомпетентных клеток и уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, что способствовало более

раннему купированию воспалительного процесса, ускорению ранозаживления и сокращению сроков нормализации общего состояния пациентов [113, 114].

В лечении иммунодефицитных состояний, возникающих при инфекционных, гнойных и септических процессах прошел клиническую апробацию и другой представитель данной группы модуляторов – Имунофан. Фармакологическое действие Имунофана основано на достижении коррекции иммунной и окислительно-антиокислительной систем организма. Действие препарата начинает развиваться в течение 2-3 часов (быстрая фаза) и продолжается до 4 мес (средняя и медленная фазы). В течение быстрой фазы (продолжительность до 2-3 суток) прежде всего, проявляется детоксикационный эффект – усиливается антиоксидантная защита организма путем стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферрина, активности каталазы. Препарат нормализует перекисное окисление липидов, ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина в крови и продукции медиаторов воспаления. В течение средней фазы (начинается через 2-3 суток, продолжительность – до 7-10 суток) происходит усиление реакций фагоцитоза и гибели внутриклеточных бактерий и вирусов. В течение медленной фазы (начинает развиваться на 7-10 сутки, продолжительность до 4 месяцев) проявляется иммунорегуляторное действие препарата, а именно восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета. В этот период наблюдается восстановление иммунорегуляторного индекса и увеличение продукции иммуноглобулинов [61].

В борьбе с гнойной патологией челюстно-лицевой области нашел свое применение полусинтетический иммуномодулятор микробного происхождения Ликопид. Согласно литературным данным, использование в комплексном лечении лимфаденитов челюстно-лицевой области препарата Ликопид приводит к более благоприятному клиническому течению заболевания и сокращению сроков госпитализации пациентов. В лечении больных с данной патологией препарат оказывает стимулирующий эффект на Т-клеточный ответ, на восстановление корреляционных связей между отдельными звеньями иммунитета, модулирует

фагоцитарный захват и метаболическую активность нейтрофилов, вызывает стимуляцию антителогенеза, активацию клеточного ответа и неспецифической резистентности организма [8, 48, 58, 83, 84, 85].

Включение Ликопида в комплекс традиционной терапии острых одонтогенных периоститов продемонстрировало его высокую клинико-иммунологическую эффективность, что выражалось в сокращении сроков гноетечения, более быстром исчезновении инфильтрации и отека в зоне воспаления, а также в восстановлении параметров иммунного статуса больных за счет прироста Т-хелперов, снижения Т-супрессоров, развитии адекватного уровня продукции Ig основных классов и ликвидации дефектов фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов [53, 112].

Действующее вещество Ликопида – глюкозаменилмурамилдипептид (ГМДП), представляет собой минимальный биологически-активный фрагмент пептидогликана, входящего в состав клеточной стенки всех известных бактерий. В процессе фагоцитоза, экспрессия ГМДП осуществляется макрофагами в ходе переваривания захваченного материала. Этот процесс в организме течет непрерывно и обуславливает поддержание резервов иммунной защиты в состоянии постоянной готовности.

Естественная иммуномодулирующая активность Ликопида индуцирует запуск макрофагально-фагоцитарного, гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Действие препарата скорее приближено к процессу природной иммунорегуляции. Его способность активировать иммунную систему обусловлена наличием в цитоплазме иммунокомпетентных клеток специфических NOD2-рецепторов для ГМДП, обнаруженных, главным образом, среди представителей фагоцитирующей системы организма – моноцитах/макрофагах, гранулоцитах, дендритных и эпителиальных клетках. Связывание ГМДП с рецептором приводит к целой цепи внутриклеточных реакций, заканчивающихся активацией фактора транскрипции NF- κ B. Приникая в ядро клетки, этот регуляторный белок запускает множество генов, индуцирующих и поддерживающих воспаление и, в частности, генов провоспалительных

цитокинов. Цитокины, в свою очередь, вызывают стимуляцию эффекторных функций фагоцитов (фагоцитоз, продукция активных форм кислорода, активность лизосомальных ферментов, презентация антигенов) и индуцируют размножение и созревание клеток приобретенного иммунитета – Т- и В-лимфоцитов. У активированных Т-клеток наблюдается усиление цитотоксического потенциала, а В-лимфоциты увеличивают синтез иммуноглобулинов. Через продукцию колониестимулирующих факторов ГМДП индуцирует лейкопоз и восстанавливает количество гранулоцитов. Таким образом, ГМДП активирует все звенья иммунной системы, что в конечном итоге приводит к усилению противоинфекционного (антибактериального, противовирусного, противогрибкового) и противоопухолевого иммунитета [16, 101, 123, 126].

Несмотря на широкую географию применения упомянутых иммуномодулирующих препаратов, в доступной научной литературе нами не было обнаружено данных об их использовании в попытках снижения частоты хронизации острой одонтогенной инфекции челюстных костей, что и послужило поводом к настоящему исследованию.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводились на клинической базе ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России в отделении челюстно-лицевой хирургии ГАУЗ КОКБ г. Кемерово и клинической базе ГБОУ ДПО НГИУВ в отделении челюстно-лицевой хирургии МБЛПУ ГКБ №1 г. Новокузнецка.

Исследования с участием людей соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ РФ от 19.06.2003г. №266. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие на участие.

Выполнение работы осуществлялось в соответствии с программой и планом ее проведения. Программа определяла стратегию и этапы исследования:

- организационный;
- сбор информации;
- анализ полученных результатов;
- разработка рекомендаций и внедрение в практику.

В качестве изучаемого явления рассмотрены клинические показатели течения раневого процесса и факторы иммунной защиты крови пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области.

С позиции доказательной медицины настоящая работа относится к разряду рандомизированных контролируемых исследований, дизайн которого отображен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Программа исследования

2.1 Объект архивного исследования

В рамках настоящей работы проведено исследование 19273 единиц архивной документации за период с 2009 по 2015 годы. Изучение материала проводилось по анализу медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у, утвержденная приказом Минздрава СССР от 04.10.1980г. №1030) с диагнозом МКБ-10 (K10.2, K12.2, L02.4, L03.2), а также по статистическим картам выбывших из стационара (форма № 066/у – 02, утвержденная приказом Минздрава РФ от 30.12.2002г. № 413).

С целью определения уровня распространенности гнойно-воспалительной патологии среди населения региона исследовали следующие нозологические формы заболеваний: острый гнойный периостит челюстей, острый гнойный лимфаденит и аденофлегмона лица, одонтогенная флегмона лица, фурункул и карбункул лица, острый и обострившийся хронический одонтогенный и травматический остеомиелиты челюстей.

Для анализа частоты хронизации воспалительных процессов челюстных костей среди пациентов челюстно-лицевых стационаров изучены архивные данные, позволяющие установить количество случаев повторных госпитализаций больных после лечения острой гнойной патологии с целью проведения плановой оперативной санации очага хронической инфекции, либо поступавших в стационар повторно с клиникой обострения хронического заболевания. Данное исследование проведено среди групп пациентов, которым на этапе первичной госпитализации установлены диагнозы:

- одонтогенная флегмона;
- острый одонтогенный остеомиелит, осложненный флегмоной.

2.2 Объект клинико-лабораторного исследования

В течение 2012-2016 годов проведено клиническое и лабораторное обследование 214 пациентов обоих полов в возрасте от 20 до 60 лет с флегмоной челюстно-лицевой области одонтогенной этиологии, обратившихся за лечением в специализированный челюстно-лицевой стационар.

Критерии включения и исключения пациентов из проводимого клинико-лабораторного исследования отображены в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения и исключения пациентов из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> - пациенты в возрасте от 20 до 60 лет - наличие разлитого одонтогенного острого гнойно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области - добровольное согласие на исследование - отсутствие аллергических реакций в анамнезе на компоненты используемых в исследовании препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> - заболевания иммунной, эндокринной системы, другие общесоматические заболевания в острой или декомпенсированной форме - нарушение психического статуса - отказ от предполагаемого обследования - несоблюдение режима лечения и послеоперационного наблюдения

По нозологическим формам с учетом классификации МКБ-10 группа исследования представлена пациентами с диагнозами K10.2, K12.2 и L03.2, кодирующими одонтогенную флегмону челюстно-лицевой области.

По количеству и локализации вовлеченных в гнойный патологический процесс анатомических областей группа исследования представлена пациентами с

флегмонами, включающими не более трех клетчаточных пространств согласно классификации А.И. Евдокимова (1958):

- клетчаточные пространства, располагающиеся около верхней челюсти (подглазничная, скуловая и орбитальная области, височная, подвисочная и крылонёбная ямки);

- клетчаточные пространства, располагающиеся около нижней челюсти (подбородочная, щечная и поднижнечелюстная области, крыловидно-нижнечелюстное, окологлоточное и субмассетериальное пространство, область околоушной слюнной железы и позадичелюстной ямки);

- дно полости рта (верхний и нижний отделы);

- клетчаточные пространства шеи.

Распределение пациентов по группам исследования обосновано различием схем проводимой в послеоперационном периоде консервативной терапии. Выделена группа пациентов получавших на всех этапах исследования стандартную схему лечения (базовая терапия (БТ), n=118), и группа, в которой базовая терапия без изменений была дополнена назначением комбинации иммуномодуляторов (базовая терапия (БТ) + иммуномодулирующая терапия (ИМТ), n=96).

Все пациенты представлены тремя возрастными группами:

- 20-30 лет: 60 человека;

- 31-45 лет: 65 человек;

- 46-60 лет: 89 человек.

С целью лабораторного контроля полученных клинических результатов исследования, из числа пациентов группы БТ+ИМТ создана подгруппа наблюдения (n=59), а из числа пациентов группы БТ – подгруппа сравнения (n=54).

2.3 Клинические методы исследования

При проведении обследования использовались клинические методы определения общего и локального статуса: опрос и осмотр пациента с применением стандартной методики и необходимого набора инструментов в соответствии с медицинской картой стационарного больного (форма № 003/у, утвержденная приказом Минздрава СССР от 04.10.1980г. №1030).

При внешнем осмотре и определении локального статуса отмечалось наличие нарушений конфигурации лица и шеи за счет припухлости их анатомических областей. Визуально оценивался цвет кожных покровов в зоне припухлости (телесного цвета, гиперемия). Пальпаторно выявлялись размеры инфильтрата, болезненность, напряжение кожных покровов, наличие флюктуации. Проводилось определение симптома Венсана. Устанавливался уровень открывания рта, выраженность воспалительной контрактуры, болезненность. При осмотре полости рта определялся «причинный» зуб либо оценивалось состояние лунки ранее удаленного зуба, а также состояние соседних зубов и окружающей слизистой оболочки.

При оценке общего состояния больного на момент поступления в стационар производился расчет степени эндогенной интоксикации по методике М.А. Губина, Ю.М. Харитонova (1961), критерии которой представлены в таблице 2 [26].

При мониторинге общего состояния пациента учитывалась выраженность болевого синдрома и синдрома интоксикации. Местная картина течения раневого процесса характеризовалась по степени инфильтрации краев послеоперационной раны, количеством патологического отделяемого и продолжительностью гноетечения.

Клиническая эффективность терапии оценивалась по трехбалльной шкале выраженности показателей общего и местного статуса пациентов (таблица 3).

Таблица 2 – Критерии оценки степеней интоксикации

Критерии	Степень интоксикации		
	I	II	III
Жалобы	В основном местного характера	В основном общего характера	Выражены жалобы общего характера
Сознание, контактность, ориентация	Сохранены полностью	Сохранены, умеренное возбуждение	Нарушены (эйфория, бред, кома)
Температура тела	Субфебрильная	Субфебрильная или гипертермия	Стойкая гипертермия, в терминальной фазе – гипотермия
Частота дыхания в минуту	До 20	До 28	Более 28, ортопноэ
Частота пульса	80-110	110-130	130-190
Артериальное давление	В норме или повышено на 10-15%	Повышено на 15–20%	Неустойчивое, тенденция к снижению
Гематокрит	На верхней границе нормы или умеренно повышен	Гемоконцентрация	Снижен
Общий белок крови, г/л	Нижняя граница нормы	Снижен на 10-15%	Снижен на 20-30%
Мочевина, ммоль/л	1,5-8,3	В норме или умеренно повышена	33,34-100,02
Креатинин, ммоль/л	0,044-1,0	Повышен до 1,129	Выше 1,129
Глюкоза крови, ммоль/л	4,5-5,6	Возможна транзиторная гипергликемия	Как правило, стойкая гипергликемия

Таблица 3 – Оценка общей и местной картины течения воспалительного процесса

Признак	Баллы		
	3	2	1
Выраженность болевого синдрома	Интенсивный (субъективное сохранение жалоб на протяжении более трех дней со дня операции)	Умеренный (жалобы на боли в течение 2-3х дней с момента операции)	Слабовыраженный (жалобы на боли в течение первых суток со дня операции)
Выраженность синдрома интоксикации	Интенсивная (t тела более 38,0 ⁰ С; сохранение гипертермии на протяжении более двух дней с момента операции)	Умеренная (t тела 37,4-38,0 ⁰ С; сохранение гипертермии на протяжении первых двух дней с момента операции)	Слабовыраженная (t тела менее 37,4 ⁰ С; гипертермия в течении первых суток послеоперационного периода)
Инфильтрация краев раны	Выраженная	Умеренная	Незначительная
Количество экссудата	Обильная экссудация гноя	Умеренная экссудация гноя	Незначительная экссудация

Клинически течение раневого процесса после проведенной операции дренирования очага гнойного воспаления оценивалось согласно классификации М.И. Кузина (1990):

1. Фаза воспаления
2. Фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани
3. Фаза реорганизации рубца.

В исходе процесса заживления определялось состояние рубца, наличие или отсутствие признаков формирования свищевого хода как показателя хронизации воспалительного процесса [57].

2.4. Лабораторные и лучевые методы диагностики

Всем пациентам, госпитализируемым в стационар, согласно стандартам медицинских технологий, утвержденным Департаментом охраны здоровья Кемеровской области 15.08.2007г., проводился стандартный комплекс параклинического обследования, включающий:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- анализ свертываемости крови (коагулограмма);
- анализ крови на сифилис, вирус гепатита В, С, иммунодефицита человека;
- общий и биохимический анализ мочи;
- анализ кала на яйца гельминтов и простейших;
- рентгенография органов грудной клетки и костей лицевого скелета в зоне интереса (аппарат «Duo Diagnost», Philips, №11001970, Германия, 2011г.)

2.5 Методы исследования основных звеньев иммунной системы

У всех пациентов подгруппы наблюдения и подгруппы сравнения с целью определения иммунного статуса в динамике на протяжении всего периода лечения производился трехкратный забор крови. Сроки забора, временные интервалы и обуславливающие их принципы отображены на рисунке 2.

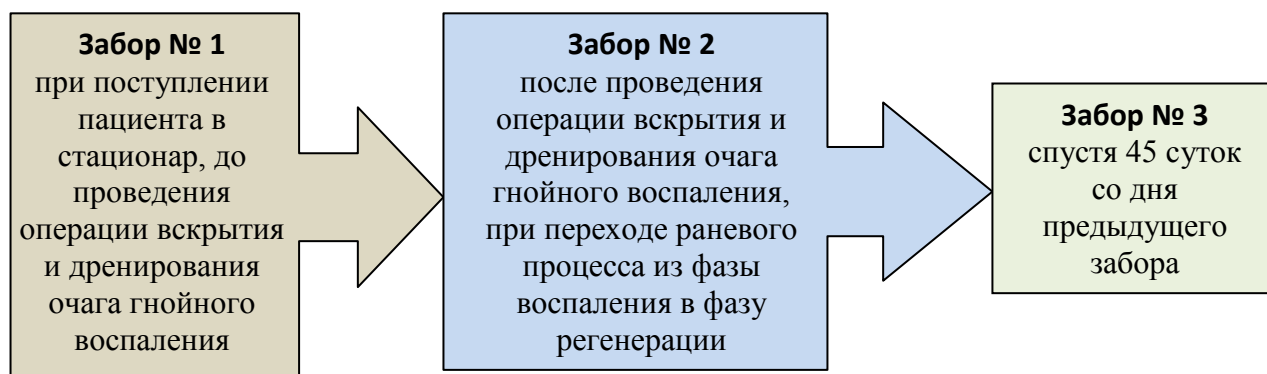


Рисунок 2 – Сроки забора крови пациентов с целью определения показателей иммунного статуса

Забор крови из локтевой вены по стандартной методике производился в три вакуумные системы:

- пробирка с антикоагулянтом (гепарин) – 10 мл;
- пробирка с EDTA К3 – 10 мл;
- пробирка с гелевым активатором – 5 мл.

После проведения процедуры забора осуществлялась немедленная транспортировка материала в иммунологическую лабораторию с соблюдением общепринятых требований к способам и срокам транспортировки.



Рисунок 3 – Пробирки с исследуемым материалом

Получение сыворотки из образцов цельной крови производилось в режиме 1000g в течение 10 минут на лабораторной центрифуге СМ-6М, Латвия, 2010г.

С целью определения концентрации ЦИК, IL-2, IL-4, IL-10, TNF α

допускалось хранение сыворотки в пробирках Эпиндорфа в морозильной камере при температуре -20°C сроком не более двух месяцев [49].

Исследование иммунного статуса проводилось по следующим параметрам:

- Количество лейкоцитов;
- Относительное и абсолютное количество лимфоцитов;
- Определение фагоцитарной активности лейкоцитов: % фагоцитоза, фагоцитарное число;
- CD 3 (Т-лимфоциты);
- CD 4 (Т-хелперы);
- CD 8 (Т-цитотоксические);
- ИРИ (CD4 / CD8) – иммунорегуляторный индекс;
- CD 56 (NK-клетки);
- CD 19 (В-лимфоциты);
- Иммуноглобулины: Ig G, A, M;
- Циркулирующие иммунные комплексы;
- Определение концентрации цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10, TNF α).

2.5.1 Определение количества лейкоцитов и относительного количества лимфоцитов

Принцип метода: метод импедансометрии основан на регистрации изменений сопротивления в электрической цепи, полученных в результате прохождения подсчитываемых частиц через микроотверстие. Количество образующихся при этом импульсов пропорционально количеству клеток.

Оборудование: автоматизированный гематологический анализатор для диагностического тестирования цельной крови ADVIA 60-CT, Bayer Diagnostics, США, 2011г.

2.5.2 Определение абсолютного количества лимфоцитов

Для определения абсолютного количества лимфоцитов использован расчетный показатель:

$$\frac{OK_{Ли} \times K_{Ле}}{100},$$

где ОКЛи – общее количество лимфоцитов;

КЛе – количество лейкоцитов.

2.5.3 Определение фагоцитарной активности нейтрофилов

Принцип метода основан на микроскопии мазков цельной крови после инкубации с частицами латекса. Определение процента фагоцитоза осуществлялось путем подсчета относительного количества нейтрофилов, поглотивших частицы латекса, от общего числа нейтрофилов. При определении фагоцитарного числа регистрировалось среднее количество частиц латекса, поглощенных одной клеткой.

Оборудование: световой микроскоп Prima Star, Zeiss (40x-1000x), Германия 2008г.

2.5.4 Определение субпопуляционного состава лимфоцитов

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов осуществлялось путем иммунофенотипирования клеток с помощью моноклональных антител и оценкой методом проточной цитометрии. В основе метода лежит принцип определения совокупности поверхностных маркёров (кластеров

дифференцировки) и, как следствие, принадлежности клеток к той или иной субпопуляции.

Оборудование: проточный лазерный цитофлуориметр Cytomics FC 500 «Coulter TQ-Prep Workstation», США, 2010г.

2.5.5 Определение иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA

Определение общего количества основных классов иммуноглобулинов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа.

На первой стадии проведения анализа калибровочные образцы с известными концентрациями IgG, IgM, IgA и исследуемые образцы инкубировали в лунках всех трех типов стрипов, входящих в состав набора реагентов. Стрипы различаются специфичностью иммобилизованных на них антител к тяжелым цепям каждого из иммуноглобулинов соответственно. Затем планшет отмывают. На второй стадии связавшиеся в лунках IgG, IgM, IgA обрабатывали конъюгатом и легкими цепями иммуноглобулинов с пероксидазой хрена. После отмывания избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы выявляли цветной реакцией с использованием хромогена. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации Ig в анализируемом образце. После добавления стоп-реагента измерялась оптическая плотность раствора в лунках и на основании соответствующих калибровочных графиков рассчитывалась концентрация иммуноглобулина в анализируемых образцах.

Оборудование: автоматический ИФА анализатор «Лазурит», «Дайнекс Технолоджис», США, 2012г. Набор реагентов «Имуноскрининг – G,M,A – ИФА – БЕСТ», Россия, 2012г.

2.5.6 Количественное определение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови

Метод основан на проведении реакции твердофазного иммуноферментного анализа.

Принцип метода: C3D-содержащиеся иммунные комплексы (ЦИК) на первом этапе фиксировались анти-C3D антителами, иммобилизованными в лунках микропланшета. Затем, для количественной оценки комплексов IgG-ЦИК использовались специфические анти-IgG антитела, конъюгированные с пероксидазой и ТМВ в качестве ферментного субстрата. Количество продукта, образовавшегося в результате ферментной реакции, измеренное считыванием абсорбции в лунках на длине волны 450 нм, пропорционально уровню IgG-ЦИК комплексов, связавшихся с твердой фазой на первом этапе анализа.

Оборудование: автоматический ИФА анализатор «Лазурит», «Дайнекс Технолоджис», США, 2012г.

2.5.7 Определение цитокинового статуса

Количественное определение содержания IL-2, IL-4, IL-10, TNF α

Определение общего количества основных классов иммуноглобулинов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации цитокинов, производитель ЗАО «Вектор-Бест»:

- Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ. Паспорт № 2981-13;
- Интерлейкин-2-ИФА-БЕСТ. Паспорт № 3436-13;
- Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ. Паспорт № 555-14;
- альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ. Паспорт № 687-14.

2.6 Бактериологические методы исследования

Биологическим материалом для проведения микробиологических методов исследования являлось патологическое раневое отделяемое. Проводилась микроскопия первичных, окрашенных по Граму мазков. Посев экссудата осуществляли на элективные питательные среды – желточно-солевой агар, кровяной агар, агар Шедлера.

Выделение чистых культур проводили с использованием традиционного метода механического разобщения микроорганизмов по поверхности плотной питательной среды (посев по методу Линцея) и изучения изолированных колоний. Идентификацию выделенных штаммов проводили на основании комплекса морфологических, культуральных и биохимических признаков.

Чувствительность выделенного микроорганизма к антибиотикам осуществлялась с помощью бумажных дисков (диско-диффузионный метод) [41, 49].

2.7 Стандартный метод лечения

Всем больным (N=214) проведено комплексное лечение, включающее оперативное пособие, общепринятое медикаментозное и физиотерапевтическое лечение.

Хирургическое вмешательство заключалось в широком рассечении и дренировании гнойного очага. Вскрытие флегмоны проводилось под общим обезболиванием. Оперативный доступ для вскрытия флегмон выбирался с учётом локализации гнойника. Операции проводилась по общепринятой методике. Дренирование ран осуществлялось с помощью полихлорвиниловых полутрубок и

перчаточных дренажей. Хирургическое лечение в большинстве случаев сопровождалось удалением «причинного» зуба, послужившего источником инфекции. Оперативное вмешательство во всех случаях включало в себя взятие мазка из раны на определение микробной флоры и ее чувствительности к антибиотикам. В послеоперационном периоде осуществлялось ежедневное промывание раны Sol. Chlorhexidini bigluconatis 0,05%, Sol. Hydrogenii peroxidi diluta 3%. По завершению фазы экссудации рана велась под мазовыми повязками с Ung. Laevomecolum.

Традиционное медикаментозное лечение включало в себя антибактериальную, десенсибилизирующую, анальгетическую, дезинтоксикационную терапию, коррекцию водно-электролитного баланса.

Антибактериальная терапия проводилась препаратом широкого спектра действия группы цефалоспоринов первого поколения Sol. Cefazolini 1,0 в/м 3 раза в день. В ряде клинических случаев, с учетом тяжести общего состояния организма в раннем послеоперационном периоде, динамическое наблюдение за состоянием его витальных функций и медикаментозная терапия осуществлялась в отделении реанимации, при этом препаратами выбора являлись представители группы фторхинолонов и метронидазолов: Sol. Ciprofloxacini и Sol. Metronidazoli, назначаемые в дозировке 0,2 в/в капельно 2 раза в день и 0,5 в/в капельно 3 раза в день соответственно. Продолжительность курса определялась с учетом общепринятых стандартов. Препаратом выбора для десенсибилизирующей терапии являлся Sol. Dimedroli 1%, назначаемый по схеме 1ml в/м 1 раз в день. Анальгетическая терапия осуществлялась нестероидным противовоспалительным препаратом Sol. Ketoroli 2 ml в/м 2 раза в день. Дезинтоксикационная терапия проводилась в среднем в течение пяти суток Sol. Natrii chloridi pro injectionibus 0,9% и Sol. Glucosae pro injectionibus 5%.

2.8 Препараты и методы иммунотерапии

Ликопид.

Торговое название: Ликопид.

Фармакологическая группа: Иммуномодулирующее средство.

Производитель: ЗАО «Пептек», Россия.

Регистрационный номер ЛС-001438 от 23.09.2011.

Свидетельство на товарный знак № 154238, 154239.

Препарат назначался пациентам группы БТ+ИМТ с первых суток госпитализации по 0,01 г под язык 1 раза в день (за 30 мин до завтрака) в течение 10 дней.

Имунофан.

Торговое название: Имунофан.

Фармакологическая группа: Иммуномодулирующее средство.

Производитель: Научно-производственное предприятие "БИОНОКС", Россия.

Регистрационный номер: 000106/02-2000.

Препарат назначался пациентам группы БТ+ИМТ с первых суток госпитализации по 1 мл в/м 1 раз в день в течение 5 дней.



Рисунок 4 – Препараты иммунотерапии

2.9 Регистрация данных о состоянии пациентов на этапах исследования

Данные первичного осмотра, дневниковые записи о состоянии общего и местного статуса пациентов, результаты лабораторных исследований ежедневно регистрировались в медицинских картах стационарного больного (форма № 003/у, утвержденная приказом Минздрава СССР от 04.10.1980г. №1030) и дублировались в электронном варианте истории болезни.

Результаты клинических и лабораторных наблюдений, выполненных в рамках настоящего исследования, регистрировались в индивидуальных картах (рисунок 5).

Ф.И.О. пациента: _____ возраст _____

Адрес: _____

Телефон: _____

Период наблюдения: _____ номер истории болезни _____

Диагноз: _____

Стандартный метод лечения: _____

Иммунотерапия: _____

Течение раневого процесса.

Фаза воспаления		Фаза регенерации	Фаза реорганизации рубца
Степень интоксикации на момент поступления в стационар			
Выраженность болевого синдрома:			
Выраженность синдрома интоксикации			
Инфильтрация краев раны			
Количество экссудата			
Продолжительность фазы:			

Результаты лабораторных исследований.

	1 забор. Дата:	2 забор. Дата:	3 забор. Дата:
Содержание лейкоцитов ($\times 10^9/\text{мл}$) (4,0-8,8 $\times 10^9$)			
Лимфоциты (%) (19-37%)			
CD 3 (%) (60-80%)			
CD 4 (%) (30-50%)			
CD 8 (%) (16-39%)			
ИРИ (CD 4/CD 8) (1,5-2,0)			
CD 56 (%) (7-20%)			
CD 19 (%) (6-18%)			
Ig G (мг/мл) (7,0-16,0 мг/мл)			
Ig A (мг/мл) (1,0-4,0 мг/мл)			
Ig M (мг/мл) (0,5-2,5 мг/мл)			
ЦИК (у.е.) (0,012-0,025 у.е.)			
Фагоцитарная активность нейтрофилов			
IL 2			
IL 4			
IL 10			
TNF α			

Рисунок 5 – Карта регистрации результатов исследования

2.10 Методы статистической обработки материалов исследования

Начальным этапом статистической обработки полученной информации предусматривалось применение программы MS Office 2013 PRO.RU для работы с электронными таблицами. С использованием названной программы осуществлялось формирование базы данных, включающей информацию о возрасте, половой принадлежности пациента, установленном диагнозе. На основе сформированной базы данных проводилась проверка, сортировка и кодирование полученной информации. В процессе следующего этапа обработки информации формировались сводные таблицы. Для наглядного изображения материалов исследования применялись различные виды диаграмм. Исследование проводилось на достаточном объеме наблюдений. В тексте приводятся статистически значимые результаты. Для статистического анализа материала использовался пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics Base Campus 23.0.

Статистическая обработка информации строилась с учетом характера распределения полученных данных. Характер распределения количественных переменных в рассматриваемых выборках определялся с помощью критерия Шапиро-Уилка (W). В представленном исследовании вычисленные значения критерия W соответствуют 0,691860-0,932282 при достигнутом уровне статистической значимости (p) 0,001. Описание количественных признаков проводилось с использованием средних величин (M) и медиан (Me). Разброс величин оценивался с помощью интерквартильных размахов (25-й и 75-й процентиля). Данные представлены в формате: Me (LQ; UQ). Для описания качественных признаков использованы абсолютные и относительные показатели. Экстенсивный показатель представлен в %, интенсивный – на 100 000 населения. Сравнение основных показателей проводилось с использованием непараметрической статистики. Для сопоставления двух независимых выборок по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни (U). Биноминальный критерий применялся для сравнения долей. Сопоставление

независимых выборок по качественному признаку осуществлялось с помощью χ^2 Пирсона.

Критическое значение уровня статистической значимости, при проверке нулевых гипотез, принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня статистической значимости (p) критерия, принималась нулевая гипотеза (H_0) об отсутствии различий; при достижении уровня статистической значимости менее 0,05 принималась альтернативная гипотеза (H_1) о существовании различий по изучаемому признаку [136].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты архивного анализа

3.1.1 Распространенность некоторых нозологических форм гнойно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области на территории Кемеровской области за период с 2009 по 2015 годы

За шесть лет в специализированных челюстно-лицевых стационарах г.Кемерово и г.Новокузнецка пролечено 19273 пациента. При этом 65,3% составили больные, госпитализированные по экстренным показаниям, 62,7% из них – пациенты с гнойно-воспалительными заболеваниями.

Установлено, что наибольшая распространенность госпитализаций приходится на больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области (56,7 на 100000 населения). На втором месте находятся пациенты с фурункулами и карбункулами (44,3 на 100000 населения). Острые и обострившиеся хронические одонтогенные остеомиелиты челюстей согласно статистике диагностируются с частотой 33,3 на 100000 населения. Распространенность экстренных госпитализаций с острыми гнойными лимфаденитами и аденофлегмонами лица на 100000 населения равна 25,7. Четвертое место (18,2 на 100000 населения) занимают больные с острыми гнойными периоститами челюстей. Наименьшая распространенность приходится на больных с острыми и обострившимися травматическими остеомиелитами челюстных костей – 14,5 на 100000 населения.

Распространенность заболеваемости жителей Кемеровской области различными нозологическими формами гнойно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области представлена на рисунке 6.



Рисунок 6 – Распространенность гнойно-воспалительных заболеваний на 100000 населения Кемеровской области за период с 2009 по 2015 годы

Анализ особенностей распределения гнойно-воспалительных заболеваний по половому признаку указывает на то, что в 59,2% случаев патология отмечается у лиц мужского пола, в 40,8% у женщин.

На рисунке 7 представлены результаты исследования возрастных показателей распространенности гнойно-воспалительных заболеваний. Рисунок демонстрирует, что представленная патология челюстно-лицевой области чаще всего наблюдаются у лиц в возрасте от 22-х до 60 лет. Наименьшую распространенность всем вариантам заболеваний она имеет в младшей возрастной группе. Из всех нозологических в младенческом возрасте регистрируется лишь незначительное количество фурункулов и острых гнойных лимфаденитов.

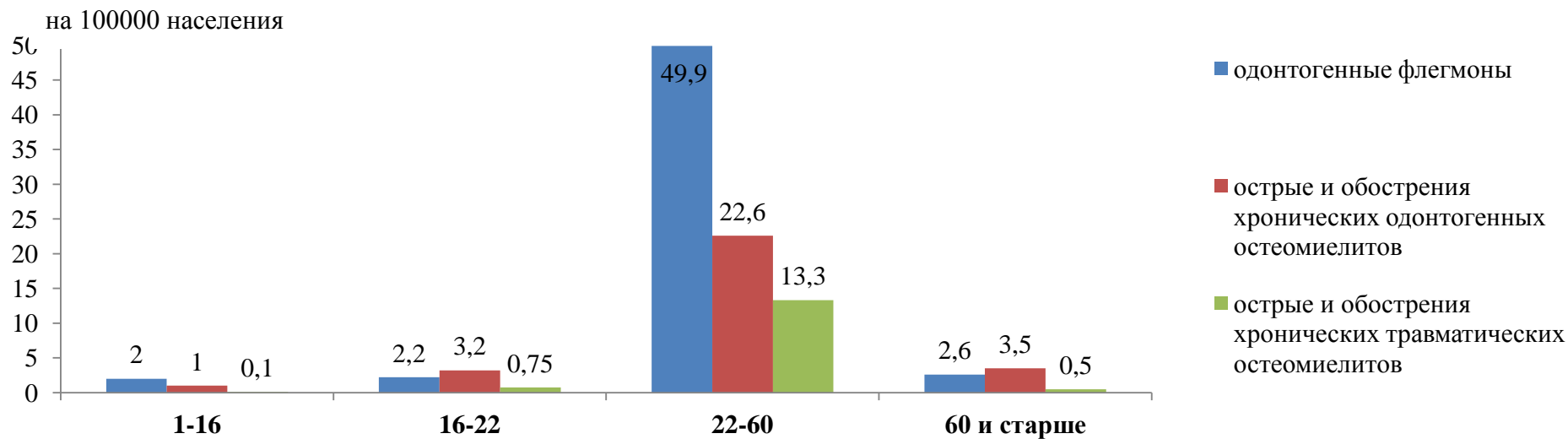
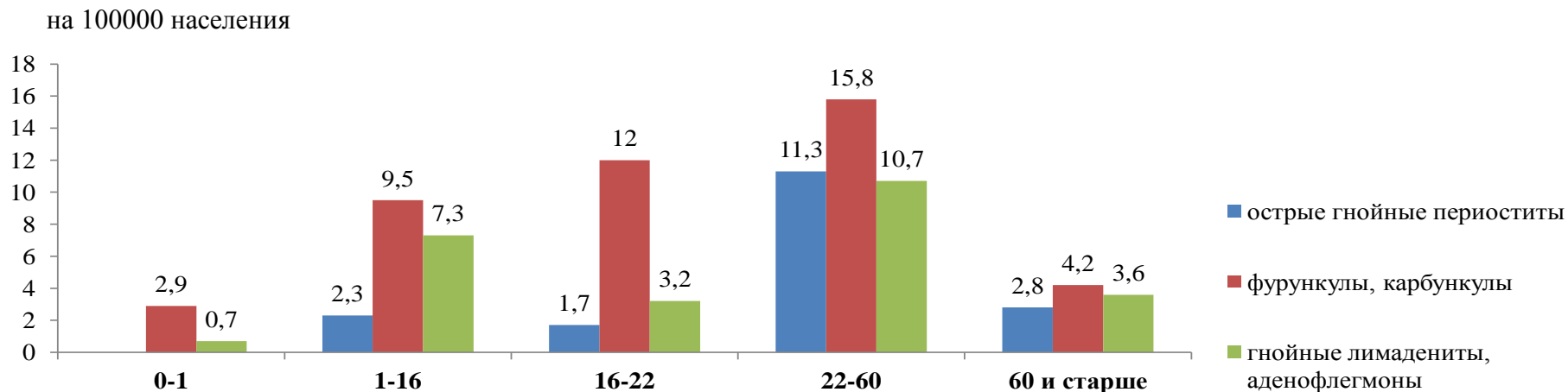


Рисунок 7 – Распределение распространенности заболеваемости в зависимости от возраста и нозологии

Заболееваемость одонтогенными флегмонами в Кемеровской области за исследуемый период приобрела тенденцию к снижению (среднегодовой темп прироста составил: -2,21%). Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечен в 2009 году (10,4 на 100000 населения). Наиболее низкие показатели выявлены в 2012 и 2014 годах. В 2012 году уровень госпитализации с данным диагнозом составил 8,7 на 100000 населения, в 2014 году – 8,8 (рисунок 8).

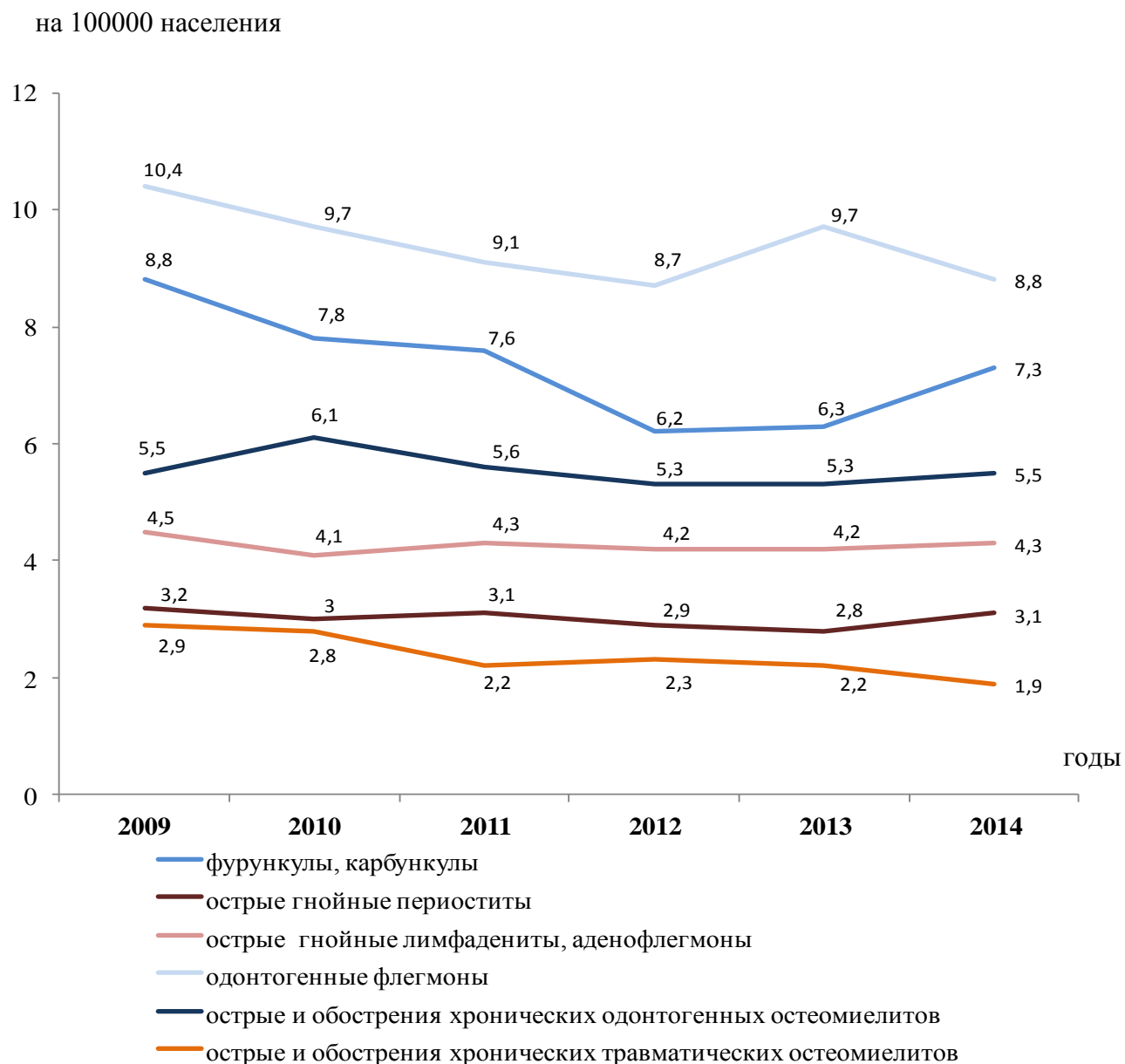


Рисунок 8 – Динамика распространенности гнойно-воспалительных заболеваний среди населения Кемеровской области

Существенное снижение заболеваемости отмечается при острых и обострениях хронических травматических остеомиелитов (среднегодовой темп прироста составил: -3,1%). В 2014 году зарегистрирован самый низкий уровень заболеваемости (1,9 на 100000 населения, по сравнению с 2,9 в 2009 году).

В целом, уровень заболеваемости по остальным группам на протяжении шести лет остается стабильным. Снизилось количество госпитализаций по поводу фурункулов и карбункулов челюстно-лицевой области (среднегодовой темп прироста составил -1,7%).

Результаты изучения уровня трудовой занятости и продолжительности стационарного лечения пациентов с исследуемой патологией оказались следующие. За период наблюдения с фурункулами и карбункулами лица пролечен 1241 пациент, из них 58,2% лица мужского пола. Количество больных в возрасте 22-60 лет составляет 43,8%, причем 63,7% из них являются трудоустроенными. Средняя продолжительность стационарного лечения данной нозологической группы – 7,2 (6,5; 9,2) койко-дня.

Острые гнойные лимфадениты и аденофлегмоны лица диагностированы у 719 больных, находившихся на лечении в челюстно-лицевых стационарах г.Кемерово и г.Новокузнецка. Из них 59,2% – мужчины, 40,8% – женщины. Количество госпитализированных в возрасте 22-60 лет составляет 42,4%, из них 57,7% – трудоустроены. Средние сроки стационарного лечения составляют 8,6 (7,2; 10,4) койко-дней.

Острый гнойный одонтогенный периостит челюстных костей, диагностирован у 510 пациентов стационара. Из них 51,1% лица мужского пола, 48,9% – женского. В возрастную группу от 22-х до 60 лет входит 62,2% пациентов, из них 68,5% трудоустроены. Средняя продолжительность лечения в стационаре составляет 7,8 (6,6; 9,2) дней.

Анализ статистических карт и историй болезни 1588 пациентов с одонтогенными флегмонами позволил установить, что в 58,4% случаев развитие патологического процесса наблюдается у лиц мужского пола. Количество пациентов трудоспособного возраста составляет 88,3%, при этом 44,2% из них

входит в состав работающего населения. Продолжительность лечения в стационаре составляет 11,3 (10,5; 13,1) койко-дней.

В группу острых и обострившихся хронических одонтогенных остеомиелитов челюстей вошли 933 пациента, из них 67,2% – мужчины, 33,4% – женщины. Возрастную группу 22-60 лет составляют 80,2% больных, из них 30,5% имеют официальное место работы. Продолжительность лечения в стационаре составляет 10,4 (8,4; 12,7) койко-дней.

С острыми и обострившимися хроническими травматическими остеомиелитами челюстных костей на стационарном лечении в специализированных лечебных учреждениях г.Кемерово и г.Новокузнецка пролечено 405 пациентов. Из них мужчин – 62,7%. Эта группа больных в 91,4% случаев состоит из трудоспособного слоя населения региона в возрасте 22-60 лет. Трудоустроенными на момент госпитализации из них являются 39,4%. Продолжительность лечения в стационаре для этой группы больных составляет 9,1 (8,5; 11,2) койко-день.

Показатели смертности от наиболее тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, представленных одонтогенными флегмонами, острыми и обострениями хронических одонтогенных и травматических остеомиелитов отображены на рисунке 9.

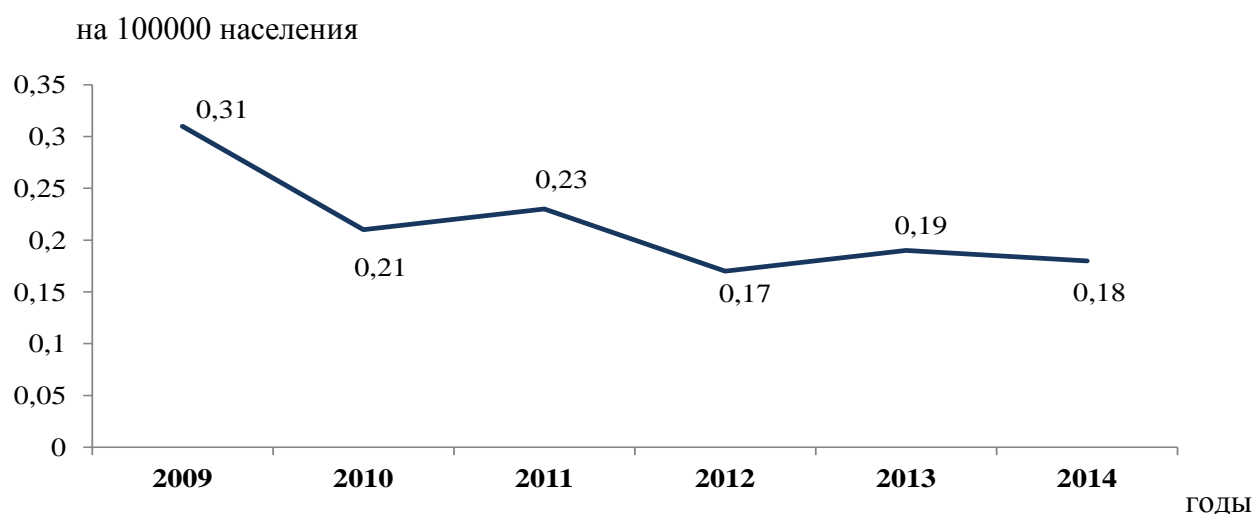


Рисунок 9 – Уровень смертности от тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области

За период наблюдения в отделениях челюстно-лицевой хирургии Кемеровской области от гнойной патологии умерло 32 пациента, из них в возрастной группе от 0 до 1 года – 3 пациента, от 1 до 16 – 2 пациента, в группе от 16 до 22 лет – 1 пациент, от 22 до 60 лет – 11 больных, в возрасте старше 60 лет – 15 больных. Уровень смертности от гнойно-воспалительных заболеваний и их осложнений за последние шесть лет приобрел тенденцию к снижению, годовые показатели снизились с 0,31 на 100000 населения в 2009 году до 0,18 в 2014.

3.1.2 Частота хронизации и рецидивов некоторых нозологических форм гнойно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области на территории Кемеровской области за период с 2012 по 2015 годы

За период с 2012 по 2015 годы на стационарном лечении в отделениях челюстно-лицевой хирургии области находилось 843 пациента с диагнозом «Одонтогенная флегмона ... ». Все они выписаны с улучшением на амбулаторное долечивание в стоматологические поликлиники по месту жительства.

Анализ архивного материала показывает, что за период наблюдения, 58 пациентов (6,9%) данной группы направлены амбулаторными хирургами-стоматологами в стационар с целью лечения хронического одонтогенного остеомиелита челюстных костей. Среди находившихся на лечении 23 пациентов (2,7%) группы одонтогенных флегмон в дальнейшем зафиксирован факт их повторной госпитализации в стационар с клиникой обострения хронического одонтогенного остеомиелита. Это позволяет утверждать, что факт хронизации острого гнойного воспалительного процесса у пациентов с диагнозом «Одонтогенная флегмона ... » регистрируется в 9,6% случаев (рисунок 10).

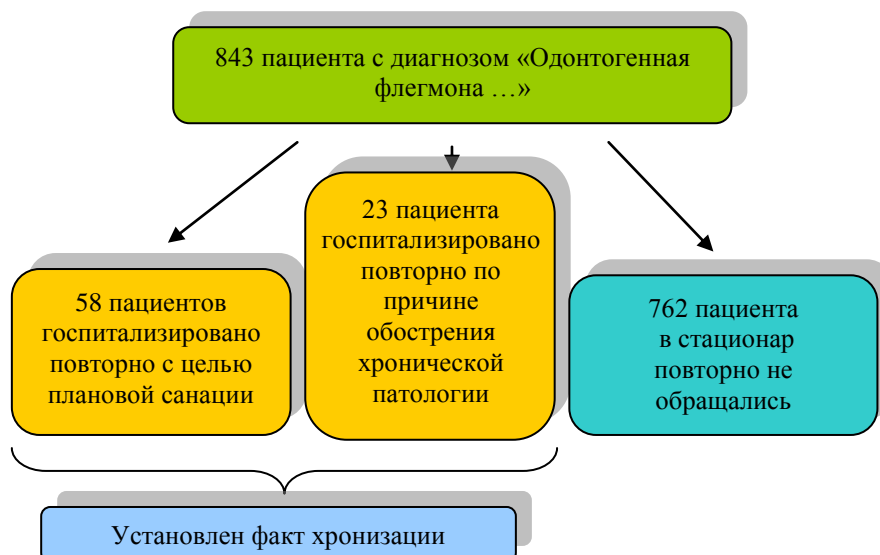


Рисунок 10 – Частота хронизации воспалительной патологии среди пациентов с одонтогенной флегмоной

С диагнозом «Острый одонтогенный остеомиелит, осложненный флегмоной ...» в период с 2012 по 2015 годы пролечено 337 пациентов. При этом результат исследования показал, что с целью плановой санации из них обратилось только 22 пациента (6,5%), а 15 пациентов (4,4% от числа, обратившихся первично) поступали в стационар повторно с клиникой обострения хронического остеомиелита (рисунок 11).



Рисунок 11 – Частота хронизации воспалительной патологии среди пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной

Таким образом, хронизация гнойно-воспалительной патологии среди пациентов данной группы подтверждена фактами повторных госпитализаций в 10,9% случаев.

3.1.3 Особенности топографии очага гнойно-воспалительного процесса у пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области

Проведенный архивный анализ историй болезней 337 пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области, находившихся на стационарном лечении в период с 2012 по 2015 годы показал, что в 80,7% случаев причиной развития острого инфекционного процесса являются зубы нижней челюсти.

Согласно результатам исследования наиболее частой причиной развития одонтогенного гнойно-воспалительного процесса являются первые моляры нижней челюсти (25,2% случаев), несколько реже патология индуцирована третьими (19,2%) и вторыми (18,1%) большими коренными зубами.

С целью отбора пациентов в группы исследования по признаку локализации очага гнойного воспаления мягких тканей был проведен анализ частоты встречаемости ее различных вариантов. Результаты анализа отображены на рисунке 12.



Рисунок 12 – Наиболее распространенные варианты локализаций очагов гнойного воспаления среди пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области

Таким образом, наиболее часто вовлеченными в патологический процесс оказываются клетчаточные пространства, расположенные, согласно классификации А.И. Евдокимова (1958), около нижней челюсти. Самой распространенной комбинацией является сочетание верхнего этажа дна полости рта, крыловидно-челюстного и окологлоточного пространств – 18,62% случая. Нередко отмечалось увеличение количества описанных пространств с присоединением к последним клетчатки нижнего отдела дна полости рта – 9,4%.

Примечательной особенностью в топографии гнойного очага также является частое по количеству случаев встречаемости вовлечение в гнойный процесс клетчатки крыловидно-челюстного пространства.

3.2 Анализ состава групп клинико-лабораторного исследования и состояния иммунного статуса пациентов на момент госпитализации в стационар

Согласно целям и задачам исследования пациенты были представлены тремя группами:

1. Одонтогенная флегмона дна полости рта, крыловидно-челюстного и окологлоточного клеточных пространств – 86 пациентов, из них – мужчин 51 (59,3 % от общего числа пациентов группы), женщин – 32 (40,7%). В возрастной категории 20-30 лет – 25 пациентов (29,0%), 31-45 лет – 27 пациентов (31,4%), 46-60 лет – 34 пациента (39,6%).

2. Одонтогенная флегмона подчелюстного, крыловидно-челюстного и субмассетериального пространств – 71 пациент, из них мужчин 43 (60,5% от общего числа пациентов группы), женщин – 28 (39,5%). В возрастной категории 20-30 лет – 19 пациентов (26,8%), 31-45 лет – 21 пациент (29,8%), 46-60 лет – 31 пациент (43,4%).

3. Одонтогенная флегмона крыловидно-челюстного, окологлоточного клетчаточных пространств – 57 пациентов, из них мужчин 36 (63,1% от общего числа пациентов группы), женщин – 21 (36,9%). В возрастной категории 20-30 лет – 16 пациентов (28,1%), 31-45 лет – 17 пациентов (29,8%), 46-60 лет – 24 пациента (42,1%).

Анализ характера распределения больных по группам исследования с учетом возрастных и половых признаков свидетельствовал о том, что большую часть пациентов группы БТ и БТ+ИМТ составили лица в возрасте 46-60 лет.

Статистически значимых различий в возрастных показателях состава между группами выявлено не было ($\chi^2=0,094$; $сс=2$; $p=0,954$). Преобладание мужчин являлось характерным признаком для всех возрастных категорий двух групп исследования (таблица 4)

Таблица 4 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Возрастная группа	Группа БТ (N=118)				Группа БТ+ИМТ (N=96)			
	Абс.		%		Абс.		%	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
20-30 лет	23	11	19,5	9,3	17	9	17,8	9,3
31-45 лет	22	14	18,7	11,8	20	9	20,8	9,4
46-60 лет	26	22	22,1	18,6	24	17	25	17,7

По признаку топографии очага инфекции группы так же оказались идентичны ($\chi^2=0,119$; $сс=2$; $p=0,942$) (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов по локализации процесса

Топографо-анатомическая локализация процесса	БТ	БТ+ИМТ
Дно полости рта, крыловидно-челюстное, окологлоточное клетчаточные пространства	47	39
Подчелюстное, крыловидно-челюстное, субмассетеральное пространства	39	32
Крыловидно-челюстное, окологлоточное клетчаточные пространства	32	25

Продолжительность заболевания от первых клинических проявлений до момента госпитализации в челюстно-лицевой стационар у 67 пациентов составляла 3-5 суток, у 98 – от 6 до 10 суток, а 49 пациентов поступили в

стационар спустя более 10 суток с начала заболевания. В целом средний срок с момента появления первых клинических симптомов заболевания до госпитализации составлял 6,7 (5,5; 7,1) суток. Статистически значимых различий при сравнении групп по указанному признаку не выявлено ($\chi^2=1,319$; $сс=2$; $p=0,517$) (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов в зависимости от сроков с момента начала заболевания до поступления в стационар

Продолжительность заболевания (сут.)	Количество больных			
	БТ (N=118)		БТ+ИМТ (N=96)	
	Абс.	%	Абс.	%
3-5	33	27,1	27	28,1
6-10	66	54,2	49	53,1
11 и более	19	18,7	20	18,8

Таблица 7 – Распределение пациентов в зависимости от вариантов полученной амбулаторной помощи

Варианты полученного лечения	Количество больных			
	БТ (N=118)		БТ+ИМТ (N=96)	
	Абс.	%	Абс.	%
Лечения не получали	47	39,8	43	44,7
Антибактериальная терапия	31	26,2	25	26,0
Антибактериальная терапия, удаление причинного зуба	26	22,0	18	18,7
Антибактериальная терапия, удаление причинного зуба, вскрытие поднадкостничного абсцесса	14	11,8	10	10,4

Данные анамнеза свидетельствовали о том, что 73,54% больных направлены на стационарное лечение амбулаторными хирургами стоматологических поликлиник. Так же не было установлено статистически значимых различий по преобладанию того или иного варианта лечения, полученного в амбулаторных условиях между пациентами группы наблюдения и группы сравнения ($\chi^2=0,939$; $сс=2$; $p=0,816$) (таблица 7).

Жалобы пациентов при поступления в стационар в основном сводились к наличию болезненной припухлости мягких тканей, локализованной согласно установленному диагнозу, ограничению, болезненности при открывании рта, болям при глотании, повышению температуры тела, головной боли, слабости, недомоганию.

На момент госпитализации, клинически, состояние 24 пациентов (20,3% от общего числа пациентов) группы БТ+ИМТ и 17 пациентов (17,7% от общего числа пациентов) группы БТ было расценено как тяжелое, остальные больные поступили в стационар в состоянии средней степени тяжести. Тяжесть состояния обусловлена выраженным синдромом интоксикации, являющегося следствием наличия острой гнойной патологии челюстно-лицевой области. Безусловно, объем и характер течения гнойно-воспалительного процесса нередко не является определяющим фактором в выраженности синдрома эндогенной интоксикации, что было продемонстрировано в результате распределения пациентов по ее степеням.

При поступления в стационар практически для всех пациентов в приблизительно равном процентном соотношении была установлена первая ($N=107=50,0\%$) либо вторая ($N=105=49,06\%$) степень интоксикации. Согласно полученным результатам, третья степень выраженности данного синдрома являлась абсолютно нехарактерным признаком клинической картины заболевания и регистрировалась лишь в 2 (0,94%) случаях, причем среди пациентов с локализацией процесса вне клетчаточных пространств дна полости рта подобных вариаций не зафиксировано. Также примечательной особенностью является и тот факт, что несколько чаще вторая степень интоксикации была установлена среди

больных старшей возрастной группы с наиболее обширными вариантами течения гнойного процесса (дно полости рта, крыловидно-челюстное, окологлоточное клетчаточные пространства) (таблица 8).

Таблица 8 – Распределение пациентов по степеням интоксикации на момент поступления в стационар

Локализация процесса	I степень N=107 (50,0%)			II степень N=105 (49,06%)		
	20-30 лет	31-45 лет	46-60 лет	20-30 лет	31-45 лет	46-60 лет
Дно полости рта, крыловидно-челюстное, окологлоточное клетчаточные пространства	9	12	16	11	15	22
	4,2%	5,6%	7,5%	5,2%	7,0%	10,3%
Подчелюстное, крыловидно-челюстное, субмассетериальное пространства	8	10	14	11	10	17
	3,7%	4,6%	6,6%	5,2%	4,6%	7,9%
Крыловидно-челюстное, окологлоточное клетчаточные пространства	15	12	11	6	5	8
	7,0%	5,6%	5,2%	2,8%	2,3%	3,7%

По результатам проведенного анализа, на базе группы БТ+ИМТ (N=96) была создана подгруппа наблюдения (n=59), из числа пациентов группы БТ (N=118) – подгруппа сравнения (n=54).

Пациенты, вошедшие в состав подгруппы наблюдения и сравнения, находились в возрасте от 31 до 60 лет, характер догоспитального лечения варьировался от его полного отсутствия до хирургической амбулаторной помощи

в виде удаления «причинного» зуба. На момент поступления в стационар они имели вторую степень эндогенной интоксикации (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика подгрупп исследования

Признак	Подгруппа наблюдения n=59		Подгруппа сравнения n=54	
	31-60 лет		31-60 лет	
	Муж. n=35	Жен. n=24	Муж. n=29	Жен. n=25
Продолжительность заболевания от первых клинических проявлений	От 3 до 5 суток – 31 пациент; От 6 до 10 суток – 28 пациентов.		От 3 до 5 суток – 25 пациентов; От 6 до 10 суток – 29 пациентов.	
Вариант полученного амбулаторного лечения	21 пациент не получал какого либо лечения; 11 человек получали антибактериальную терапию; 27 пациентам на фоне антибактериальной терапии удалены причинные зубы.		16 пациентов не получал какого либо лечения; 9 человек получали антибактериальную терапию; 29 пациентам на фоне антибактериальной терапии удалены причинные зубы.	
Степень интоксикации на момент поступления в стационар	II		II	
Наличие сопутствующей патологии, вторичного иммунодефицита	Не выявлено		Не выявлено	

В рамках настоящего исследования, наряду с базовым объемом диагностических мероприятий при поступлении в стационар всем пациентам подгрупп исследования (n=113) был произведен первый забор крови для определения состояния иммунного статуса на момент госпитализации. Его результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Иммунограмма №1, сравнение показателей иммунного статуса пациентов на момент поступления в стационар с таковыми же у здоровых доноров

Показатель	Пациенты (n=113) Me (LQ; UQ)	<i>p</i>	Здоровые доноры (n=30) Me (LQ; UQ)
Кол-во лейкоцитов	16,4 (9,2; 17,4)×10 ⁹	0,0001	6,9 (3,7; 8,4)×10 ⁹
Кол-во лимфоцитов	35,7 (33,4; 36,9)%	0,004	32,4 (31,9; 32,8)%
Процент фагоцитоза	69,2 (58,4; 73,7)%	0,0001	38,5 (38,1; 39,4)%
Фагоцитарное число	4,3 (3,8; 4,5)%	0,0001	2,7 (2,5; 2,9)%
CD3	54,8 (49,2; 55,6)%	0,092	54,1 (53,1; 55,8)%
CD4	38,9 (37,3; 40,5)%	0,195	37,8 (37,2; 39,1)%
CD8	18,4 (17,2; 18,9)%	0,146	18,1 (17,9; 18,5)%
ИРИ	2,17	0,698	2,25
CD19	10,9 (10,1; 11,4)%	0,332	11,1 (10,4; 11,5)%
CD56	12,4 (11,2; 12,8)%	0,332	12,2 (11,8; 12,5)%
IgG	12,0 (11,4; 12,6) мг/мл	0,332	12,2 (12,1; 12,6) мг/мл
IgA	2,0 (1,7; 2,4) мг/мл	0,627	2,1 (1,9; 2,6) мг/мл
IgM	2,2 (1,5; 2,3) мг/мл	0,146	1,9 (1,5; 2,2) мг/мл
ЦИК	264,1 (183,4; 270,3)	0,0001	117,3 (110,5; 151,8)
TNFα	13,2 (12,2; 15,8) пкг/мл	0,0001	9,5 (9,3; 9,7) пкг/мл
IL-2	1,2 (0,7; 1,3) пкг/мл	0,0001	0,35 (0,31; 0,33) пкг/мл
IL-4	0,65 (0,62; 0,69) пкг/мл	0,733	0,58 (0,56; 0,61) пкг/мл
IL-10	12,5 (11,1; 12,9) пкг/мл	0,627	12,4 (11,9; 12,9) пкг/мл

Об инициации иммунного ответа организма на активно развивающийся гнойно-воспалительный процесс челюстно-лицевой области на данном этапе свидетельствовали достоверно различные показатели фагоцитоза, количества лейкоцитов ($p=0,0001$), лимфоцитов ($p=0,004$), ЦИК ($p=0,0001$) и некоторых провоспалительных цитокинов (TNF α ($p=0,0001$); IL-2 ($p=0,0001$)). Сравнение относительных значений концентрации всех классов иммуноглобулинов и субпопуляций лимфоцитов не демонстрировало статистической значимости различий ($p>0,05$).

3.3 Особенности клинического течения раневого процесса и состояния иммунного статуса пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области на этапах лечения

После проведенного обследования всем пациентам группы БТ и БТ+ИМТ, включая пациентов подгруппы наблюдения и сравнения, по описанной стандартной методике была проведена операция вскрытия флегмоны наружным доступом под общим обезболиванием.

Анализ микробиологического пейзажа гнойных ран, полученный в результате забора мазков раневого содержимого в момент операции (N=214) и их дальнейшего лабораторного исследования позволил установить различные варианты микробных ассоциаций инфекционного очага. При этом в большинстве случаев в совокупности различных штаммов удавалось выделить преобладающего в количественном соотношении микробного агента: Str. haemolyticus (25,3% от числа всех флегмон), Str. Anhaemolyticus (22,15%), Str. Viridians (18,8%). Реже встречающимися представителями микробного пейзажа гнойных ран оказались Str. Intestinali (1%), Enterococcus durans (0,9%), Str. Gardonii (0,5%) (таблица 11).

Таблица 11 – Среднестатистические результаты исследования микробного пейзажа гнойных ран

Штамм микроорганизмов	БТ (N=118)		БТ+ИМТ (N=96)	
	N	% ($\Sigma=55,2\%$)	N	% ($\Sigma=44,8\%$)
Enterobakter	3	1,4	2	0,9
Acinetobacter baumannii	2	0,9	1	0,5
Str. haemolyticus	31	14,6	23	10,7
Str. anhaemolyticus	26	12,2	21	9,9
St. epidermidis	6	2,8	5	2,3
Enterococcus durans	-	-	2	0,9
St. saprophyticus	2	0,9	3	1,4
Str. constellatus	1	0,5	-	-
Peptostreptococcus anaerobius	2	0,9	2	0,9
St. aureus	6	2,8	1	0,5
Str. viridans	21	9,9	19	8,9
St. epidermidis	7	3,2	7	3,2
Str. pyogenes	2	0,9	3	1,4
Fusobacterium mortiferu	-	-	1	0,5
Str. intestinali	1	0,5	1	0,5
Str. gardonii	1	0,5	-	-
Str. pneumoniae	2	0,9	1	0,5
Str. mitis	5	2,3	4	1,8

Следует отметить, что с момента поступления в челюстно-лицевой стационар, после проведения операции вскрытия флегмоны, всем пациентам группы БТ и БТ+ИМТ была начата антибактериальная терапия. При этом фармакологическая группа лекарственных средств и продолжительность курса для ряда больных оказались различны. Пациентам, состояние которых на момент госпитализации было расценено, как тяжелое (17 пациентов группы БТ+ИМТ, 24

пациента группы БТ), эмпирически была назначена следующая комбинация препаратов: Sol. Ciprofloxacini 0,2 в/в капельно 2 раза в день; Sol. Metronidazole 0,5 в/в капельно 3 раза в день. Продолжительность приема составляла 9,4 (7,5; 11,1) дней. Остальные пациенты, включая вошедших в состав подгруппы наблюдения (n=59) и подгруппы сравнения, (n=54) получали цефалоспорин первого поколения Sol. Cefazolini по схеме 1,0 в/м 3 раза в день, в течение 7,2 (7,1; 10,5) дней. Во всех клинических случаях продолжительность курса противомикробной нагрузки не превышала допустимой длительности приема для данного препарата и не противоречила общепринятым подходам антибиотикотерапии. Учитывая тяжесть общего состояния, обусловленную наличием очага острого гнойного воспалительного процесса челюстно-лицевой области, всем пациентам групп исследования при поступлении в стационар был проведен курс дезинтоксикационной терапии Sol. Natrii chloridi pro injectionibus 0,9% + Sol. Glucosae pro injectionibus 5%. Объем волемиической нагрузки соответствовал требованиям и стандартам инфузионной терапии и не превышал 1600 мл в сутки. Объем внутривенных вливаний назначался всем пациентам в течение первых суток госпитализации, в дальнейшем продолжительность курса определялась выраженностью синдрома эндогенной интоксикации в послеоперационном периоде и составляла 5,4 (3,1; 5,8) дней.

На протяжении всего послеоперационного периода пациенты находились под динамическим наблюдением, в ходе которого в дневниковых записях историй болезней ежедневно регистрировались данные об их общем состоянии, показателях гемодинамики, температуры тела, характере жалоб и местной картины течения раневого процесса.

Жалобы пациентов в раннем послеоперационном периоде в основном сводились к болям в области проведенного вмешательства, которые в большинстве случаев регрессируют к 2-3 послеоперационным суткам. В ряде клинических случаев, более длительное сохранение жалоб было обусловлено отсутствием положительной динамики от проведенного оперативного лечения и генерализацией инфекционного процесса. Так, четверо больных группы БТ и три

пациента группы БТ+ИМТ были выведены из исследования по причине развития септического состояния и продолжения лечения в условиях реанимационного отделения.

Сравнение клинических характеристик фазы воспаления показало отсутствие статистически значимых различий ее течения в разных группах ($p>0,05$) (таблица 12).

В большинстве случаев жалобы на боли в области проведенного оперативного вмешательства сохранялись в течение первых двух суток послеоперационного периода. Таким образом, оценка в 2 балла по данному признаку была получена у 43,1% пациентов группы БТ+ИМТ и у 50,9% пациентов группы БТ.

Интенсивность проявления болей напрямую коррелировала с объемом операции, количеством клетчаточных пространств, подлежащих ревизии. В тоже время все пациенты ($N=69$) с болевым синдромом, оцененным в 1 балл, на момент поступления в стационар имели первую степень интоксикации. Среди ряда пациентов наименее активно предъявляющих жалобы на боли в области проведенного оперативного вмешательства было отмечено 10 пациентов группы БТ+ИМТ (10,7%) и 7 пациентов БТ (6,1%), не ощущающих присутствия какой-либо болезненности в покое уже на первых послеоперационных сутках, при этом болезненность и ограничение открывания рта отмечалась в 100% случаев и регрессировала в дальнейшем с различной интенсивностью.

Безусловно, степень выраженности болевого синдрома является субъективным отражением общей картины заболевания и нередко может определяться индивидуальными особенностями восприятия и функционирования ноцицептивной системы организма. При этом жалобы на боль, слабость, недомогание и некоторые другие субъективные характеристики в совокупности с рядом лабораторных показателей являются неотъемлемой частью описательной картины синдрома эндогенной интоксикации, наличие и степень выраженности которого главным образом подтверждалась регистрируемыми отклонениями в показателях общей температуры тела.

Таблица 12 – Особенности клинического течения фазы воспаления у пациентов исследуемых групп

Группа	Выраженность болевого синдрома						Выраженность синдрома интоксикации						Инфильтрация краев раны						Количество экссудата					
	Абс		%		Абс		%		Абс		%		Абс		%		Абс		%		Абс		%	
	Баллы																							
	1		2		3		1		2		3		1		2		3		1		2		3	
БТ + ИМТ (N=93) (100%)	32	34,4	40	43,1	21	22,5	27	29,0	51	54,8	15	16,2	28	30,1	42	45,2	23	24,7	16	17,2	35	37,6	42	45,2
БТ (N=114) (100%)	37	32,5	58	50,9	19	16,6	35	30,7	52	45,6	27	23,7	33	28,9	45	39,5	36	31,6	19	16,6	37	32,5	58	50,9
Сравнение показателей между группами	$\chi^2=3,070$; сс=2; $p=0,215$						$\chi^2=2,364$; сс=2; $p=0,307$						$\chi^2=1,260$; сс=2; $p=0,533$						$\chi^2=0,750$; сс=2; $p=0,687$					

Для большинства пациентов исследуемых групп характерным признаком первых двух суток раннего послеоперационного периода являлось наличие постоянной по своему типу лихорадки с наивысшими показателями до 38°C . Подобное течение фазы воспаления регистрировалось у 54,8% пациентов группы БТ+ИМТ и у 45,6% БТ.

Оценка в 3 балла по признаку выраженности синдрома интоксикации была получена 15 пациентами (16,2%) группы БТ+ИМТ и 27 (23,7%) группы БТ. Среди них в раннем послеоперационном периоде особо отмечены 7 пациентов (6,1%) группы БТ и 5 (5,4%) – БТ+ИМТ, у которых зарегистрирована лихорадка гектического типа с показателями на пике гипертермии до 41°C . В течение первых трех суток после выполненного оперативного вмешательства для них были определены показания к проведению повторной ревизии вовлеченных в патологический процесс клетчаточных пространств челюстно-лицевой области. Дополнительным доказательством наиболее тяжелого течения гнойно-воспалительного процесса среди данной группы больных являлся и тот факт, что в ней оказались 2 пациента с изначально установленной третьей степенью эндогенной интоксикации и ни одного больного с первой.

Проведенная оценка выраженности особенностей местной картины течения раневого процесса позволяет установить, что наиболее часто (45,2% пациентов группы БТ+ИМТ; 39,5% – группы БТ) инфильтрация краев послеоперационной раны выражена умеренно и на этапе фазы воспаления ее интенсивность напрямую связана с количеством и характером раневого экссудата.

Степень и длительность гноетечения в ходе динамического наблюдения локальных особенностей зоны оперативного вмешательства являлась ключевым диагностическим и прогностическим критерием процесса заживления раны. Объем гнойного экссудата, расцененный как незначительный, был характерен для 19 пациентов (16,6%) группы БТ и 16 пациентов (17,2%) БТ+ИМТ.

Следует отметить, что в большинстве случаев количество патологического отделяемого, эвакуируемого из раны в течение всей фазы воспаления напрямую коррелировало с его объемом, полученным в момент вскрытия очага, при этом нередко отмечалось нарастание интенсивности экссудативных процессов в первые сутки послеоперационного периода с максимальными показателями на 2-4 день.

Говоря о продолжительности гноетечения, для большей доли пациентов групп исследования, независимо от варианта получаемой на данном этапе медикаментозной терапии, средними сроками завершения экссудации являлись 5-10 сутки. Подобная картина была характерна для 45,6% пациентов группы БТ и 45,2% – БТ+ИМТ. Статистически значимых различий по признаку продолжительности гноетечения между группами исследования выявлено не было ($p=0,315$) (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели локального статуса по признаку продолжительности гноетечения из послеоперационной раны

Группа исследования		Продолжительность гноетечения											
		До 5 послеоперационных суток				5-10 послеоперационных суток				Гноетечение на фоне выраженной пролиферации			
		Абс.		%		Абс.		%		Абс.		%	
N=114 (100%)	БТ		24		20,7		21		18,4		15		13,1
	Подгруппа сравнения (n=54)	32	8	28,1	7,4	52	31	45,6	27,2	30	15	26,3	13,1
N=93 (100%)	БТ+ИМТ		11		11,8		11		11,8		12		13
	Подгруппа наблюдения (n=59)	25	14	26,8	15	42	31	45,2	33,4	26	14	28	15

Для 28,1% пациентов БТ и 26,8% – БТ+ИМТ период присутствия патологического раневого содержимого заканчивался не позднее пятых послеоперационных суток. Примечательно, что в состав данной категории больных не вошел ни один пациент с флегмоной дна полости, крыловидно-челюстного и окологлоточного клетчаточных пространств. При этом группа больных, для которых ключевой особенностью течения раневого процесса является сохранение умеренного гноетечения на фоне активной пролиферации мягких тканей, на 58,9% была представлена пациентами с данным диагнозом.

Описательная картина переменных особенностей локального статуса пациентов на этапе смены фаз течения раневого процесса крайне сложна. Запуск пролиферативных механизмов на фоне регресса экссудации не имеет четко определенной временной точки отчета, фазы сменяют друг друга и текут параллельно, нередко сохраняя свое присутствие на значительном временном промежутке и являясь тем самым одним из прогностических признаков перехода процесса в новое патологическое состояние. Таким образом, на данном этапе клинико-лабораторного наблюдения особого внимания заслуживал ряд пациентов с отображенными на рисунке 13 вышеописанными особенностями параллельного течения фаз раневого процесса.

На представленной иллюстрации зоны оперативного вмешательства видно, как на фоне активного гранулирования и уже начавшейся краевой эпителизации раны, по ранее установленному в ней дренажу сохраняется скудное гноетечение, что клинически может быть расценено, как переход острого инфекционного процесса в хроническое гнойно-воспалительное заболевание.

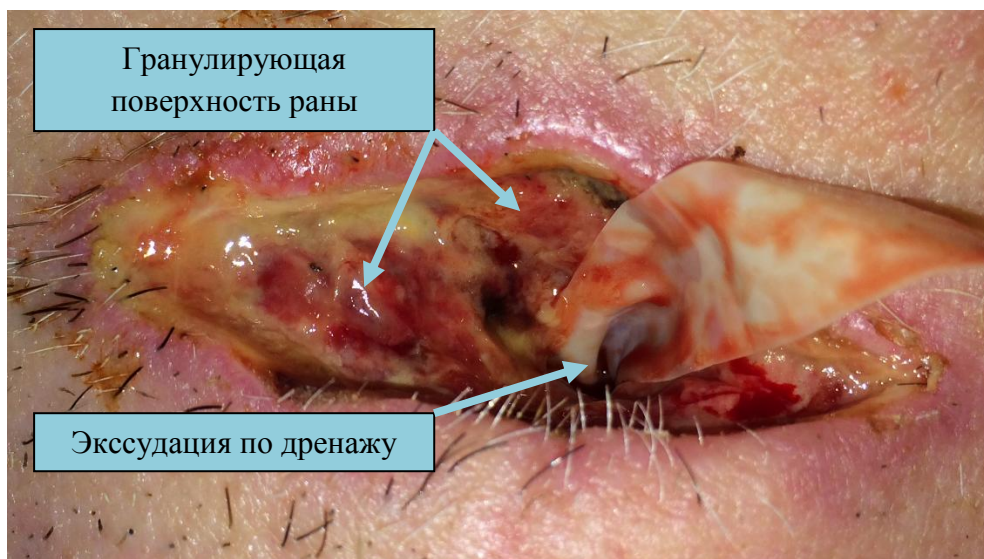


Рисунок 13 – Фотография раны на одиннадцатые послеоперационные сутки.

Доля пациентов с подобной картиной заживления раны в каждой из групп исследования, независимо от присутствия в схеме медикаментозной терапии иммуностропного компонента, оказывалась приблизительно равна и составляла 26,3% (30 пациентов) – БТ; 28,0% (26 пациентов) – БТ + ИМТ. Полученная в ходе статистического анализа разница между данными количественными показателями статистически не значима ($p=0,215$).

Согласно установленным методам настоящего исследования, определение в ране участков пролиферативной активности ознаменовало не только смену фаз раневого процесса, но и являлось основанием для произведения второго по своей очереди забора крови с целью определения состояния иммунного статуса и оценки его динамически измененных с момента первого исследования показателей.

Результаты проведенного на данном этапе лабораторного исследования отображены в таблице 14.

Таблица 14 – Иммунограмма №2, показатели иммунного статуса пациентов на момент начала фазы регенерации

Показатель	Подгруппа наблюдения (БТ+ИМТ) (n=59) Me (LQ; UQ)	<i>p</i>	Подгруппа сравнения (БТ) (n=54) Me (LQ; UQ)
Кол-во лейкоцитов	9,7 (9,1; 10,4)×10 ⁹	0,039	9,2 (9,1; 13,5)×10 ⁹
Кол-во лимфоцитов	34,4 (33,7; 35,9)%	0,039	34,9 (33,2; 35,5)%
Процент фагоцитоза	57,1 (55,4; 59,3)%	0,002	51,8 (48,2; 56,5)%
Фагоцитарное число	4,22 (4,13; 4,47)	0,231	3,95 (3,5; 3,97)
CD3	54,7 (51,5; 54,9)%	0,297	54,5 (51,2; 54,9)%
CD4	38,5 (38,1; 39,2)%	0,596	38,6 (38,2; 39,4)%
CD8	18,1 (17,7; 18,4)%	0,297	18,3 (18,1; 18,7)%
ИРИ	2,12	0,958	2,11
CD19	10,5 (10,1; 10,7)%	0,297	10,3 (9,9; 10,5)%
CD56	12,4 (12,1; 12,8)%	0,596	12,3 (12,2; 12,5)%
IgG	12,1 (11,6; 12,4) мг/мл	0,596	12,0 (11,5; 12,2) мг/мл
IgA	1,97 (1,92; 2,12) мг/мл	0,722	2,04 (1,9; 2,1) мг/мл
IgM	2,11 (1,85; 2,64) мг/мл	0,315	2,28 (2,11; 2,45) мг/мл
ЦИК	192,6 (174,2; 205,5)	0,003	196,1 (173,5; 210,9)
TNF α	12,5 (12,1; 13,2) пкг/мл	0,297	12,7 (12,3; 13,9) пкг/мл
IL-2	0,87 (0,65; 0,92) пкг/мл	0,817	0,84 (0,55; 1,03) пкг/мл
IL-4	0,63 (0,62; 0,64) пкг/мл	0,958	0,64 (0,61; 0,65) пкг/мл
IL-10	12,4 (10,9; 13,4) пкг/мл	0,115	12,1 (10,3; 12,9) пкг/мл

При переходе воспалительного отрезка раневого процесса в пролиферативную составляющую, между подгруппами исследования, не зависимо от варианта полученной медикаментозной терапии достоверные

отличия наблюдались в степени лейкоцитоза, одном из показателей фагоцитарной активности и уровне концентрации ЦИК. Совокупная лабораторная картина не демонстрировала каких-либо статистически значимых различий в напряженности иммунного ответа среди представителей разных подгрупп, в то время как объективная клиника процесса не являлась столь однозначной.

Характерной особенностью локальной картины течения фазы регенерации гнойной раны для большей доли пациентов групп исследования являлось полное отсутствие воспалительных явлений. Таким образом, для 67 пациентов (72%) БТ+ИМТ и 84 (73,7%) – БТ смена раневых фаз сопровождалась устранением интоксикационного и болевого синдромов, регрессом отека и гиперемии краев раны, и главным образом, полным прекращением экссудативных процессов без признаков рецидивирования на протяжении всего периода исследования.

На рисунке 14 представлена фотография раны с нормальным течением фазы регенерации.

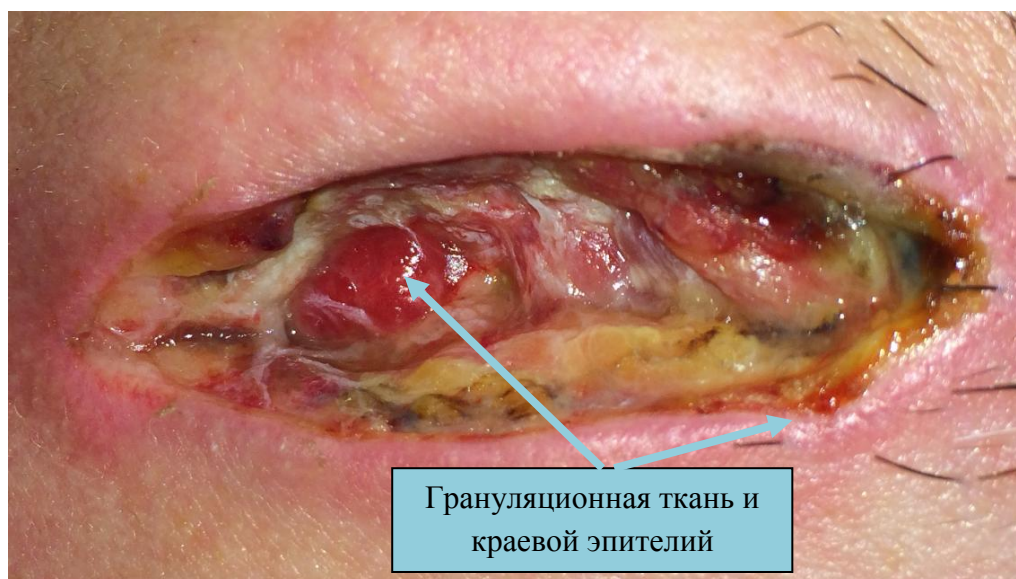


Рисунок 14 – Послеоперационная рана, фаза регенерации

На изображении видны активно разрастающиеся участки грануляционной ткани, являющейся главным тканевым матриксом раны на данном этапе заживления. Отсутствуют наблюдаемые ранее локальные признаки воспалительной реакции: инфильтрация краев, гноетечение.

В настоящий момент клинико-лабораторного наблюдения 30 пациентов (26,3 %) группы базовой терапии и 26 больных (28%), получающих в дополнение к антибактериальной комбинации препаратов иммуностропного действия, были выделены в отдельный ранг, как лица с достоверно отличной от вышеописанной клинической картиной заболевания. Акцентуация обоснована целью и задачами исследования, поскольку начальные признаки хронизации воспалительного процесса были установлены именно среди данного ряда исследуемых.

Ключевым манифестным симптомом перехода острого инфекционного процесса в перманентное состояние являлась продолжающаяся с различной интенсивностью экссудация и сопровождающая ее инфильтрация раневых поверхностей. Жалобы на боль, как субъективное отражение общей картины заболевания, на данном этапе исследования не представляли высокой статистической значимости, поскольку среди пациентов с нормальным течением репарации раны они полностью отсутствовали, а среди ряда больных с предварительно заподозренной хронизацией заболевания, интенсивность последних напрямую коррелировала с объемом и продолжительностью гноетечения.

Таблица 15 – Распределение пациентов с признаками хронизации патологии в группах исследования по возрасту и полу

Возрастная группа	Вошедшие в группу БТ (n=30) (100%)				Вошедшие в группу БТ+ИМТ (n=26) (100%)			
	Абс.		%		Абс.		%	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
20-30 лет	4	2	13,4	6,6	5	1	19,2	3,8
31-45 лет	7	2	23,4	6,6	5	4	19,2	15,5
46-60 лет	9	6	30,0	20,0	6	5	23,1	19,2

Наибольшее количество пациентов находилось в старшей возрастной группе 46-60 лет. При этом в каждой из групп исследования, среди пациентов с начальной клиникой хронического течения гнойной патологии отмечалось преобладание лиц мужского пола всех возрастов (таблица 15).

Таблица 16 – Особенности топографо-анатомической локализации гнойного очага у пациентов с клиникой хронизации процесса

Топографо-анатомическая локализация процесса	БТ (n=30)	БТ+ИМТ (n=26)
Дно полости рта, крыловидно-челюстное, окологлоточное клетчаточные пространства	17	16
Подчелюстное, крыловидно-челюстное, субмассетериальное пространства	13	9
Крыловидно-челюстное, окологлоточное клетчаточные пространства	-	1

Наиболее распространенным вариантом локализации первичного гнойного очага для пациентов с начальной клиникой хронизации инфекционного процесса являлись клетчаточные пространства дна полости рта, крыловидно-челюстное и окологлоточное. Примечательно, что в данном ряде больных, лишь в группе БТ+ИМТ находился 1 пациент с одонтогенной флегмоной крыловидно-челюстного и окологлоточного пространств.

На данном этапе исследования, отдельного внимания заслуживает уточнение вопрос распределения фаз раневого процесса и систематизации подхода к продолжительности их течения. Следует подчеркнуть, что, не смотря на установленную стадийность хода репарации послеоперационной раны, давая клиническую характеристику настоящего временного отрезка исследования установить момент перехода фазы регенерации в фазу эпителизации и реорганизации рубца не представляется возможным. Начальные признаки данных фаз начинают прослеживаться практически единовременно, при этом отсутствует

какая либо однозначная манифестная симптоматика, позволяющая установить четкую межфазную границу. В сложившейся ситуации объединение этапов раневого процесса в единый временной отрезок является вполне обоснованным.

Таким образом, на этапе фаз регенерации, эпителизации и реорганизации рубца главным объектом клинического наблюдения выступили пациенты с первичными признаками хронизации воспалительной патологии. При этом количество больных данной категории на различных временных отрезках в группах исследования оказалось различным, что продемонстрировано на рисунке 15.

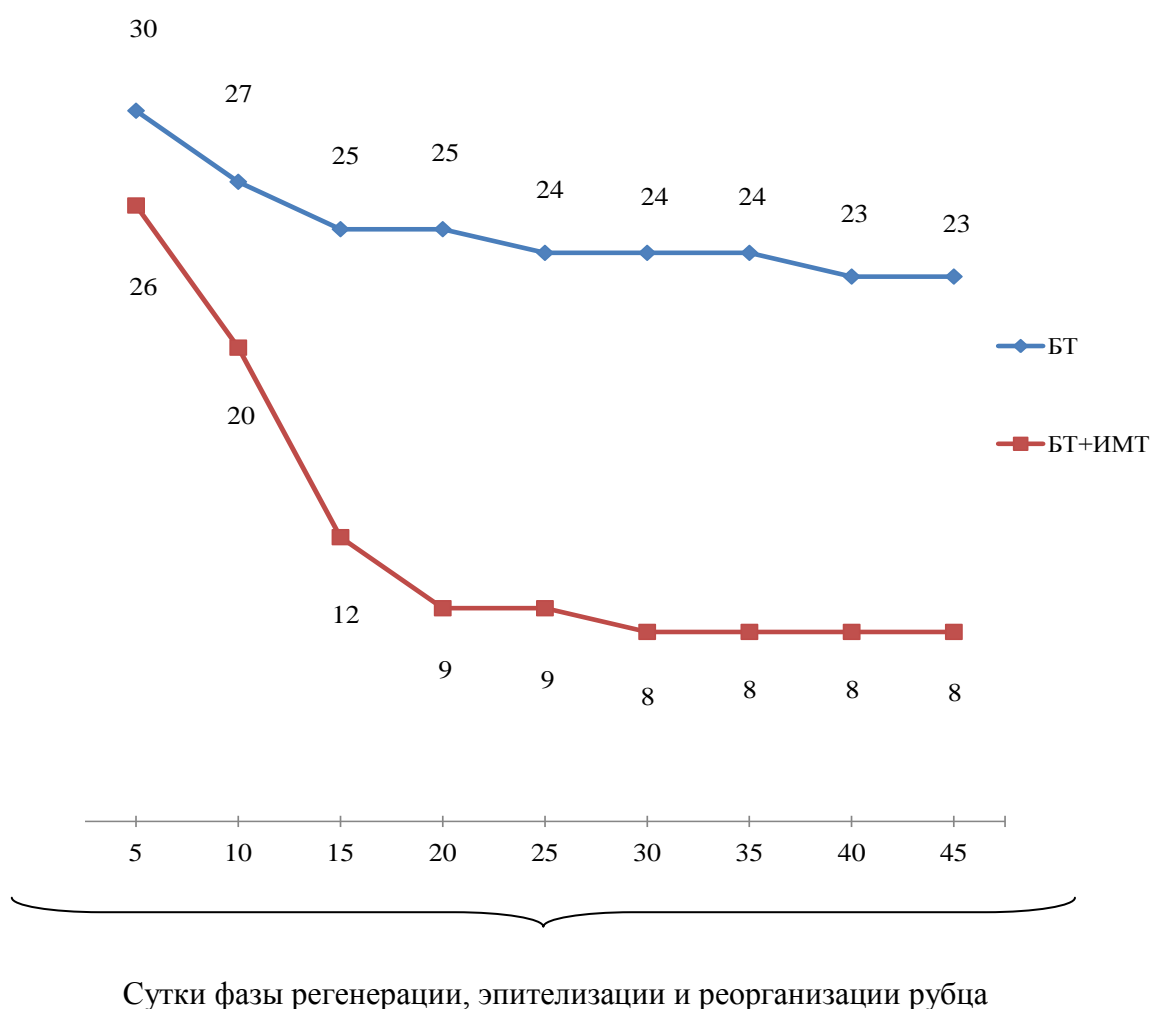


Рисунок 15 – Динамика изменения количества пациентов с признаками хронизации процесса на этапе фазы регенерации

Из 30 больных группы БТ на 45 сутки завершающейся фазы регенерации, эпителизации и реорганизации рубца сохранение клинических признаков хронического течения процесса отмечалось у 23 пациентов. Прекращение экссудации на фоне уже активной пролиферации было зарегистрировано у 7 пациентов (6,14%) БТ (N=114), при этом впервые данный факт отмечен у 3 пациентов на 10 сутки наблюдения фазы, затем у 2 на 15 сутки. На сороковые сутки прекращение гноетечения наблюдалось у 1 пациента подгруппы. Во временном аспекте рассмотрения данного явления, отмеченный факт являлся самым поздним из описанных случаев.

Изображенная на рисунке 14 кривая снижения числа описанных пациентов группы БТ+ИМТ имеет более выраженный характер, что обусловлено значительно большим количеством случаев регресса клиники хронически текущего воспаления на этапе фазы регенерации, эпителизации и реорганизации рубца. Полное прекращение гноетечения, устранение болезненности, отека и гиперемии раневых поверхностей на данном временном отрезке исследования было отмечено у 18 пациентов (19,35%) БТ+ИМТ (N=93), причем данный показатель был достигнут уже на 30 сутки течения регенеративных фаз. Первые шесть случаев зарегистрированы на 10 сутки, которые для данных представителей исследовательской группы в свою очередь являлись 15-17 послеоперационными днями. В промежутке между 15 и 20 сутками фазы признаки клинической картины выздоровления были отмечены у 7 пациентов (7,52%), однако, максимально высокое количество случаев в такой же пятидневный срок регистрировалось между 10 и 15 сутками, когда клиническая картина выздоровления описывалась у 8 пациентов (8,6%) группы БТ+ИМТ.

Сравнение двух групп наблюдения (БТ и БТ+ИМТ) позволило установить, что количество пациентов с регрессом клиники хронического воспаления превалировало в группе БТ+ИМТ, статистически значимые различия были достигнуты на 15 сутки ($p=0,003$) (таблица 17).

Таблица 17 – Показатели статистической значимости различий в изменении числа пациентов с признаками хронизации процесса на этапе фаз регенерации

Показатель	Сутки фазы регенерации, эпителизации и реорганизации рубца								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Число пациентов БТ	30	27	25	25	24	24	24	23	23
Число пациентов БТ+ИТ	26	20	12	9	9	8	8	8	8
χ^2	-	1,799	8,589	13,86	11,854	13,785	13,785	11,873	11,873
сс	-	1	1	1	1	1	1	1	1
p	-	0,184	0,003	0,0001	0,001	0,0001	0,0001	0,001	0,001

При подведении финальных итогов настоящего исследования ключевую значимость для проделанной работы приобретали сравнительные показатели количества случаев клинически диагностированной хронической формы воспалительной патологии на момент 45 суток течения регенеративной фазы раневого процесса. С позиции патогенеза хронического одонтогенного остеомиелита данный период обладает должной индикаторной активностью, поскольку в среднем соответствует как минимум 7-8 неделе всего воспалительного процесса. Установлено, что из 114 пациентов группы базовой терапии (БТ) развитие хронической формы одонтогенного инфекционного заболевания зарегистрировано у 23 больных (20,17%), в то время как среди пациентов категории комбинированного иммуностропного лечения (БТ+ИМТ) частота хронизации составила 8,6% (8 из 93 пациентов). Различия достигнутых показателей статистически значимы ($\chi^2=5,388$; $сс=2$; $p=0,02$).

Согласно установленным материалам и методам исследования, спустя 45 суток со дня второго лабораторного этапа, был произведен третий забор крови пациентов с целью определения состояния иммунного статуса и анализа его динамически измененных показателей (таблица 18).

Таблица 18 – Иммунограмма №3, показатели иммунного статуса пациентов спустя 45 суток с момента предыдущего лабораторного исследования

Показатель	Подгруппа наблюдения (БТ+ИМТ) (n=59) Me (LQ; UQ)	<i>p</i>	Подгруппа сравнения (БТ) (n=54) Me (LQ; UQ)
Кол-во лейкоцитов	6,7 (3,5; 8,7)×10 ⁹	0,039	6,2 (3,9; 9,8) ×10 ⁹
Кол-во лимфоцитов	32,8 (32,2; 33,1)%	0,114	33,1 (32,9; 33,5)%
Процент фагоцитоза	37,8 (36,5; 39,1)%	0,291	37,6 (37,1; 40,8)%
Фагоцитарное число	2,75 (2,71; 3,1)	0,672	2,83 (2,6; 3,5)
CD3	54,2 (53,0; 55,2)%	0,291	54,4 (53,7; 55,4)%
CD4	37,9 (37,5; 38,3)%	0,291	38,1 (37,5; 38,4)%
CD8	18,0 (17,5; 18,3)%	0,597	17,9 (17,5; 18,4)%
ИРИ	2,10	0,874	2,13
CD19	11,2 (10,8; 11,7)%	0,036	11,6 (10,9; 11,9)%
CD56	12,1 (11,7; 12,5)%	0,596	12,0 (11,6; 12,2)%
IgG	11,9 (11,7; 12,3) мг/мл	0,114	12,2 (12,1; 12,9) мг/мл
IgA	2,15 (2,11; 2,44) мг/мл	0,791	2,2 (2,0; 2,6) мг/мл
IgM	1,89 (1,6; 2,2) мг/мл	0,751	1,95 (1,91; 1,99) мг/мл
ЦИК	125,2 (109,4; 143,2)	0,0001	142,2 (134,6; 149,9)
TNFα	9,4 (9,3; 9,6) пкг/мл	0,596	9,5 (9,3; 9,9) пкг/мл
IL-2	0,33 (0,21; 0,42) пкг/мл	0,958	0,32 (0,25; 0,33) пкг/мл
IL-4	0,59 (0,51; 0,62) пкг/мл	0,958	0,60 (0,54; 0,61) пкг/мл
IL-10	12,1 (11,2; 12,5) пкг/мл	0,036	11,7 (10,7; 12,5) пкг/мл

По данным суммарной иммунограммы, составленной на момент подведения финальных итогов исследования, невзирая на значимость вариаций клинических исходов лечения больных разных групп, установлено, что статистически достоверная разница лабораторных степеней была достигнута лишь по уровню

общей концентрации лейкоцитов ($p=0,039$), субполяции CD19 лимфоцитов ($p=0,036$), ЦИК ($p=0,0001$) и IL-10 ($p=0,036$). Различия всех остальных показателей статистически не значимы ($p>0,05$).

Отдельного внимания заслуживает анализ состава категории пациентов, исходом лечения разлитого гнойного поражения челюстно-лицевой области у которых являлся переход острого септического процесса в хроническое состояние. Подобный факт отрицательного исхода заболевания был установлен у 31 пациента, принявшего участие в настоящем клинико-лабораторном исследовании (N=207).

С целью выявления возможных вариантов зависимости результата лечения от ряда анамнестических данных и объективных признаков клинической картины воспалительной фазы осуществлен статистический анализ. Было установлено, что такие характеристики заболевания, как его продолжительность до поступления в стационар, вариант догоспитального лечения, локализация гнойного процесса и длительность гноетечения проявляют манифестный характер в определении исхода лечения острой одонтогенной инфекции.

Группа пациентов с хроническим исходом заболевания (n=31), независимо от варианта полученной в стационаре медикаментозной терапии, характеризовалась наиболее продолжительным догоспитальным периодом болезни. Более десяти суток с момента появления первых признаков заболевания до начала его специализированного лечения в стационаре прошло у 45,1% пациентов ($\chi^2=19,5$; $ss=2$; $p=0,0001$) (таблица 19).

Таблица 19 – Влияние длительности догоспитального периода на исход заболевания

Длительность (сутки)	Исход	
	Хронизация (n=31)	Выздоровление (n=176)
3-5	2	55
6-10	15	96
11 и более	14	25

Согласно полученным данным была установлена связь отрицательного исхода заболевания с характером полученной амбулаторной помощи. Ее наиболее распространенным вариантом для больных с хронизацией острого процесса являлось – отсутствие лечения (54,8% пациентов). Таким образом, из 87 пациентов, не получавших какого-либо лечения на догоспитальном этапе и принявших участие в исследовании, 17 в исходе заболевания оказались среди ряда хронически больных. В ходе статистического анализа полученных результатов была установлена значимость данного признака, как наиболее прогностического в определении вероятного отрицательного исхода рассматриваемого патологического состояния ($\chi^2=13,3$; $сс=3$; $p=0,0001$). В то же время, из 24 обследованных больных, получивших на амбулаторном этапе лечения наиболее квалифицированную хирургическую помощь в виде удаления причинного зуба и внутриротовой периостотомии, в разряде хронического исхода острого процесса оказался лишь 1 пациент. Влияние данного признака на отрицательный исход заболевания, по результатам множественного сравнения оказалось статистически не значимо ($\chi^2=0,001$; $сс=3$; $p=0,97$) (таблица 20).

Таблица 20 – Влияние характера амбулаторной помощи на исход заболевания

Варианты полученного лечения	Исход	
	Хронизация (n=31)	Выздоровление (n=176)
Лечения не получали	17	70
Антибактериальная терапия	7	46
Антибактериальная терапия, удаление причинного зуба	6	37
Антибактериальная терапия, удаление «причинного» зуба, вскрытие поднадкостничного абсцесса	1	23

Таблица 21 – Влияние признака распространенности гнойного процесса на исход заболевания

Топографо-анатомическая локализация процесса	Исход	
	Хронизация (n=31)	Выздоровление (n=176)
Дно полости рта, крыловидно-челюстное, окологлоточное клетчаточные пространства	22	58
Подчелюстное, крыловидно-челюстное, субмассетериальное пространства	9	62
Крыловидно-челюстное, окологлоточное клетчаточные пространства	-	57

Из 31 пациента с развившейся хронической формой инфекционного процесса, у 22 (70,9%) был отмечен наиболее разлитой вариант первичной локализации гнойного очага с вовлечением клетчатки дна полости рта, крыловидно-челюстного и окологлоточного пространства. Установлено, что между данным клиническим признаком и исходом заболевания так же существует статистически значимая зависимость ($\chi^2=15,1$; $сс=3$; $p=0,0001$) (таблица 21).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе профильных стационаров одонтогенные флегмоны челюстно-лицевой области являются одной из наиболее тяжелых форм гнойно-воспалительной патологии. Попытки внедрения в базовые курсы ведения данных больных компонентов патогенетического лечения различной направленности, бесспорно, дают свои результаты. Десятки научных трудов, выполненных в этой области челюстно-лицевой хирургии, оказали значимое влияние в обеспечении эффективного лечения данных пациентов. На практике удалось добиться сокращения сроков купирования болевого, интоксикационного синдромов, репарации раны и тд. При этом недостаточно внимания было уделено частоте хронизации исследуемой патологии и попыткам ее снижения [13, 89, 171].

Доказательством актуальности настоящего клинико-лабораторного исследования для Кузбасского региона являются результаты проделанной на первом этапе работы по изучению архивной документации. За период с 2009 по 2015 годы на лечении в челюстно-лицевых стационарах области находился 3031 пациент с одной из форм острого одонтогенного гнойно-воспалительного заболевания. Распространенность случаев госпитализации по поводу данной патологии на 100000 населения Кемеровской области составила 107,8. Полученные показатели распространенности на протяжении шести лет наблюдения имели явную тенденцию к снижению (среднегодовой темп прироста составил -9%) при этом в среднем данные не отличаются от таковых по другим регионам России [3, 7, 13, 21, 27]. Социально-экономическая значимость работы по снижению частоты хронизации острого инфекционного процесса среди пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области также может быть продиктована характером возрастного распределения пациентов, указывающего на то, что их большая часть (88,3%) находится в возрасте 22-60 лет и в 44,2% случаев является официально трудоустроенной. Потеря трудоспособности только на этапе стационарного лечения для данной группы

больных в среднем составила 11,3 (10,5; 13,1) койко-дней без учета длительности амбулаторного долечивания.

Отмечается неуклонный рост психо-эмоционального напряжения пациентов, обусловленный нередкой необходимостью повторных госпитализаций по причине развития хронического варианта течения болезни. В доступной современной научной литературе отсутствуют какие-либо региональные данные о частоте хронизации острых форм одонтогенной гнойно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области, позволившие бы сравнить этот важнейший показатель исхода заболевания.

Согласно полученным данным, за период с 2012 по 2015 годы на стационарном лечении в отделениях Кемеровской области с диагнозом «Острый одонтогенный остеомиелит, осложненный флегмоной...» проходили лечение 337 пациентов, частота хронизации воспалительного процесса среди них составила 10,9%. Определение показателя осуществлялось путем сложения количества случаев повторного обращения пациентов за хирургической помощью, что, безусловно, не может демонстрировать истинных показателей хронизации. Установлению объективных данных способен препятствовать целый ряд факторов, одним из которых может являться низкий социальный статус большинства пациентов, невозможность их тотального амбулаторного контроля и диспансерного наблюдения. Таким образом, действительные результаты частоты хронизации способны превышать полученные. В то же время на результаты архивного анализа оказывает влияние нередкое отсутствие между клиницистами единого мнения в вопросах дифференцировки одонтогенных флегмон, протекающих на фоне остеоита челюстных костей, и истинного остеомиелитического поражения [51, 89, 102, 108].

Так, было установлено, что в аналогичный трехлетний временной отрезок (2012-2015 годы) в стационарах Кемеровской области было пролечено 843 пациента с диагнозом «Одонтогенная флегмона ...». В дальнейшем, 81 (9,6%) из них был повторно госпитализированы в стационар либо с целью плановой санации очага хронической одонтогенной инфекции, либо по причине обострения

перманентного воспалительного процесса челюстных костей. Данный факт позволяет утверждать, что в отсутствии возможностей точной клинической дифференцировки острых форм одонтогенного остеомиелита, осложненного флегмоной, от одонтогенных флегмон, протекающих без первичного гнойно-некротического поражения собственно костной ткани, необходимо рассматривать обе перечисленные нозологические группы, как потенциально способные к хронизации и осуществлять направленные профилактические мероприятия по снижению данного показателя в независимости от клинически установленного диагноза.

Проведя анализ выполненной архивной работы, было начато клиническое и лабораторное исследование с участием 214 пациентов стационара с наиболее распространенными вариантами локализации одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области. В зависимости от выбранной тактики медикаментозной терапии при госпитализации в стационар больные распределялись в группы. Таким образом, что стандартная схема лечения была назначена 118 пациентам (из них 54 – лабораторная подгруппа наблюдения), а аналогичная с дополнением комбинации иммуномодуляторов Ликопид и Имунофан – 96 поступившим (из них 59 – лабораторная подгруппа сравнения).

Состав исследуемых групп был также подвергнут статистическому анализу, который продемонстрировал их идентичность ($p > 0,05$) в возрастном и половом эквиваленте, в сроках с момента начала заболевания до госпитализации в стационар и характере полученного на амбулаторном этапе лечения. Несмотря на изначальную близость объективных и анамнестических данных пациентов, уже в раннем послеоперационном периоде было установлено, что дальнейший характер течения заболевания не всегда может быть продиктован первичным сходством клинических ситуаций. Именно по этой причине четверо пациентов группы БТ (базовая терапия) и трое – БТ+ИМТ (базовая терапия + иммуномодулирующая терапия) были выведены из исследования на ранних сроках лечения, в виду отсутствия положительной динамики от выполненного оперативного вмешательства и генерализации гнойного процесса. Вероятной причинной

данного факта вполне может являться как исходная, так и приобретенная иммунокомпроментированность, не всегда поддающаяся диагностике в объеме стандартного обследования хирургических пациентов [60, 121, 122].

Систематизированный отбор госпитализированных больных в лабораторные группы наблюдения и сравнения с высокой долей вероятности позволил выделить из общего количества пациентов лиц, у которых исследование иммунного статуса не выявило каких-либо структурных и функциональных изменений в реакциях клеточного и гуморального иммунитета. Подтверждением тому послужили результаты иммунограмм, полученные на первом лабораторном этапе исследования. Согласно им, во всех без исключения случаях, иммунологическая картина заболевания на его начальных этапах полностью укладывалась в рамки ответных реакций организма на присутствие острого гнойно-воспалительного процесса. Выраженный лейкоцитоз, активность фагоцитоза, увеличение уровня ЦИК и ряд других каскадных реакций клеточного и гуморального иммунитета являются вполне закономерными и не могут быть расценены, как проявление вторичного иммунодефицитного состояния [12, 29, 83].

Отсутствие противоречий данному факту отмечалось и в ходе дальнейшего анализа течения раневого процесса. После проведения операции вскрытия флегмоны стадийность заболевания на этапе фазы воспаления не демонстрировала клинических различий в группах исследования вне зависимости от присутствия иммуотропного компонента медикаментозной терапии. Статистически значимой разницы в объеме экссудации ($p=0,687$), выраженности болевого ($p=0,215$), интоксикационного синдромов ($p=0,307$) между пациентами групп исследования выявлено не было. Полученный опытным путем результат указывает на отсутствие симптоматического эффекта от применяемых в работе иммуномодуляторов при лечении острого гнойного поражения мягких тканей челюстно-лицевой области. При этом в доступной научной литературе существуют и противоположные данные о применении иммуномодулятора Ликопид, согласно которым авторам на практике удалось добиться сокращения

сроков гноетечения и регенерации послеоперационной раны при лечении пациентов с острым одонтогенным периоститом челюстей [112].

По результатам второго лабораторного этапа исследования, проводимого у пациентов группы наблюдения и сравнения при переходе раневого процесса из фазы воспаления в фазу регенерации, статистически значимые различия в иммунном ответе регистрировались в показателях процента фагоцитоза 57,1 (55,4; 59,3)% в группе БТ+ИМТ и 51,8 (48,2; 56,5)% в группе БТ; $p=0,02$) и уровне ЦИК (192,6 (174,2; 205,5) в группе БТ+ИМТ и 196,1 (173,5; 210,9) в группе БТ; $p=0,003$). Полученные результаты вполне могут быть обусловлены фармакодинамикой иммуномодулирующего компонента медикаментозной терапии. Ключевой точкой приложения для ГМДП (глюкозаминилмурамилдипептид), действующего вещества Ликопида, является макрофагально-фагоцитарное звено цепи запущенных реакций клеточного иммунитета, что главным образом проявляется в его способности к стимуляции функциональной (бактерицидной и цитотоксической) активности фагоцитов [8, 16, 48, 53]. В тоже время в течение средней фазы фармакологического действия Имунофана, начинающейся через 2-3 суток и продолжающейся до 7-10 суток со дня начала приема, помимо усиления антиоксидантной защиты организма, он оказывает стимулирующее влияние и на фагоцитарную активность нейтрофилов [61]. Достоверно отличные темпы нормализации показателей лимфоцитов (34,4 (33,7; 35,9)% в группе БТ+ИМТ и 34,9 (33,2; 35,5)% в группе БТ; $p=0,039$), снижения общего уровня лейкоцитов ($9,7 (9,1; 10,4) \times 10^9$ в группе БТ+ИМТ и $9,2 (9,1; 13,5) \times 10^9$ в группе БТ; $p=0,039$) в обеих группах исследования на данном этапе свидетельствовали о начавшемся с различной интенсивностью процессе купирования разлитого острого гнойно-воспалительного процесса, что объективно сопровождалось завершением экссудативных процессов, стиханием признаков локальной и общей интоксикации.

Применение методов статистики позволило установить, что большинство лабораторных показателей не коррелировали с динамикой клинической

симптоматики. На момент смены фаз раневого процесса, клиническая картина заболевания отличалась значимо большей экспрессией признаков негативного течения заболевания. Таким образом, в зависимости от исхода первого отрезка исследования, по признаку продолжающегося на фоне гранулирования раны гноетечения, все пациенты групп БТ и БТ+ИМТ были разделены на две подгруппы. Манифестная симптоматика хронизации острого инфекционного процесса регистрировалась у 30 пациентов (26,3%) группы базовой терапии и 26 больных (28,9%) группы иммуномодуляции. Полученная разница результатов не представляла статистической значимости ($p=0,29$), что указывает на отсутствие ранних клинических проявлений профилактического эффекта комбинации иммуномодуляторов Ликопид и Имунофан при их включении в базовую схему медикаментозной терапии одонтогенных флегмон.

Анализ состава подгрупп пациентов с первыми признаками хронизации инфекционного процесса показал, что во всех возрастных категориях наиболее подверженными проявлению данной клинической симптоматики оказались представители мужского пола. С учетом их первоначального количественного преобладания данное наблюдение не стоит рассматривать с позиции прогнозирования вариантов течения болезни, в то время как признак топографии и объема поражения мягких тканей, напротив, демонстрировал прямую корреляционную связь с проявлением первичных признаков хронизации. Более половины пациентов ($n=33$) (58,9%) с подобной клинической картиной смены фаз раневого процесса, вне зависимости от состава медикаментозной терапии, имели самые обширные варианты вовлечения в гнойный процесс клетчатки челюстно-лицевой области (дно полости рта, крыловидно-челюстное, окологлоточное клетчаточные пространства) ($p=0,003$). При этом следует отметить, что подобная зависимость признаков согласуется с научным представлением о контактных механизмах развития хронического одонтогенного остеомиелита челюстных костей и является вполне закономерной с позиций патогенеза одонтогенных флегмонозных поражений [90, 92, 133].

Клиническая эффективность иммуномодулирующей терапии, как средства профилактики хронического одонтогенного остеомиелита, устанавливалась в ходе длительного динамического наблюдения за течением раневого процесса на этапе его регенеративных фаз. Главным образом, анализ картин репарации позволил установить статистически значимую зависимость исхода заболевания от варианта медикаментозной терапии на разных сроках исследования, что являлось одной из ключевых задач проделанной работы ($p=0,02$).

На 10 сутки фазы регенерации, эпителизации и реорганизации рубца в группе БТ были зафиксированы первые 3 случая (42,8%) прекращения гноетечения, приведшие в конечном итоге к тотальному вторичному заживлению раневой поверхности. Примечательно, что в группе БТ+ИМТ на том же временном отрезке подобный факт был зарегистрирован уже в 6 клинических ситуациях (33,3%).

К моменту 15 суток регенерации разница в количестве установленных случаев начавшегося выздоровления в группах исследования впервые приобретает статистическую достоверность ($p=0,003$). Таким образом, что в группе БТ из 30 пациентов с первичными признаками хронизации патологического процесса к настоящему моменту наблюдения остается 25 (83,3%), а в группе БТ+ИМТ лишь 12 человек из 26 (46,1%). Подобная интенсивность смены пути выздоровления на данном временном отрезке (с 10 по 15 сутки) является максимальной. К сожалению, в доступной научной литературе отсутствуют сведения о подобных наблюдениях, позволившие сравнить полученный результат, но согласно данным настоящего исследования именно 15 сутки фазы регенерации, эпителизации и реорганизации рубца демонстрировали наиболее прогностический характер наблюдений в отношении исхода всего заболевания.

Окончательные результаты снижения частоты хронизации острых форм одонтогенного поражения челюстных костей комбинацией иммуномодуляторов Ликопид и Имунофан были подведены спустя 45 суток со дня смены фаз раневого процесса. По оценке состояния послеоперационного рубца и общей клинической

картины исхода заболевания установлены статистически значимые показатели результативности проводимой иммулотропной терапии ($\chi^2=5,388$; $ss=2$; $p=0,02$). В группе базового медикаментозного лечения количество случаев хронизации оказалось равным 20,17% (23 пациента из 114), что на 11,57% превышало показатели в группе иммуномодулирующей терапии – 8,6% (8 из 93 испытуемых).

Для оценки возможности клинического прогнозирования вероятного исхода острого одонтогенного гнойно-воспалительного процесса был проведен анализ состава группы больных с клинически диагностированной хронической формой заболевания. По его результатам прогностический характер был установлен для ряда анамнестических и объективных критериев. Объем гнойного поражения окологлоточных мягких тканей демонстрирует прямую корреляционную связь с частотой развития хронической формы заболевания ($\chi^2=15,1$; $ss=2$; $p=0,0001$). Из 31 пациента с подобным исходом, у 22 (70,9%) топография флегмоны характеризовалась вовлечением в процесс клетчатки дна полости рта, крыловидно-челюстного и окологлоточного пространств.

Особую важность в прогнозировании результатов лечения по данным статистического анализа приобретает признак продолжительности заболевания с момента первых клинических проявлений до госпитализации в стационар. Установлена достоверная зависимость исхода патологического процесса от его наиболее продолжительного варианта вне стационарного течения ($\chi^2=19,5$; $ss=2$; $p=0,0001$). В группе БТ+ИМТ, из 8 пациентов с клиникой хронического одонтогенного остеомиелита, 2 (25,1%) испытуемых поступили в стационар в течение 6-10 суток с момента появления первых жалоб, 6 (75,9%) – на более поздних сроках. При этом в группе БТ были зарегистрированы факты хронизации и при более раннем (3-5 сутки) обращении (2 из 23 пациентов; 8,6%). Безусловно, данная выборка недостаточна для установления факта статистической значимости описанного наблюдения, тем не менее она подтверждает, что эффективность всей медикаментозной терапии, а главным образом ее иммуномодулирующего компонента возрастает при ее скорейшем назначении [8, 16, 83, 88, 125]. Также в качестве доказательства данному факту установлено, что из 87 пациентов,

принявших участие в исследовании (N=207) и не получавших какого-либо амбулаторного лечения на догоспитальном этапе, 17 (20,4%) - вошли в разряд пациентов с хроническим исходом заболевания ($\chi^2=13,3$; $ss=3$; $p=0,0001$).

Итоговый сравнительный анализ иммунного статуса пациентов двух групп исследования на его заключительном этапе (45 сутки фазы регенерации, эпителизации и реорганизации рубца) демонстрирует статистически значимую разницу достигнутых результатов по уровню лейкоцитоза ($p=0,039$), концентрации CD19 лимфоцитов ($p=0,036$), противовоспалительного IL-10 ($p=0,036$) и ЦИК ($p=0,0001$). Полученные в ходе работы результаты во многом перекликаются с уже известными данными литературы [4, 23, 97, 113].

Достигнутые уровни статистической значимости при сравнении отдаленных результатов проводимой иммуномодулирующей терапии не демонстрируют достоверных различий при сравнении основных показателей цитокинового статуса (TNF α , IL-2, IL-4), концентрации фракций IgG, M, A, CD3, CD4, CD8, CD56 лимфоцитов ($p>0,05$). Таким образом, диагностика вторичного иммунодефицитного состояния пациентов с хронической одонтогенной инфекцией должна строиться в первую очередь на объективных данных клинической картины заболевания. К тому же, отсутствие клинических и лабораторных проявлений истинного иммунодефицита на момент начала лечения должны мотивировать специалистов к выбору препаратов иммуностропной направленности именно среди представителей модулирующего эффекта, способных обеспечить поддержание качества иммунного ответа и в конечном итоге сократить количество случаев хронизации инфекционного процесса.

В этой связи комбинация иммуномодуляторов Ликопид и Имунофан вполне удовлетворяет предъявляемым требованиям. Обоснование их эффективности в качестве средств профилактики хронического одонтогенного поражения может быть основано на фармакокинетике действующих компонентов препаратов. Так, посредством связывания молекул ГМДП с внутриклеточным рецепторным белком NOD32, главным образом достигается стимулирующее воздействие на цитотоксическую и бактерицидную активность фагоцитов, а также усиливается

презентация ими антигенов Th₂-лимфоцитам (CD4). В дальнейшем, на пути активации последними CD19 лимфоцитов, значимое влияние оказывают молекулы модифицированного тимопоэтина, действующего вещества Имунофана [53, 61].

Таким образом, комбинация иммуномодуляторов Ликопид и Имунофан контролирует всю цепочку иммунного ответа от фагоцитоза, презентации антигенов Th₂-лимфоцитам до активации В-лимфоцитов на синтез антител, и, как доказано в ходе настоящего исследования, является эффективным средством борьбы с хронической одонтогенной инфекцией.

ВЫВОДЫ

1. За период с 2009 по 2015 годы распространенность гнойно-воспалительной патологии челюстно-лицевой области, пролеченной в условиях специализированных стационаров Кемеровской области, составляет 286,9 на 100000 населения. При этом одонтогенную этиологию заболевания имеют 37,57% пациентов.

2. Среди пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области наиболее обширный вариант топографии очага гнойного поражения мягких тканей с вовлечением в процесс клетчатки дна полости рта, крыловидно-челюстного и окологлоточного пространств характерен для 40,18% больных. Средний срок с момента появления первых симптомов заболевания до госпитализации в стационар составляет 6,72 суток, 20,56% пациентов не получают медикаментозного и амбулаторного хирургического лечения на догоспитальном этапе, частота хронизации исследуемой патологии при базовом объеме медикаментозной терапии стационарного этапа лечения составляет 20,17%.

3. Выраженность клинических показателей течения раневого процесса не имеет статистически значимой зависимости от динамики изменения лабораторных данных иммунологической картины заболевания, при этом изменения лабораторных показателей иммунного статуса пациентов с одонтогенной флегмоной являются закономерной реакцией организма на развитие гнойно-воспалительного процесса и характеризуются выраженными лейкоцитарными реакциями и дисбалансом цитокинового статуса.

4. Разработанный комплекс практических рекомендаций позволяет добиться снижения частоты хронизации инфекционного процесса у пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области на 11,57%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики хронизации воспалительного процесса у пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области целесообразно дополнение программы их базовой медикаментозной терапии комбинацией иммуномодулирующих препаратов Ликопид и Имунофан.

2. Комбинацию иммуномодуляторов Ликопид и Имунофан необходимо назначать с первых суток лечения инфекционного процесса по схеме:

Ликопид: 0,01 под язык за 30 мин до еды 1 раз в день – 10 дней;

Имунофан: 1мл в/м 1 раз в день – 5 дней.

3. Назначение иммуномодуляторов Ликопид и Имунофан в качестве средств профилактики хронической одонтогенной инфекции более эффективно при лечении пациентов со сроками обращения за медицинской помощью не позднее первых пяти суток болезни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфат
БТ – базовая терапия
ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид
ИМТ – иммуномодулирующая терапия
ИРИ – иммунорегуляторный индекс
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН – интерферон
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
EDTA – этилендиаминтетраацетат
CD – кластер дифференцировки лимфоцитов
CSF – колониестимулирующий фактор роста
FGF – фактор роста фибробластов
Ig – иммуноглобулин
IL – интерлейкин
Me – медиана
n – количество наблюдений
NK – натуральные киллеры
Sol – раствор
TMB – тетраметилбензидин
TNF – фактор некроза опухоли
TGF – трансформирующий фактор роста
Ung – мазь

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, В. В. Иммунология и хирургия в лечении гнойных артритов / В. В. Агаджанян, В. С. Кожевников. – Новосибирск. – 1996. – 67 с.
2. Алиева, Т. Р. Изменения концентрации циркулирующих иммунных комплексов, активности комплемента и уровней IgE и IgG в крови и лимфе / Т. Р. Алиева, С. Д. Алиев // Иммунология. – 2015. – Т.36. – №5. – 107 с.
3. Артющкевич, А. Б. Абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области / А. Б. Артющкевич // Стоматология. – 2003. – № 2. – С. 55-58.
4. Ахмед Салех Ехья Саид. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении атипично текущих флегмон челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Ахмед Салех Ехья Саид. – Волгоград, 2007. – 88 с.
5. Бажанов, Н. Н. Использование гипербарической оксигенации и гелий-неонового лазерного излучения в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи / Н. Н. Бажанов, Р. Ф. Усманов, К. А. Рогов // Стоматология. – 1992. – № 2, – С. 38-40.
6. Бажанов, Н. Н. Некоторые пути совершенствования лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Н. Н. Бажанов // Стоматология. – 1992. – № 1. – С. 34-36.
7. Бажанов, Н. Н. Пути совершенствования методов лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Н. Н. Бажанов // Вестн. Рос. АМН. – 1995. – № 10. – С. 32-37.
8. Баймухаметов, А. Р. Применение ликопида в комплексном лечении лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей, проживающих в городе с нефтехимической промышленностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / А. Р. Баймухаметов. – Екатеринбург, 2006. – 97 с.
9. Бархатова, Н. А. Динамика уровня С-реактивного белка крови как способ оценки эффективности антибактериальной терапии при гнойно-

- некротических заболеваниях мягких тканей / Н. А. Бархатова / Цитокины и воспаление. – 2010. – № 1. – С. 61-65.
10. Батырбекова, Ф. Р. Использование низкочастотного ультразвука для обработки ран гипохлоритом натрия в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Ф. Р. Батырбекова. – М, 1999. – 181 с.
 11. Баярт, Б. Интерлейкины и другие медиаторы в клинической иммунологии / Б. Баярт, Т. П. Иванюшко, В. Т. Юрканский. – М. : Медицина, 1989. – 83-87 с.
 12. Бордонос, В. Г. Показатели неспецифического иммунитета у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / В. Г. Бордонос, Е. Н. Логановская, Л. Н. Чернышева // Стоматология. – 1982. – № 1. – С. 35-37.
 13. Булыгин, Г. В. Возможности повышения эффективности терапии гнойной хирургической инфекции / Г. В. Булыгин, Н. И. Камзалакова, Ю. Р. Солончук // Хирургия. – 2010. – № 5. – С. 56-62.
 14. Варюшина, Е. А. Анализ иммуностимулирующего действия ИЛ-1 при местном применении у человека : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.00 / Е. А. Варюшина. – СПб, 1998. – 20 с.
 15. Взаимосвязь показателей Т-, В- и А- систем иммунитета у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Т. Г. Робустова, К. А. Лебедев, Р. В. Ушаков, И. Д. Понякина // Стоматология. – 1985. – № 4. – С. 35-37.
 16. Винницкий, Л. И. Отечественный иммуномодулятор нового поколения Ликопид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической клинике / Л. И. Винницкий, К. А. Бунятин. – Сб. научн. тр. «Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики». – М. – 2005. – 225-230 с.
 17. Воложин, А. И. Воспаление (этиология, патогенез, принципы лечения) / А. И. Воложин, Д. Н. Маянский, В. В. Шулаков. – М. – 1993. – 100 с.

18. Воложин, А. И. Иммуитет, типовые формы его нарушения и принципы коррекции : методич. пособие по патологической физиологии и иммунологии / А. И. Воложин. – М. : Медицина, 1993. – 100 с.
19. Воложин, А. И. Роль активации фагоцитоза в механизме лечебного действия медицинского озона у больных с вялотекущими гнойными воспалительными процессами мягких тканей челюстно-лицевой области / А. И. Воложин, В. С. Агапов, В. В. Шулаков // Стоматология. – 2001. – С. 22-25.
20. Волошина, А. А. Значение микробного фактора в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Волошина // Молодой ученый. – 2011. – № 1. – С. 248-251.
21. Гайвороновская, Т. В. Оптимизация лечения больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области (экспериментально-клиническое обоснование) : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.01.14 / Т. В. Гайворонская. – Москва, 2008. – 49 с.
22. Гарайшин, Р. М. Микробиологическая характеристика одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Р.М. Гарайшин // Медицинский вестник Башкортостана. – Уфа, 2009. – № 2 – С. 46-48.
23. Гендугова, О. М. Патогенетическое обоснование комплексной терапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области: автореф.дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / О.М. Гендугова. – Нальчик, 2011. – 97 с.
24. Гербова, Т. В. Клинико-иммунологический статус и его коррекция у больных с острым одонтогенным периоститом в условиях групповой изоляции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Т. В. Гербова. – Волгоград, 2007. – 23 с.
25. Гриневич, Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. Н. Алферов // Лабор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493-496.
26. Губин, М. А. Современные особенности лечения гнойных заболеваний лица и шеи / М. М. Губин, О. В. Лазутиков, Б. В. Лунев // Стоматология. – 1998. – № 5. – С. 15-19

27. Динамика показателей функционального состояния печени у больных с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, осложненными сепсисом / В. Н. Балин, Х. К. Каршиев, А. К. Иорданишвили и др. // Якутский медицинский журнал. – 2016. – №4. – С. 56-58.
28. Дробышев, А. Ю. Современный патогенетический подход к лечению пациентов с одонтогенными флегмонами, включающий применение антибактериального перевязочного материала и гипербарической оксигенации (клинический пример) / А. Ю. Дробышев, О. О. Просычева // Медицинский алфавит. – 2012. – №7. – С. 33-36.
29. Дробышев, А. Ю. Опыт применения минимизированной гипербарической оксигенации (МГБО) и антимикробного перевязочного материала при лечении пациентов с одонтогенными флегмонами / А. Ю. Дробышев, О. О. Просычева, В. Н. Царев // Стоматология для всех. – 2012. – №4. – С. 36-48.
30. Дурново, Е. А. Диагностика и лечение больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и учетом состояния неспецифической и иммунологической резистентности организма: автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.03.09 / Е. А. Дурново. – М, 2003. – 45 с.
31. Дурново, Е. А. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофилов крови и ротовой полости у больных с гнойно-воспалительным процессом в полости рта / Е. А. Дурново // Стоматология. – 2005. – № 3. – С. 29-32.
32. Жазаева, З. А. Ранние иммунологические маркеры развития гингивита при ортодонтическом лечении / З. А. Жазаева // Сб. научных трудов: Новые технологии в стоматологии и имплантологии. – Саратов: Саратовский мед. ун-т им. В.И. Разумовского, 2010. – С. 166-168.
33. Железникова, Г. Ф. Резистентность к возбудителю инфекции и иммунный ответ / Г.Ф. Железникова // Журн. микробиол. – 2005. – № 2 – С. 34.
34. Забелин, А. С. Особенности клиники и комплексного лечения больных с флегмонами лица и шеи в зависимости от выраженности синдрома

- эндогенной интоксикации : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.01.14 / А. С. Забелин. – Смоленск, 1997. – 42 с.
35. Земсков, А. М. Сдвиги в иммунной системе человека при различной патологии в результате применения иммуномодуляторов / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. И. Золоедов. // Физиология человека. – 1994. – № 5. – С. 91-93.
36. Изучение содержания дефензинов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Т. П. Иванюшко, Л. В. Ганковская, С. В. Шаманаев и др. // Стоматология. – 2014. – №2. – С. 23-26.
37. Изменение фагоцитарной активности лейкоцитов при применении медицинского озона у больных вялотекущим воспалением челюстно-лицевой области / В. В. Шулаков, А. И. Воложин, В. С. Агапов и др. // Материалы V междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб. – 2000. – С. 158-159.
38. Иорданишвили, А. К. Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области / А. К. Иорданишвили // СпецЛит. – СПб. – 2007. – с. 17.
39. Исследование экспрессии генов цитокинов в процессе культивирования лейкоцитов здоровых доноров / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. В. Мезенцева, И. М. Шаповал и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – N 2. – С. 60-63.
40. Исследование условно-патогенных микроорганизмов у больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей / Т. П. Иванюшко, К. А. Поляков, Ю. А. Медведев и др. // Стоматология. – 2016. – № 1. – С. 44-48.
41. Камышников, В. С. Техника лабораторных работ в медицинской практике / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ. – 2016. – 97-316 с.
42. Карандашов, В. И. Патогенез, клиника и лечение одонтогенных разлитых гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.01.14 / В. И. Карандашов. – М, 1998. – 23 с.
43. Караулов, А. В. Клиническая иммунология / А. В. Караулов. – М. – 1999. – 604 с.
44. Каршиев, Х. К. Клиническая ценность определения сорбционной способности эритроцитов уровня молекул средней массы и циркулирующих

- иммунных комплексов при оценке эндотоксемии у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области / Х. К. Каршиев // Стоматология. – 1998. – № 2. – С. 35-36.
45. Кетлинский, С. А. Взаимосвязь между гормонами и цитокинами в регуляции гипоталамус-гипофизарной-адреналовой оси / С. А. Кетлинский // Мед. акад. жур. – 2008. – С. 51-60.
46. Кетлинский, С. А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30-36.
47. Кирдей, Е.Г. Экстракорпоральная иммунокоррекция в лечении хронического остеомиелита / Е. Г. Кирдей, Т. С. Белохвостикова // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2011. – №3. – С. 39-43.
48. Кирюхин, А. В. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунизация Ликопидом / А. В. Кирюхин // Медицина. – 2005. – № 1. – С. 27.
49. Кишкун А.А. Справочник заведующего клинко-диагностической лабораторией / А.А. Кишкун. – М. : «Гэотар – Медиа», 2008. – 220-223 с.
50. Клинико-иммунологические особенности осложненного течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Е. А. Дурново, Ю. В. Высельцева, Н. В. Мишина и др. // Стоматология. – 2010. – Т. 89. – № 2. – С. 29-31.
51. Ковчун, В. П. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных процессов челюстно-лицевой области / В. П. Ковчун, Н. Ф. Киселева, Авакимян М. А. – Свердловск, 1984. – 49-51 с.
52. Козлов, В. К. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным IL-2 : метод. рекомендации для врачей / В. К. Козлов, М. Н. Смирнов, В. Н. Егорова. – СПб, 2001. – 24 с..
53. Козлов, И. Г. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета / И. Г. Козлов. – Сб. научн. тр. «Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики». – М. – 2005. – 29-34 с.

54. Корженевский, А. А. Клинико-иммунологические критерии оценки эффективности применения иммуномодуляторов в комплексной терапии гнойно-септических заболеваний : автореф. дис. ... док. мед. наук / А. А. Корженевский. – М, 2009. – 33-35 с.
55. Коростелев, А. А. Иммунопрофилактика хронических рецидивирующих инфекций / А. А. Коростелев, И. А. Гаврилкина, Т. О. Кострова // Современные медицинские технологии: ежегодный сборник науч. тр. – Кемерово. – 2007. – № 2. – С. 77-78.
56. Коррекция нарушений иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта / Н. А. Юдина, О. В. Ирышкова, М. А. Лунев и др. // Мед. иммунология. – 2011. – Т. 13. – № 4/5. – С. 536.
57. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, В. М. Костюченко. – М. : Медицина, 1990. – 592 с.
58. Кулагина, М. Г. Иммунопрофилактика и иммунокоррекция липоидом инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / М.Г. Кулагина. – Краснодар, 2004. – 24 с.
59. Лусс, Л. В. Интервью в номер / Л. В. Лусс // Доктор. Ру. – 2014. – № 4. – С. 3-4.
60. Латюшина, Л. С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности локальной иммунокоррекции в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.01.14 / Л. С. Латюшина. – Челябинск, 2009. – 43 с.
61. Лебедев, В. В. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / В. В. Лебедев, Т. М. Шелепова // под ред. В. И. Покровского . – М. – 1998. – С. 118
62. Лебедев, К. А. Значение иммунограммы для прогнозирования течения одонтогенных воспалительных заболеваний и проведения иммунотерапии / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // Стоматология. Спец. выпуск: матер. III съезда САО. – 1996. – С. 65.

63. Лебедев, К. А. Иммунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев. – М. : Медицина, 1990. – 224 с.
64. Лебедев, К. А. Иммунограмма для оптимизации иммунотерапии / К. А. Лебедев / Иммунология в клинической практике. – М. : Медицина, 1996. – Т. 1. – С. 214-231 с.
65. Мадай, Д. Ю. Комплексное использование полисахаридов для коррекции постагрессивных адаптационных реакций у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и травмами челюстно-лицевой области (теоретические аспекты проблемы, эксперимент и клинич. исследования) : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.00.27 / Д. Ю. Мадай. – СПб, 1998. – 48 с.
66. Мадай, Д. Ю. Лечение гнойных инфекций мягких тканей иммобилизованной коллагеназой в условиях регулируемой активности раневых протеолитических энзимов (Клинические и экспериментальные исследования) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Д. Ю. Мадай. – СПб, 1993. – 28 с.
67. Макиенок, И. Б. Оптимизация терапии пролежней у больных травматической болезнью / И. Б. Макиенок, Л. Ф. Чернецова // Тюменский мед. журн. – 2003. – № 1 – С. 3-5.
68. Малыш, И. Р. Профиль цитокинов у пострадавших с политравмой в динамике посттравматического периода / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 3. – С. 49-66.
69. Маянский, В. А. Микробиология для врачей / В. А. Маянский. - Нижний Новгород, 1999. – 393 с.
70. Механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов / В. П. Афиногенова, И. В. Лукачев, М. П. Костинов и др. // Журнал «Лечащий врач». – 2012. – №4. – С. 45.
71. Минаев, С.В. Комплексное лечение острого гематогенного остеомиелита у детей / С. В. Минаев, Р. В. Моторина, В. В. Лескин // Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2009. № 8. – С. 58-61.

72. Миронов, А. Ю. Видовой и количественной показатели микрофлоры при флегмонах челюстно-лицевой области / А. Ю. Миронов, Е. П. Пашков // Стоматология. – 1988. – № 5. – С. 41-43.
73. Морфологические изменения мягких тканей при лечении экспериментальной распространенной окологлазничной флегмоны / В. Н. Балин, Х. К. Каршиев, А. К. Иорданишвили и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – №4. – С. 137-140.
74. Никонова, М. Ф. Пролиферативный статус Th1- и Th2- клеток человека / М.Ф. Никонова // Иммунология. – 2006. – № 4. – С. 203-208.
75. Опыт применения озонотерапии при лечении бисфосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественной патологией в анамнезе / Н. А. Заславская, А. Ю. Дробышев, А. Г. Волков и др // Dental Forum. – 2013. – №3. – С. 45-46.
76. Оспанова, К. Б. Иммуномониторинг эффективности лечения хирургической инфекции: автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.00.27 / К. Б. Оспанова. – Алма-Ата, 2003. – 34 с.
77. Оценка клинко-иммунологической эффективности иммуномодулина в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области / У. Т. Бахриев, В. Ф. Гариб, И. Худоярови и др. // Новое в стоматологии. – 2011. – № 4. – С. 87-88.
78. Пасечник, И. Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных / И. Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2004. - № 3. – С. 27-31.
79. Пауков, В. С. Структурно-функциональная характеристика нейтрофильных лейкоцитов и их роль в формировании воспалительных и иммунных процессов / В. С. Пауков, О. Я. Кауфман // Арх. патологии. – 1993. – № 5. – С. 3-13.
80. Петропавловская, О. Ю. Применение рекомбинатного интерлейкина-1 человека при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой локализации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Ю. Петропавловская. – СПб, 1999. – 35 с.

81. Пигаревский, В. Е. Зернистые лейкоциты и их свойства / В. Е. Пигаревский. – М. : Медицина, 1978. – 127 с.
82. Пигаревский, В. Е. Полиморфноядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях воспаления и гиперчувствительности / В.Е. Пигаревски // Архив патологии. – 1983. – № 11. – С. 14-22.
83. Пинегин, Б. В. Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов / Б. В. Пинегин, Т. В. Латышева // Лечащий врач. – 2001. – № 3. – С. 48-50.
84. Пинегин, Б. В. Ликопид. Современный подход к профилактике и лечению иммунодефицитных состояний / Б.В. Пинегин, Т.М. Андропова, М.Ю. Швецов - М. : Медицинская книга, 2004. – 23-31 с.
85. Пинегин, Б. В. Препараты мурамилдипептидного ряда – иммуностропные лекарственные средства нового поколения / Б.В. Пинегин, Т.М. Андропова, М.И. Карсонова. - Сб. научн. тр. «Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики». – М. – 2005. – 6-18 с.
86. Показания к применению тактивина в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области / А. Ю. Дробышев, А. И. Воложин, В. С. Агапов, Т. И. Сашкина // Стоматология. – 1996. – Т. 75. – № 4. – С. 27-30.
87. Покровский, В. И. Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей. / В.И. Покровский, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинов. – М. – 1994. – 305 с.
88. Принципы лечения больных воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи / Н. Н. Бажанов, Я. М. Биберман, О. И. Ефанов, Л. М. Цепов // Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи. - М. – 1985. – С. 66-98.
89. Робустова, Т. Г. Одонтогенные воспалительные заболевания / Т. Г. Робустова. – М. : Медицина, 2004. – 661-664 с.
90. Робустова, Т. Г. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / Т.Г. Робустова, В.М. Безруков. – М. – 2000. – Т.1. – 771 с.

91. Роль условно-патогенной микрофлоры полости рта в развитии травматического остеомиелита нижней челюсти / Т. П. Иванюшко, Л. В. Тумбинская, А. В. Смирнов и др. // *Стоматология*. – 2012. – №6. – С. 37-40.
92. Рогинский, В. В. Раневые инфекции: значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов / В. В. Рогинский, А. И. Воложин, В. А. Вайлерт // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2011. – № 4. – С. 368-375.
93. Роль макрофагов в патогенезе токсического синдрома, вызванного введением эндотоксинов / М. Т. Абидов, М. В. Нелюбов, А. П. Хохлов, В. П. Фисенко и др. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Спец. вып. посв. тамериту*. – М. – 2002. – С. 32-33.
94. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в ткани пародонта / Л. В. Ковальчук, Е. В. Буданова, Т. П. Иванюшко и др. // *Иммунология*. – 2000. – N 6. – С. 24-26.
95. Рыбаков, А. И. Важные проблемы современной стоматологии / Рыбаков А. И. // *Стоматология*. – 1981. – № 2. – С.68.
96. Серебренникова, С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сибирский медицинский журнал*. – 2008. – № 6. – С. 5-7.
97. Сидоров, И. А. Оптимизация комплексного лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / И. А Сидоров. – Саранск, 2004. – 93 с.
98. Сидоров, И. А. Совершенствование комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи в зависимости от типа цитокинового дисбаланса : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.00.27 / И. А. Сидоров. – Саранск, 2012. – 23 с.
99. Сидорук, А. В. Клинико-микробиологические особенности атипично текущих флегмон лица и шеи : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / А. В. Сидорук. – Волгоград, 2004. – 20 с.

100. Симбирцев, А. С. Toll-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 368-376.
101. Соболева, Н. Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности Ликопида в комплексном лечении цитомегаловирусного гепатита у детей / Н. Г. Соболева. – Краснодар. : Изд. КГМУ, 2008. – 101 с.
102. Современные аспекты диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А. А. Никитин, М. Н. Косяков, В. П. Лапшин и др. // Материалы 4-й Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб. – 1999. – С. 114-115.
103. Соловьев, М. М. Абсцессы, флегмоны головы и шеи / М. М. Соловьев, О. П. Большаков. – СПб. – 1997. – 328 с.
104. Соловьев, М. М. Этиология и патогенез одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи / М. М. Соловьев // Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. – М. – 1985. – гл. 1. – С. 5-25.
105. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови и ране больных с одонтогенными флегмонами / М. Ш. Мустафаев, З. Ф. Хараева, Б. А. Рехвиашвили, Э. М. Тарчоков // Стоматология. – 2007. – № 5. – С. 40-43.
106. Струков, А.И. Воспаление / А. И. Струков, В. С. Пауков, О. Я. Кауфман // Общая патология человека: руководство для врачей, 2-е изд. – М. – 1990. – Т. 2, гл. 8. – 3-73 с.
107. Сысолятин, П. Г. Изменения регионарного лимфатического аппарата при одонтогенной инфекции / П. Г. Сысолятин, Н. Р. Гугенгеймер // Материалы 4-й Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб. – 1999. – С. 137-138.
108. Тайченаев, А. Я. Временные характеристики обострения хронического периодонтита и одонтогенных околочелюстных абсцессов / А. Я. Тайченаев // Стоматология. – 1999. – № 4. – С. 24-29.

109. Тайченаев, А. Я. Прогнозирование исходов тяжелых одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с учетом биоритмов / А. Я. Тайченаев // *Стоматология*. – 1998. – № 6. – С. 15-18.
110. Тайченачев, А. Я. Мониторинг иммунологических показателей при одонтогенных абсцессах и флегмонах и их дифференциально-диагностическая значимость / А. Я. Тайченачев, А. П. Колесников, С. И. Золотова. // *Стоматология*. – 1999. – № 5. – С. 27-30.
111. Тер-Асатуров, Г. П. Некоторые вопросы патогенеза одонтогенных флегмон / Г. П. Тер-Асатуров // *Стоматология*. – 2005. – № 1. – С. 20-27.
112. Тимошилова, В. С. Иммуномодулирующие эффекты ликопида в комплексной программной терапии больных с острыми одонтогенными периоститами / В. С. Тимошилова, И. В. Нестерова, Н. А. Неделько // *Terra medica*. – 2003. – № 1(2). – С. 3-5.
113. Тхазаплизева, Л. В. Некоторые показатели иммунитета у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и методы коррекции :автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Л. В. Тхазаплизева. – Нальчик, 2005. – 93-107 с.
114. Углубленное изучение влияния препарата Тамерит на антиоксидантную защиту клеток / М. Т. Абидов, Б. С. Нагоев, Ж. Б. Понежева и др. // *Вестник КБГУ. Серия мед. науки*. – № 8. – 2004. – С. 9-11.
115. Уровень цитокинов у больных с остеонекрозом челюстей, вызванным приемом наркотических средств / Т. П. Иванюшко, Л. В. Ганковская, Е. М. Басин и др. // *Стоматология*. – 2014. – №3. – С. 28-30.
116. Ушаков, Р. В. Проблема антибактериальной терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. / Р. В. Ушаков, В. П. Царев, А. Е. Романов. // *Стоматология*. – Спец. выпуск: матер. III съезда САО. – М. – 1996. – С. 84-85.
117. Ушаков, Р. В. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в хирургической стоматологии : учебное пособие / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев. – М, 2003. – 184 с.

118. Федянина Л. Н. Иммуномодулирующая активность низкомолекулярной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из молок лососевых рыб : автореф. дис. док. мед. наук : 14.00.36 / Л. Н. Федянина. – Владивосток, 2007. – 19 с.
119. Филиппов, С. В. Сравнительный анализ течения одонтогенных флегмон области лица и шеи у больных Якутска и Москвы / С. В. Филиппов, Ю. И. Чергештов, К. А. Лебедев // Стоматология. – 1997. – № 4. – С. 23-26.
120. Фрейдлин, И. С Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. – 2001. – № 5. – С.4-7.
121. Фрейдлин, И. С Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И. С. Фрейдлин, П. Г. Назаров // Вестник РАМН. – 1999. – № 5. – С. 28-32.
122. Хаитов, Р. М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14-17.
123. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196-202.
124. Хаитов, Р. М. Иммунология. Учебник для вузов / Р. М. Хаитов. – М. – 2006. – 48 с.
125. Хаитов, Р. М. Отечественные иммуностропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Т. М. Андропова // Леч. врач. – 1998. – № 4. – С. 46-49.
126. Хаитов, Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 4-7.
127. Хаитов, Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61-64.
128. Царев, В. Н. Использование иммуноферментного анализа в диагностике одонтогенной инфекции / В. Н. Царев // Сб. тр. ММСИ. – М. – 1993. – С. 62-64.
129. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-воспалительной патологией / А. А. Останин, О. Ю.

- Леплина, М. А. Тихонова, Е.А. Шевела // Цитокины и воспаление. – 2001. – № 1. – С. 23-28.
130. Цитокины и воспаление / З. Ф. Хараева, М. Ш. Мустафаев, Б. А. Рехвиашвили, Э. М. Тарчоков // Иммунология. – 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 38-41.
131. Цымбалов, О. В. Патогенетические принципы иммуномодуляции гомеостаза у больных с флегмонами челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.03.09 / О. В. Цымбалов. – СПб, 2005. – 47 с.
132. Чадаев, А. Л. Местное медикаментозное лечение инфицированных ран / А. Л. Чадаев, А. Д. Климиашвили, В. Ф. Козлов // Российский медицинский журнал. – 2000. – № 3. – С. 36-38.
133. Шаргородский, А. Г. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области / А. Г. Шаргородский. – М. : – Медицина, 1985. – 5-20 с.
134. Шаргородский, А. Г. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи / Шаргородский А. Г. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 7-9 с.
135. Шаргородский, А. Г. Современные проблемы прогнозирования и раннего выявления одонтогенного сепсиса. Актуальные проблемы стоматологии / А. Г. Шаргородский, М. А. Губин, Ю. М. Харитонов // Сборник научных трудов Смоленской государственной медицинской академии. – Смоленск. – 1995. – С. 76-80.
136. Шеремет, Н.М. Общая теория статистики / Н. М. Шеремет. – М. : УМЦ ЖДТ. – 2013. – 21-215 с.
137. Шулаков, В. В. Параллели клинических проявлений одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний и доминирующих этиопатогенетических факторов / В. В. Шулаков, В. Н. Царев, А. А. Бирюлев. // Клинич. стоматология. – 2008. – С. 76-79.
138. Шулико, Е. М. Получение специфического иммуномодулятора на основе антигенов микобактерий и его свойства: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 06.02.02 / Е. М. Шулико. – Омск, 2011. – 21 с.

139. Экспрессия генов TLR4 и NBD-3 в эпителиальных клетках слизистой оболочки при хирургическом лечении пародонтита / О. А. Зорина, Л. В. Ганковская, Т. П. Иванюшко и др. // *Стоматология*. – 2016. – № 4. – С. 13-15.
140. Экспериментальное изучение иммуотропной активности фармакологических препаратов / Р. М. Хаитов, И. С. Гушин, Б. В. Пинегин и др. // *Ведомости фармакологич. комитета*. – 1999. – № 1. – С. 88-91.
141. Эффективность иммунокоррекции лейкоинфероном у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / О. В. Цымбалов, И. А. Неделько, В. П. Кузнецов, Д. А. Беляев // *Стоматология*. – 2003. – Т. 82. – №6. – С. 23-26.
142. Ярилин, А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. / А. А. Ярилин // *Иммунология*. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
143. Abraham, E. Neutrophils and acute lung injury / E. Abraham // *Crit. Care Med.* – 2003. – P. 195-99.
144. Aleksander, I. W. Fundamentals of Clinical Immunology / I. W. Aleksander, R. A. Cod. - Philadelphia. – 1977. – 165-168 p.
145. Andra, A. Kieferchirurgie: Propa dental / Andra A., Bethman J., Heiner W. – Leipzig: Barth., – 1985. – 140 p.
146. Arndt, P. Immunological therapy of sepsis: experimental therapies / P. Arndt, E. Abraham // *Int. Care. Med.* - 2001. – N 27. – P. 104-115.
147. Athanassakis, I. Interplay between T helper type 1 and type 2 cytokines and soluble major histocompatibility complex molecules: a paradigm in pregnancy / I. Athanassakis, S. Vassiliadis // *Immunology*. – 2002. – Vol. 107. – № 11. – P. 281-287.
148. Bando, Y. Immunocytochemical localisation of inflammatory cytokines and vascular adhesion receptors in raticular cysts / Y. Bando, B. Henderson, S. Meghji // *J. Oral. Pathol. Med.* – 1993. – vol. 22. – № 5. – P. 221-227.
149. Barrett, A. P. Antibiotic strategy in orofacial, head and neck infections in severe neutropenia / A. P. Barrett, M. Schifter. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1994. – Vol.77. – N 4. – P. 350-355.

150. Bayston, K. Bacterial endotoxin and current concepts in the diagnosis and treatment of endotoxaemia / K. Bayston, J. Cohen. // *J. Med. Microbiol.* – 1990. – Vol.31. – N 2. – P. 73-83.
151. Beltran-Aguilar, E. D. Oral diseases and conditions throughout the lifespan. II. Systemic diseases / E. D. Beltran-Aguilar, R. G. Beltran-Neira // *Division of Oral Health, Centers for Disease Control and Prevention.* – Atlanta. – 2004. – P. 14.
152. Bozzaro, S. Phagocytosis and host-pathogen interactions in Dictyostelium with a look at macrophages / S. Bozzaro, C. Bucci, S // *Int. rev. cell. mol. biol.* – 2008. – P. 253-300.
153. Bratton, T. A. Management of complex multi-space odontogenic infections / T. A Bratton , D. C. Jackson , T Nkungula-Howlett // *Tenn. Dent. Assoc.* – 2012. – № 3. – P. 39-47.
154. Bridgeman, A. Anatomical considerations in the diagnosis and management of acute maxillofacial bacterial infections. / A. Bridgeman, D. Wiesenfeld, S. Newland // *Aust. Dent. J.* – 1996. – Vol. 41. – N 4. – P. 238-245.
155. Caccamese, J. F. Management of aggressive infections of the head and neck / J. F. Caccamese, D. P. Coleliti // *J. Oral Maxillofac. Surg.* - 2006. – Vol. 64. – N 9, Suppl. 1. – P. 95-96.
156. Carle , J. Immunological therapy in sepsis: currently available / Carle J. // *Int. Care. Med.* – 2001. – N 27. – P. 93-103.
157. Carter, T. G. Community acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus facial abscesses: Case reports. / T. G. Carter , E. J. Dierks , R. Bracis // *Oral Maxillofac. Surg.* - 2005. – Vol. 63. – N 7. – P. 1021-1025.
158. Choi, J. J. The role of macrophages in the in vitro generation of extracellular DNA from apoptotic and necrotic cells / J. J. Choi, D. S. Pisetsky // *Immunology.* – 2005. – Vol. 115. – № 5. – P. 55-62.
159. Choy, E. H. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis/ E. H. Choy // *Engl J Med.* – 2001. – 344 (12). – P. 16.
160. Delves, P. J. *Roitt's Essential Immunology* / P. J. Delves, M. A. Malden // *Blackwell Publishing.* – 2006. – P. 13-15.

161. Freyer, D. Cerebral endothelial cells release TNF-alpha after stimulation with cell walls of *Streptococcus pneumoniae* and regulate inducible nitric oxide synthase and ICAM-1 expression via autocrine loops / D. Freyer // *J. Immunol.* – 1999. – P. 17.
162. Gagro, A. Type I cytokine profiles of human naive and memory B lymphocytes: a potential for memory cells to impact polarization / A. Gagro, D. Servis, A. M. Cepika et al. // *Immunology.* – 2006. – Vol. 118. – № 5. – P. 66-77.
163. Grotencors, R. G. *Cell Physiology* / R. G. Grotencors, B. Smale, D. Pencev // *Oral. Pathol. Med* – 1989. – vol.140. – № 2 – P. 369-402.
164. Hoffbrand, A. V. *Essential Haematology* / A. V. Hoffbrand // London: Blackwell Science. – 2005. – P. 22.
165. Hurley, J. V. *Acute inflammation* / J. V. Hurley // Edinburg etc.: Churchill Livingstone. – 1983. – P. 157.
166. Immune system changes in inflammatory process during ozon therapy applications / Corcto, F. Hernandez, N. Reges et al. // *Abstracts of 2-nd International Symposium on Ozon applications.* – Havana. – 1997. – P. 12.
167. Influence of volatile fatty acid on human granulocyte chemotaxis / G. A. Botta, C. Frimiadi, A. C Costa et al. // *F.E.M.S. Microbiol. – Lett.* – 1985. – V. 27. – P. 69.
168. Janeway, C.A. *Immunobiology* / C.A Janeway // New York: Garland Science. – 2001. – P. 61-62.
169. Kasper, D.L. Virulence factors of anaerobic bacteria / D.L Kasper // *Rev. Infect. Dis.* – 1979 – Vol.1. – P. 246-247.
170. Krause, K. H. Professional phagocytes predators and prey of microorganisms / K. H. Krause // *Schweiz Med.Wochenschr.* – 2000. – Vol. 130. – № 4. – P. 97-100.
171. Luckfupt, H. Anaerobier-infektionen im Kopf / H. Luckfupt // *Halsbereich. HNO.* – 1993. – Vol.41. – P. 222-229.
172. Mandibular osteomyelitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. Casereport / S. Pappalardo, L. Tanteri, D. Brutto et al. // *Minerva Stomatol.* 2008. – Vol. 57, №6. – P. 323-329.
173. Movat, H. *Inflammatory reaction* / H. Movat. – Amsterdam : Elsevier, 1985. – 365 p.

174. Opal, S. M. Endotoxin scavengers for the treatment of sepsis. Progress in Inflammation Research / S. M. Opal. // *Physiol. Rev.* – 1999. – № 7. – P. 247-260.
175. Park, B. H. Infection and nitroblue-tetrasolium reduction by neutrophils / B. H. Park, S. M. Fikrig, E. M. Smithwick // *Lancet.* – 1998. – № 2. – P. 532-534.
176. Payan, D. G. Neuroimmunology/ D. G. Payan, J. P. McGillis, E.J . Goetzi // *Adv. Immunol.* – 1986. – vol. 39. – P. 299-323.
177. Persac, S. S. An update on focal infection of oral origin / S. S Persac // *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* – 2011. – P. 353.
178. Peterson, L. Contemporary management of deep infections of the neck / L. Peterson // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1993. – Vol.51. – P. 226-229.
179. Role of socioeconomic factors in deep neck abscess: A prospective study of 120 patients / A. K. Agarwal, A. Sethi, D. Sethi et al. // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2007. – P.77.
180. Sands, T. Odontogenic infections: microbiology, antibiotics, and management / T. Sands, B. R. Pynn, N. Katsikeris // *Oral Health.* – 1995. – Vol.85. – P. 1-28.
181. Schroeder, D. C. Severe infections of the head and neck resulting from gasforming organisms. / D.C. Schroeder, E.D. Sarha, D.A. Handrickson // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1987. – Vol. 114. – P. 65-68.
182. Seow, W. K. Macrophage-neutrophil interactions: contrasting effects of the moodiness Interleukin-1 and tumor necrosis factor (cachectin) on human neutrophil adherence / W. K. Seow, Y. H. Thong, A. Ferrante // *Immunology.* – 1987. – vol. 62. – P. 350-361.
183. Sompayrac, L. Phagocytes: Biology, Physiology, Pathology and Pharmacotherapeutics / L. Sompayrac // New York: The New York Academy of Sciences. – 1997. – P. 11-12.
184. Stites, B. P. Medical Immunology / B. P. Stites // A lange medical book. – 9-th Ed. – 1997. – 17.1-17.13 p.
185. Stockinger, B. Decreased Numbers of CD4⁺ Naive and Effector Memory T Cells, and CD8⁺ Naive T Cells, are Associated with Trichloroethylene Exposure / B. Stockinger // *Front Oncol.* – 2004. – P. 52.

186. Takimoto, M. Two dimensional diffusion methods for determining antimicrobial agents / M. Takimoto // *Jap. J. Antibiot.* – 1979. – vol 32. – N 5. – P. 630-631
187. The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury / Y. Fong, L. L. Moldaver, T. Shires et al. // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1990. – Vol. 170. – P. 363.
188. Topazian, R. G. Oral and Maxillofacial infections / R.G. Topazian, M.H Goldberg. – Philadelphia. – 1994. – 653 p.
189. Trieger, N. The surgical treatment of periodontal infections / N. Trieger // *Oral Maxillofac. surg. clin. north Am.* – 2003. – Vol.15. – N1. – P. 123-128.
190. Turnbull, A. V. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action / A. V Turnbull, C. L. Rivier // 1999. – P. 1-71.
191. Vartian, C. Odontogenic infections / C. Vartian // *J. Gt. Houst. Dent. Soc.* – 1990. – Vol. 61. – N9. – P. 7-8.
192. Vasselon, T. Toll receptors: a central element in innate immune responses / T. Vasselon, P. A. Detmers // *Infec. Immun.* – 2002. – Vol. 189. – № 14. – P. 1033-1041.
193. Wimalawansa, S.J. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management / S.J. Wimalawansa // *Expert. Opin. Drug Saf.* 2012. – Vol. 7, № 4. – P. 491-512.
194. Wright, S. D. Toll, a new piece in the puzzle of innate immunity // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 189. – № 4. – P. 605-609.