

Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сербин Александр Станиславович

Эффективность комплексного лечения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста с применением полиоксидония

14.01.14 – стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор **Е.В. Фомичев**

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
Б.Ю.Гумилевский

Волгоград-2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Этиопатогенез и клинические особенности одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области у лиц пожилого возраста в современных условиях.....	11
1.2. Состояние иммунологического статуса у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области.....	19
1.3. Иммуномодулирующая терапия при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Дизайн исследования.....	34
2.2. Клиническое обследование.....	35
2.3. Методы исследования иммунного статуса.....	38
2.4. Методы лечения больных.....	44
2.5. Методы статистической обработки материала.....	45
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	46
3.1. Клинические особенности одонтогенных флегмон челюстно- лицевой области у лиц пожилого возраста.....	46

3.2. Результаты традиционного лечения больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области.....	59
3.3. Результаты комплексной терапии одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста с применением полиоксидония.....	76

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
ВЫВОДЫ.....	116
НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ – аланинаминотрансфераза.

АсАТ – аспартатаминотрансфераза.

ГИ – гигиенический индекс.

ИЛ – интерлейкины.

КПУ – индекс КПУ (кариес, пломба, удаленный).

ПИ – пародонтальный индекс.

СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

ФНО- фактор некроза опухоли.

ФП – фагоцитарный показатель.

ФЧ – фагоцитарное число.

ЧЛО – челюстно-лицевая область.

ЧСС – частота сердечных сокращений.

Э:Н:Л – соотношение эпителиальные клетки : нейтрофилы : лимфоциты.

IgA – иммуноглобулины класса А.

IgG – иммуноглобулины класса G.

IgM – иммуноглобулины класса M.

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс.

Введение

Актуальность проблемы

В России в последнее десятилетие удельный вес лиц возрастных групп 60 лет и старше превышает 25 %. В настоящее время 15-26% пациентов, обращающихся в специализированные стационары с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи, относятся к старшим возрастным группам (Латюшина Л.С., 2009; Евстратов В.В. и соавт., 2013; Рамазанов А.Х. и соавт., 2013).

Состояние стоматологического статуса у людей старших возрастных групп даёт основание утверждать, что эти пациенты являются группой повышенного риска развития гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (Кулаков А.А. и соавт., 2011; Кабанова А.А. и соавт., 2013; Newton J.P., 2006). Этому способствует наблюдающееся при старении организма угнетение неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета, при этом проявления вторичного иммунодефицита носят как системный, так и местный характер (Ковальчук Л.В., 2010; Адамов А.К., 2011; Хаитов Р.М., 2011).

На сегодняшний день в России одной из самых распространённых форм гнойно-воспалительного процесса в челюстно-лицевой области являются флегмоны (Дурново Е.А. и соавт., 2010; Прохватилов Г.И. и соавт., 2012; Шихов М.Ю., 2013). У лиц пожилого возраста эти заболевания имеют свои особенности, проявляющиеся часто вялым торпидным течением, а иногда тяжёлой клинической картиной с осложнениями в виде медиастинита, абсцесса мозга, сепсиса и нередко летальных исходов (Каде А.Х. и соавт., 2013; Roccia et al., 2007). Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что практически всегда имеющаяся у пожилых людей сопутствующая патология, оказывает негативное влияние на характер клинического течения гнойно-воспалительного процесса и способствует его хронизации (Виткина Т.И., Кытикова О.Ю., 2008; Порфириадис М.Н. и соавт., 2010; Ekanayake L. et al., 2005; Huang T.T., 2005).

В настоящее время данные об иммунном статусе организма у больных пожилого возраста при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области достаточно разрозненны и противоречивы. У значительной части больных с острым гнойно-воспалительным заболеванием лица и шеи чаще всего имеется выраженный вторичный иммунодефицит (Земсков А.М., 2011; Шиханян Н.Н. и соавт., 2014; Dodson T.B., 2005; Agarwall A.K., 2007).

Поэтому в план комплексного лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области при явлениях вторичной иммунной недостаточности следует назначать иммуномодулирующие препараты (Фасхутдинов Д.К., 2010; Ярилин А.А., 2010; Хаитов Р.М., 2011; Иванюшко Т.П. и соавт., 2014).

В литературе широко представлены исследования, посвящённые применению иммуномодулирующих препаратов для лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (Латюшина Л.С. и соавт., 2009; Порфириадис М.Н. и соавт., 2010; Хаитов Р.М., 2011).

В настоящее время с целью иммуномодуляции для повышения эффективности терапии инфекций всё чаще применяется иммуномодулятор полиоксидоний, обладающий целым спектром влияния на механизмы врождённого и адаптивного иммунитета (Салех Я.С., 2008; Воложин А.И. и соавт., 2010; Фасхутдинов Д.К., 2010).

Однако работ посвящённых применению иммуномодулятора полиоксидония в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у лиц пожилого возраста мы не встретили, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы:

Повышение эффективности комплексного лечения больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области путём включения в схему традиционной терапии иммуномодулятора полиоксидония.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у лиц пожилого возраста в современных условиях.
2. Исследовать у них состояние иммунной системы и местного иммунитета полости рта по показателям иммунного статуса 2 уровня.
3. Изучить динамику клинических и иммунологических показателей у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной в процессе традиционного комплексного лечения.
4. Провести клинический и иммунологический мониторинг у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области при включении в комплексную терапию иммуномодулятора полиоксидония.
5. Оценить клиническую и иммунологическую эффективность полиоксидония в комплексном лечении больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области.

Научная новизна работы:

1. Впервые дана комплексная оценка иммунодефицитного состояния у пациентов пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области, которому присуще снижение уровней Т-лимфоцитов, провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО α , повышенное содержание ИЛ-6 в сыворотке крови на фоне изменённой реактивности местного иммунитета полости рта.
2. Впервые показано, что включение полиоксидония в схему комплексной терапии этих больных приводит к более полному

восстановлению иммунного статуса пациентов, нормализации общего состояния пациентов, оптимизации раневого процесса, сокращению длительности госпитализации.

Практическая значимость работы:

Практическая ценность работы заключается в обосновании эффективности использования иммуномодулятора полиоксидония в комплексном лечении больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области.

Реализация результатов работы:

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность клиники челюстно-лицевой хирургии областной клинической больницы №1 г.Волгограда и в учебный процесс кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Волгоградского государственного медицинского университета.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Одонтогенные флегмоны челюстно-лицевой области у лиц пожилого возраста часто характеризуются длительным торпидным течением со стёртой клинической симптоматикой и резистентностью к традиционным методам лечения.
2. У большинства больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области имеется вторичное иммунодефицитное состояние, связанное со снижением содержания Т-лимфоцитов, провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО α , повышенным содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови на фоне изменённой реактивности местного иммунитета полости рта.
3. Включение полиоксидония в комплексную терапию этих больных способствует нормализации общего состояния пациентов, оптимизации раневого процесса и сокращению сроков лечения.

Апробация работы:

Основные положения диссертации опубликованы в научных статьях, доложены и обсуждены на научных конференциях молодых учёных Волгоградского государственного медицинского университета (2009 ; 2010; 2011; 2012; 2013; 2014 гг.), Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского (2010), 12-ом, 13-ом Всероссийских Нижневолжских стоматологических форумах (г.Волгоград, 2013; 2014).

Работа апробирована на расширенном заседании кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии совместно с сотрудниками кафедр стоматологии детского возраста, терапевтической, ортопедической стоматологии и кафедры клинической лабораторной диагностики Волгоградского государственного медицинского университета.

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из которых 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК для изложения основных положений диссертационного исследования.

Личный вклад автора в исследование:

Диссертантом определены основные идеи и дизайн исследования. Автор самостоятельно провёл подробный анализ современной литературы по выбранной теме. На основании проведённого клинико-иммунологического мониторинга больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области автором обоснован и внедрён в схему их комплексного лечения иммуномодулятор полиоксидоний, что способствовало более полному восстановлению иммунного статуса пациентов, нормализации общего состояния, оптимизации раневого процесса и сокращению длительности госпитализации.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнены автором самостоятельно. На основании полученных данных

сделаны достоверные обоснованные выводы и представлены научно-практические рекомендации.

Объём и структура и диссертации:

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 17 рисунками. Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзор литературы. материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследования), выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы, включающего 292 источников, из которых 224 на русском языке и 68 на иностранных языках.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиопатогенез и клинические особенности одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у людей пожилого возраста.

Термин “пожилой человек” используется, когда речь идёт о возрастном периоде с 60 лет, без учёта состояния здоровья и других биологических, медикосоциальных и организационных аспектов (Виллерсхаузен-Ценхен Б. и соавт., 2000; Алимский А.В. и соавт., 2004).

Характерной особенностью последних десятилетий для всех развитых и многих развивающихся стран является прогрессивное постарение населения (Алимский А.В., 1999, 2004; Лазебник Л.Б., 2001; Хавинсон В.Х., 2003; Вусатый В.С., 2006). В соответствии с прогнозами ВОЗ в ближайшие десятилетия постарение жителей будет продолжаться. К 2015 году доля людей старших возрастных групп может достигнуть 20%, а к 2055 году составит 40-55% от всего населения планеты (Берштейн В.М., 2000; Корюхин Э.В., 2000; Обухова Л.К., 2000). В нашей стране в 1959 г. удельный вес людей в возрасте 60 лет и старше составлял 9,4%, в 1970 г.- 11,8%, а в последнее десятилетие он превышает 25-30% (Леус П.А. с соавт., 2003).

При старении создаются определённые условия для развития различных соматических заболеваний, которые могут формировать сочетанную патологию, снижая физические и адаптационные возможности организма (Алимский А.В., 1999; Шаргородский А.Г., 2001; Арутюнов С.Д. и соавт., 2008; Dean W., 1998; Haraszthy V.L. et al., 2000).

У людей в процессе старения из-за наличия патологических сдвигов и остаточных явлений от перенесённых болезней возникают обратимые и необратимые изменения в нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, выделительной и пищеварительной системах (Кандейкина Н.В., 2001; Кытикова О.Ю., 2004; Genco R. et al., 2000; Haraszthy V.L. et al., 2000).

Старение человека сопряжено с внутриклеточными и генетическими нарушениями, снижением активности ферментных систем, ряда биологически активных веществ. Проявления старости возникают и развиваются на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и системном уровнях (Серова Л.Д., 2001).

В челюстно-лицевой области с возрастом происходят как морфологические, так и физиологические изменения. Наиболее важными из них являются патология слизистой оболочки полости рта, заболевания твёрдых тканей зубов и пародонта, потеря зубов, проявления системных заболеваний, побочные воздействия медикаментов, боли в челюстно-лицевой области и другие (Ekanayake L. et.al., 2005).

Многочисленные исследования последних лет выявили неудовлетворительное состояние полости рта у лиц пожилого и старческого возраста, что даёт основание утверждать, что эти пациенты являются группой повышенного риска развития гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (Григорчук Ю.Ф., 1987; Борисова Е.Н., 2000, 2001; Алимский А.В., 2001; Йолов Цв., 2002; Лисуренко А.В., 2002; Чижикова Т.В., 2007; Аръева Г.Т. и соавт., 2008; Ekanayake L. et al., 2005; MacDonald D.E., 2006; Wyatt C.C et al., 2006; Newton J.P. , 2006).

С возрастом выносливость пародонта снижается, преобладают процессы деструкции, приводящие к гибели околозубных тканей. Выраженность этих процессов отмечается у пациентов среднего возраста (45-59 лет), а ещё интенсивнее в пожилом (60-74 года) (Борисова Е.Н., 2001; Лисуренко А.В., 2002; Воложин А.И., Порядин Г.В., 2006; Кулаков А.А. и соавт., 2011).

J.M. Chalmers (2006) установил, что в пожилом возрасте, почти всем пациентам (90%), было показано пародонтологическое лечение, из них свыше 80% лиц нуждалось в удалении зубов по поводу заболеваний пародонта. Определённую роль играет низкая платёжеспособность этой группы населения и отсутствие мотивации к лечению зубов. Большое значение имеет отсутствие санитарно-просветительной работы с населением,

снижение масштабов ранней врачебной профилактики, несвоевременное и некачественное лечение осложнённого кариеса, возрастание количества антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов, усиление вирулентности условно-патогенной микрофлоры, патоморфизм количественного и видового состава инфекции, изменение экологических и социально-экономических условий жизни (Григорук Ю.Ф., 1987; Фомичёв Е.В., 1999 ; Шаргородский А.Г., 2002 ; Царёв В.Н., Ушаков Р.В., 2003; Сидорук А.В., 2004).

В среднем пациенты пожилого возраста составляют 9,6 % от общего числа больных госпитализированных в стоматологический стационар (Ю.Ф.Григорчук, 1987 ; М.Л.Заксон, 1993). Особенно велика обращаемость больных этой возрастной группы по поводу воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии – 54,3% (Козлов В.А., 2002). В настоящее время до 26% пациентов, обращающихся в специализированные стационары с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи, относятся к старшим возрастным группам (Соловьёв М.М. и соавт., 2001, 2006 ; Царёв В.Н., Ушаков Р.В., 2003; Ямуркова Н.Ф., 2007; Яременко А.И., 2007; Арьева Г.Т. и соавт., 2008).

Особенности клинического течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у лиц пожилого и старческого возраста связаны со снижением компенсаторно-приспособительных механизмов. Острые инфекции у них протекают с менее высокой температурой тела, чем у молодых. Нечёткая клиническая картина в определённой степени обусловлена наличием других сопутствующих патологических процессов в организме. У 95-100% больных воспалительный процесс развивается на фоне общих или системных заболеваний, что утяжеляет течение флегмоны (Фомичёв Е.В., 1999, 2001, 2003; Демяник Д.С. и соавт., 2001; Шаргородский А.Г., 2002 ; Яременко А.И., 2007).

Воспалительные заболевания у лиц пожилого и старческого возраста имеют свои особенности, проявляющиеся часто хроническим, атипичным,

”стёртым” течением, а при обострении или остром течении тяжёлой клинической картиной с осложнениями в виде нагноений, медиастинита, абсцесса мозга, сепсиса и нередко летальных исходов (Козлов В.А., Егорова О.А., 2002 Шаргородский А.Г., 2002 ;Алимский А.В., Вусатый В.С., 2004 ;Абаев Ю.К., 2005;Робустова Т.Г., 2007; Mylonas A.I., 2007).

Постоянно ухудшающиеся экологические условия и снижения уровня жизни населения обуславливают увеличение числа больных с исходным изменением иммунологической реактивности и наличием фоновой патологии: сахарный диабет, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, заболевания опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта (Фомичёв Е.В., 1999; Латюшина Л.С., 2003, и соавт., 2008 Шихов М.Ю., 2013; Dodson T.B., 2005; Agarwal A.K., 2007).

Сопутствующие заболевания играют определённую патогенетическую роль в атипичном, хроническом течении гнойно-воспалительных процессов. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что фоновая, сопутствующая патология оказывает негативное влияние на характер клинического течения воспалительного процесса и способствует его хронизации (Шулаков В.В., 2000 ; Шаргородский А.Г., 2002 ; Абаев Ю.К., 2005 ; Тер-Асатуров Т.П., 2005; Morimoto Y., 2003 ; Huang T.T., 2004, 2005).

Флегмонозное воспаление, протекающее на фоне общесоматических процессов, ухудшает течение сопутствующих заболеваний, что, в свою очередь, приводит к ослаблению иммунитета и утяжелению течения флегмоны (Фомичёв Е.В. , 1999; Шалак О.В., 2000 ; Робустова Т.Г., 2003, 2006; Абаев Ю.К. , 2005; T.T. Nyang, 2005; Евстратов В.В. и соавт., 2013).

Из-за снижения реактивности организма, уменьшения локальных реакций на внедрение микрофлоры, отсутствия чётко выраженной способности к развитию активных репаративных процессов в ответ на гибель воспалённых тканей микрофлора в очаге воспаления нередко осумковывается, вследствие чего длительное время поддерживается локальный хронический воспалительный процесс. При периодическом

обострении развиваются новые (метастатические) очаги хронического воспаления в различных органах (лёгкие, миокард, эндокард, почки, печень и т.д.). Особенно тяжело протекает флегмона при локализации её в околоушной области, дна полости рта и в области шеи (Шаргородский А.Г., 2002; Шулаков В.В., 2004, 2008 ;Губин М.А., 2005; Рамазанов А.Х., 2013; Ruaux C. et al., 2001 ;Неуманс О. et al., 2002 ; Morimoto Y., 2003).

Источником инфекции, вызвавшей флегмонозный процесс в челюстно-лицевой области, чаще всего являются не очаги воспаления в периодонте, а десневые карманы, возникшие в результате пародонтита, воспалённые миндалины, язвы на слизистой оболочке полости рта, а также травма слизистой оболочки при пользовании съёмными зубными протезами, в случаях ,когда протез не соответствует по размеру, плохо подогнан и деформирован (Григорчук Ю.Ф., 1987; Заксон М.Л.,1993 ; Шаповалов В.Д., 2001; Шаргородский А.Г., 2002; Усманов И.Р., 2005; Fardy C.H., 1999; Neumanns O. et al.,2002).

Снижение интенсивности обменных процессов, в том числе в иммунокомпетентных органах, способствует ослаблению толерантности организма к собственной микрофлоре, главным образом оппортунистической грамотрицательной и неклостридиальной анаэробной флоре (Агапов В.С. и соавт.,2001, 2005; Абаев Ю.К., 2005; Stefanopoulos P.K., 2004 ; Brett P.M.et al., 2005; Boyanova L., 2006; Kulkarni A.S., 2006). В качестве возбудителей инфекционно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области часто выступают “проблемные микроорганизмы” - анаэробы, энтерококки, стафилококки, синегнойная палочка, энтеробактер, серрация, ацинобактер, актиномицеты, хламидии (Токмакова С.И., 2002; Бажанов Н.Н., 2003; Ерюхин И.А., 2003; Kuriyama T., 2000, 2002; Haug R.H.,2003; Carter T.G., 2005).

Таким образом, на фоне функционального истощения систем резистентности организма может развиваться вялотекущее воспаление со стёртыми клиническими симптомами и склонностью к распространению

инфекционно-воспалительного процесса (Фомичёв Е.В., 1999; Агапов В.С. с соавт., 2001, 2006; Шаргородский А.Г., 2002 ;Казакова Ю.М., Походенько-Чудакова И.О., 2005 ;Воложин А.И. и соавт., 2010; Jovic R. et al., 1999; Agarwall A.K., 2007).

Острый гнойно-воспалительный процесс челюстно-лицевой области начинается исподволь, чаще с появлением умеренных болевых ощущений в области локализации процесса, незначительного ухудшения общего состояния, умеренного повышения температуры тела до 37,3-37,8 С. Больные жалуются на постепенно усиливающуюся боль, особенно после образования инфильтрата, плохое самочувствие, при определённых локализациях - боль при глотании, тризм. При пальпации поверхностных флегмон отмечается небольшая болезненность. Инфильтраты у пожилых людей малоболезненные даже на высоте острого флегмонозного воспаления. В случаях развития абсцесса или флегмоны наличие инфильтрата в толще мягких тканей распознаётся не сразу, возникающий инфильтрат увеличивается медленно, болевые ощущения остаются умеренными. Очевидно это связано с возрастным снижением чувствительности периферических нервных окончаний, частичной дегенерацией в процессе атрофии подкожной основы и дермы. При выраженной дряблости кожи внешние признаки воспаления проявляются в меньшей степени. Обычно симптомы наиболее выражены на 5-7-е сутки от начала заболевания. К этому периоду определяются размеры инфильтрата, границы его распространения на соседние области (Дурново Е.А., 2000, 2007; 2010; Шаргородский А.Г., 2002).

У данного контингента больных гнойный процесс поражает 1-2, а иногда 2-3 анатомические области. Это утяжеляет общее состояние пожилых больных, но, тем не менее, боль, гиперемия кожи и общая слабость у них выражены меньше, чем у молодых пациентов (Григорук Ю.Ф., 1987; Шаргородский А.Г., 2002; Алимский А.В, Вусатый В.С., 2004; Казакова Ю.М., Походенько-Чудакова И.О., 2005; Collela G. et al., 1999).

Для лиц старше 60 лет с абсцессом или флегмоной челюстно-лицевой области характерно длительное самолечение, позднее обращение в клинику лишь при ухудшении общего состояния или распространения флегмоны на соседние области.

Вопрос о показаниях к оперативному вмешательству и о выборе метода обезболивания решают только после тщательного обследования больного с учётом показаний и противопоказаний в отношении, как методики операции, так и вида обезболивания. При этом необходимо определить степень выносливости организма больного (осуществляют анестезиолог и терапевт-гериатр), провести в полном объёме предоперационные мероприятия, назначенные ими, терапевтом и анестезиологом, выбрать оптимальный метод оперативно доступа, провести тщательный гемостаз во время операции, обеспечить правильное ведение послеоперационного периода (Блатун Л.А., 2002 ; Губин М.А. и соавт., 2003; Петров С.В., 2002; Лещенко И.Г., Галкин Р.А., 2003; Левенец А.А., Чугунов А.А., 2006).

Вскрывают флегмоны, как правило, под наркозом во всех случаях широко, так как в период лечения в воспалительный процесс вовлекаются другие области, что может привести к дополнительным вмешательствам. В некоторых случаях при поверхностно расположенных абсцессах и флегмонах оперируют под местной анестезией. Удаление причинного зуба производят в тех случаях, когда он не представляет ценности в функциональном отношении (Григорук Ю.Ф., 1987; Супиев Т.К., 2001; Тимофеев А.А., 2002; Шаргородский А.Г., 2002; Робустова Т.Г., 2006; Кабанова А.А. и соавт., 2013).

В 72% случаев через 3-5 час после вскрытия флегмон у больных повышается температура тела, появляются признаки ухудшения состояния организма, озноб, что связано с усилением интоксикации организма, операционной травмой. Хирург должен быть готовым к срочному принятию мер реанимационного характера. В целях профилактики необходимо максимально щадяще относиться к тканям. Повышенная травматизация во

время операции снижает и без того замедленную регенеративную способность организма и часто является причиной послеоперационных осложнений. У больных пожилого и старческого возраста после полного очищения иногда не наступает заживление раны вследствие подворачивания её краёв и вворачивания их в саму рану наряду с прочими причинами. Замедление скорости заживления ран - признак общего старения организма (В.С.Агапов, 2001; А.Г. Шаргородский, 2002 ; А.И. Яременко, 2007).

Для сокращения сроков лечения и получения хорошего косметического результата после активного дренирования и полного очищения раны от гноя накладывают первично отсроченные швы. Одновременно применяют стимулирующую терапию: пентоксил, продигозан, метандростенолон, ретаболил, экстракт элеутерококка. Для дезинтоксикации вводят растворы полиглюкина, реополиглюкина, гемодеза, глюкозы, натрия гипохлорита. Для уменьшения ацидоза внутривенно вводят 4% раствор натрия гидрокарбоната (Дерябин Е.И., 2000; Артющкевич А.С., 2002; Векслер Н.Д., 2002; Шулаков В.В., 2004; Ярыгина Е.Н., 2005; Гайворонская Т.В., 2008; Бурова Н.М. и соавт., 2012).

Медикаментозная терапия при флегмонах имеет свои особенности. В крови больных пожилого и старческого возраста препараты группы пенициллина, синтомицин, сульфаниламидные препараты накапливаются в большей степени, чем у молодых. Это, по-видимому, связано с замедлением выделения их почками. У них большая, чем у людей зрелого или молодого возраста, опасность развития кандидоза, дисбактериоза и т.д. (Лабазанов А.А., 1999; Haraszthy et al., 2000 ; L. Ekanayake et al., 2004).

При одонтогенных флегмонах особое значение приобретает гигиена полости рта. Вследствие высокой температуры тела язык и слизистая делают сухими, снижается слюноотделение, что способствует проникновению инфекции полости рта в околоушную слюнную железу и возникновению флегмоны. В целях профилактики гнойного паротита проводят тщательный уход за полостью рта. Для стимуляции деятельности

слюнных желёз назначают 1% раствор пилокарпина, хлористоводородную кислоту, сок лимона, клюквы, сухари.

Для медикаментозной защиты головного мозга при одонтогенных воспалительных заболеваниях применяют центральные холинолитики и антиоксиданты (Бернадский Ю.И., 2007).

Хороший уход за больными, удовлетворительная функция кишечника, поддержание сердечно-сосудистой деятельности на должном уровне, нормализация дыхания, широкий разрез для вскрытия флегмоны, целенаправленная антибиотикотерапия, лечение сопутствующих заболеваний обеспечивают выздоровление больных (Суетенков Д.Е., 2000; Шаргородский А.Г., 2002; Агапов В.С. и соавт., 2004; Прохвятилов Г.И. и соавт., 2012).

Однако в значительном числе случаев при гнойно-воспалительных процессах у больных пожилого возраста применение одной лишь хирургической санации очага воспаления, антибактериальных препаратов, бывает недостаточно: необходима прямая или косвенная активация работы иммунной системы (Алехова Т.М., Яременко А.И., 2000; Кузнецов В.П. и соавт., 2000, 2002; Понякина И.Д. и соавт., 2001; Тарасенко С.В., 2002; Арцимович Н.Г., 2003; Фурман И.В., 2004; Агапов В.С., Пименова И.А., 2006; Цымбалов О.В., 2005; Ахмед Салех, 2007; Порфириадис М.Н., 2008; Каде А.Х., 2013; Wang J., 2005).

1.2. Состояние иммунологического статуса у больных пожилого возраста с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области

Нарушения иммунной системы считаются одной из основных причин старения организма, а процесс старения – отражением генетически запрограммированного спада иммунных функций (Виллерсхаузен-Ценнехен Б., Гляйснер С., 2000; Ройт А. и соавт., 2000; Караулов А.В., 2002; Зверева В.В., Бойченко М.Н., 2010; Адамов А.К., 2011; Hosmann T.R. et al., 1996; Gordon N.C., 2003).

Иммунодефицитное состояние, сопутствующее старости, может реализоваться как на Т-, так и на В-клеточном уровне. В процессе старения ослабевает не только клеточное звено иммунитета, но и гуморальный иммунный ответ как на аутологичные, так и на экзогенные антигены, сопряжённый с функционированием В-лимфоцитов.

У значительной части больных с гнойно-воспалительным процессом имеется гуморальное, клеточное или сочетанное иммунодефицитное состояние и в этом случае, как правило, развивается гипергический тип воспалительной реакции (Фомичёв Е.В., 1999; Маркина М.Л. и соавт., 2001; Черешнев В.А. с соавт., 2001; Бажанов Н.Н., 2003; Е.А.Дурново, 2003, 2007; Ловлин В.Н. , 2006; Folwaczny M. et al., 2005).

Развитие затяжного и хронического течения гнойно-воспалительных заболеваний в основном зависит от таких дефектов иммунной системы как феномены повышенной чувствительности замедленного типа и аутоиммунные реакции (Чиркин В.В. и соавт., 1999; Воложин А.И., 2001; Черешнев В.А. и соавт., 2001; Dodson T.B., 2005).

Низкий показатель фагоцитарного числа сочетается со сниженным суммарным процентом завершающих стадий фагоцитоза, что говорит об истощении резервных кислородозависимых механизмов бактерицидности нейтрофильных гранулоцитов вначале одонтогенного гнойно-воспалительного процесса, недостаточном киллинге и расщеплении антигена. Исходно выявлен ($p < 0,05$) низкий окислительный метаболизм нейтрофилов (индекс активации нейтрофилов ниже контрольного уровня в 2 раза) (Виткина Т.И., Кытикова О.Ю., 2008).

Воспаление приобретает длительное, вялотекущее хроническое течение, если не полностью удалён антиген или иммунная система не распознаёт собственные белки, а также при нарушении секреции противовоспалительных цитокинов (Симбирцев А.С., 2004). В этом случае воспаление имеет склонность к распространению и массивному повреждению тканей, что усугубляет тяжесть клинических проявлений и

способствует развитию более тяжёлых осложнений. (Останин А.А. и соавт., 2002; Шаргородский А.Г., 2002; Бондаренко И.В. и соавт., 2005; Щеглова М.Ю., 2005; Кострова Т.О., 2007).

Ряд показателей, характеризующих функциональное состояние различных органов и систем организма, изменяется в процессе старения. Поэтому их оценка у больных пожилого и старческого возраста бывает затруднительной. Данное обстоятельство послужило основанием для сопоставления общепринятых показателей с возрастными нормами, а также изучения их изменений у больных с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области (Старченко А.А. и соавт., 2002; Ярилин А.А., 2004; Дурново Е.А., 2010; Хаитов Р.М., 2011).

Общая иммунологическая реактивность у лиц пожилого и старческого возраста снижена, как на фоне хронических заболеваний, так и после перенесённых острых инфекционных заболеваний (гриппа, ОРВИ, ангины, и др.) (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000; Соловьёв М.М. и соавт., 2006; Мустафаев М.Ш. и соавт., 2007).

Е.А.Дурново (2003) указывает, что наиболее важными показателями, характеризующими состояние общего иммунитета при развитии флегмоны челюстно-лицевой области являются: показатели кислородозависимого метаболизма нейтрофилов крови и активности общей фракции лизосомальных катионов белков, аниоксидантная активность сыворотки крови, нарушение Т-клеточного звена иммунитета.

Результаты многих исследований свидетельствуют о снижении у пожилых людей эффективности распознавания антигенов и дальнейшей передаче информации, необходимой для его элиминации. Кроме того, способность к пролиферации Т-клеток от старых индивидуумов, как правило, снижена, и этот дефект касается как снижения числа клеток, так и преждевременного истощения мощности клона. Следующее изменение касается снижения чувствительности Т-клеток к цитокинам, например, к интерлейкину-2 или интерферонам. Это объясняется либо уменьшением

связывания интерлейкина-2 со своим рецептором, либо нарушениями передачи поверхностного сигнала. В результате пролиферативная активность Т-клеток пожилых людей в меньшей степени усиливается экзогенным интерлейкином-2 (Петров Р.В., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Ярилин А.А., 2003; Dodson T.B., 2005).

Нарушение нормального баланса между Т-хелперами 1 и 2 типа (Тх1/Тх2) с последующим дисбалансом цитокинов, ими продуцируемых, приводит к неадекватному развитию клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Снижение гуморального иммунного ответа, отмечаемое в группе пожилых людей, как оказалось, является прогностическим признаком состояния здоровья, жизнеспособности и способности противостоять инфекции (Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Тотолян А.А., Фрейдлин И.С., 2000; Тхазаплижева Л.В., 2005).

Дисбаланс иммуноглобулинов приводит к снижению эффективности противомикробной защиты, вследствие чего с возрастом повышается восприимчивость к инфекциям (Тотолян А.А., Фрейдлин И.С., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Ярилин А.А., 2003; Dodson T.B., 2005).

Особенностью флегмон челюстно-лицевой области являются “мукозный” тип гуморального ответа. Для него характерен высокий уровень IgA на разных этапах исследования при относительно низких уровнях IgG и IgM, что соответствует более тяжёлому, затяжному течению флегмон (Н.Н.Бажанов с соавт., 2003, 2006). Снижение содержания IgA в разгар воспалительного процесса с последующей нормализацией, повышение уровня IgG служат благоприятным прогностическим признаком. Уменьшение уровня IgG у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области является признаком сниженной реактивности организма и обусловленной ею тенденции к затяжному течению заболевания (Бахриев У.Т. и соавт., 2001; Супиев Т.К., 2001; Козлов В.К., 2002; Бунятян К.А. и соавт., 2004).

По данным Л.В.Тхазаплизевой (2005), механизм клеточного и гуморального иммунитета запускается только после вскрытия флегмоны за счёт усиленного всасывания бактериальных токсинов и метаболитических веществ распавшихся тканей, а также за счёт самого операционного стресса.

Исследованиями Л.С.Латюшиной (2003, 2009) иммунологических показателей в периферической крови установлено, что у пациентов 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+ - лимфоцито-иммунорегуляторный индекс.

Течение любого воспалительного процесса, помимо иммунных механизмов, определяют состояние гемопозза, экспрессия молекул, их адгезия, синтез хемокинов, способность клеток проходить через сосудистую стенку и накапливаться в очаге острого воспаления. Пусковым моментом для цепи событий в очаге острого воспаления является увеличение уровня провоспалительных цитокинов, который определяется функциональной активностью клеток - эффекторов воспаления, в первую очередь гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов (Хаитов Р.М., 2003; Бастанджян Т.М., Любимов В.В., 2004; Воложин А.И., Порядин Г.В., 2006 ; Курлович Н.А. и соавт., 2006; Arijj Y., 2002; Saccamese J.F., 2006).

Изучение иммунного ответа при воспалении показало, что большую роль в деструкции и элиминации продуктов жизнедеятельности микрофлоры из одонтогенных очагов, а также омертвевших тканей играют моноциты/макрофаги, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки и эозинофилы, осуществляемые при посредничестве цитокинов (Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Векслер Н.Д., 2002; Исаков В.А., 2003; Yoshii T., 2001; Assael L.A., 2005; Cunningham L.L., 2006).

Тканевые макрофаги, активированные бактериальными антигенами, образующимися в процессе фагоцитоза возбудителя, продуцируют ряд

цитокинов (монокинов) – фактор некроза опухоли (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1 β , 8 и 12, А-интерферон и др., которые оказывают активирующее воздействие на новые популяции клеток – мигрирующих в очаг воспаления, моноциты, нейтрофилы, естественные киллеры. Эти клеточные популяции также начинают продуцировать цитокины, вовлекая в процесс защиты все новые и новые клетки (Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин, 2000; Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2005; Мустафаев М.Ш. и соавт., 2007; Каде А.Х и соавт., 2013).

Возрастные изменения выработки Т-клетками цитокинов заключаются в ослаблении секреции ИЛ-2, являющегося главным ростовым фактором, что служит причиной ингибции пролиферативной реакции активированных Т-клеток и их дифференцировки в цитотоксические Т-лимфоциты. Что касается продукции ключевых цитокинов хелперами типа 1 и 2 (Th 1 и Th 2), то с возрастом отмечено усиление их секреции обоими типами клеток с преобладанием продуктов Th2- клеток, в частности, ИЛ-4 (Ярилин А.А., 2003; Хаитов Р.М., 2011).

Основной и активно секретируемой формой ИЛ-1 является ИЛ-1 β , являясь ключевым медиатором противоинфекционного иммунитета, обеспечивающим активацию воспалительной реакции и иммунного ответа, направленных на элиминацию патогена (Симбирцев А.С., 2004; Dinarello С.А., 1987). Нормальный уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови здоровых людей не превышает 50 пкг/мл; в плазме крови здоровых людей ИЛ-1 нет.

ИЛ-1 β даёт множество сходных провоспалительных эффектов с ФНО α : также как и ФНО α , он увеличивает продукцию белков острой фазы воспаления, активирует эндотелии, индуцирует Т- и В - клеточную активацию (Ильина Н.И., Гудима Г.О., 2005). Контакт с возбудителем является сигналом секреции моноцитами/макрофагами провоспалительных цитокинов, в том числе и ФНО α , ИЛ-1 (Dinarello С.А., 1984). Аутокринная стимуляция макрофагов этими цитокинами сопровождается продукцией и секрецией и других биологически активных молекул: супероксидных и нитроксидных радикалов, простагландинов, лейкотриенов, а также

индукцией экспрессии адгезивных молекул на поверхности фагоцитов (Тотолян А.А., Фрейдлин И.С., 2000).

В отличие от гормонов внутренней секреции в норме цитокины практически не попадают в системную циркуляцию и действуют локально в тканях в месте их выработки (Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Ярилин А.А., 2010; Barton B.E., 1996).

Несмотря на активное изучение иммунных механизмов регуляции физиологических функций при гнойно-септических заболеваниях, роль цитокинов изучена очень мало (Ильина Н.И., Гудима Г.О., 2005).

Изучение активности цитокинов у пожилых людей позволяет не только охарактеризовать патогенез заболевания, но и выбрать соответствующую терапевтическую стратегию (Козлов В.К., 2002; Ярилин А.А., 2004).

Практическая задача оценки состояния иммунной системы стала очень актуальной в середине 70-х годов, в период становления клинической иммунологии.

Если раньше оценка тяжести и прогнозирования клинического течения гнойно-воспалительных заболеваний основывалась на изменениях в анализах крови и мочи, то в настоящее время объективным критерием функционирования иммунной системы являются показатели его клеточных и гуморальных реакций (Лебедев К.А., 1996; Никитин А.А. и соавт., 1999; Зверева В.В., Бойченко М.Н., 2010). В тоже время установлена определённая закономерность между тяжестью воспалительного процесса и изменениями в гуморальном и клеточном звене иммунитета (Маркина М.Л., 2000 ; Соловьёв М.М., 2001). Наиболее информативными показателями признаны фагоцитоз, содержание иммуноглобулинов, показатели клеточного иммунитета: количество Т-клеток и их соотношение (Ушаков Р.В., 2003; Ярилин А.А., 2010; Хаитов Р.М., 2011).

Ряд исследователей отмечают нарастание иммунодефицитных состояний, связанных с широким применением антибиотиков, их депрессивное действие

на иммунитет и неспецифические факторы защиты (Фомичёв Е.В., 2001; Осторовский В.К., 2003; Абаев Ю.К., 2005; Dodson T.B., 2005).

Для выявления иммунной недостаточности первостепенную роль приобретают лабораторные тесты, а именно, иммунограмма, включающая комплекс показателей иммунокомпетентных клеток и характеризующая функциональное состояние иммунной системы (Лебедев К.А., 1996; Бахриев У.Т., 2001; Земсков А.М. и соавт., 2005; Дурново Е.А., 2007).

Из анализируемых показателей иммунной системы у больных с флегмоной лица и шеи наиболее манифестную индикацию проявляют экспрессия мембранных рецепторов нейтрофильных гранулоцитов и взаимоотношение субпопуляций Т-лимфоцитов, что характеризует их как наиболее значимые диагностические маркеры степени тяжести заболевания и оценки эффективности как традиционной терапии, так и терапии с использованием иммунокоррекции (Цымбалов О.В., 2003, 2004; Робустова Т.Г., 2006;).

При лабораторной оценке нарушений естественного иммунитета, как правило, определяют фагоцитарную активность или генерацию метаболитически активных радикалов. Хотя определение показателей фагоцитоза (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) с помощью микроскопического подсчёта фагоцитирующих клеток и фагоцитированных объектов является методически корректным, в последние годы стали разрабатывать модификации метода позволяющие стандартизировать и автоматизировать регистрацию его результатов (Петров Р.В., 2000; Хаитов Р.М., 2000; Ярилин А.А., 2003).

Широко распространен метод оценки активности фагоцитирующих клеток по восстановлению нитросинего тетразолия в цветной цитохимической реакции (НТС) (Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Ярилин А.А., 2003;).

Определение факторов гуморального иммунитета включает подсчёт В-лимфоцитов в периферической крови, определение концентрации

иммуноглобулинов основных классов, а в особых случаях субклассов IgG. Адекватными тестами на В-лимфоциты является их цитофлюорометрическое определение с использованием поликлональных антител к общим детерминантам иммуноглобулинов или моноклональных антител к одному из пан-В-клеточных маркеров.

Концентрацию IgM, IgG, IgA, а также типы лёгких цепей иммуноглобулинов обычно определяют методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием поликлональных антител. Однако в особых случаях для этого используют иммуноферментные (обычно иммуносорбентные) тест-системы и моноклональные антитела. Изотипы IgG определяют практически исключительно с помощью иммуноферментных тест-систем и моноклональных антител (Ройт А., 2000; Данилова Л.А., 2003; Хаитов Р.М., 2011).

В клинической иммунологии основой оценки клеточного звена является цитофлюорометрическое определение Т-лимфоцитов (с применением антител к CD3) и их субпопуляций – хелперной и киллерносупрессорной (CD4⁺ и CD8⁺), а в последнее время также “наивных” Т-клеток и Т-клеток памяти (соответственно CD45RA⁺ и CD45RO⁺) (Ярилин А.А., 2010).

Всё шире распространяются (в исследовательских лабораториях) методы иммуноферментного определения цитокинов в сыворотке крови, других биологических жидкостях, а также в супернатантах культур стимулированных клеток (моноцитов, макрофагов или лимфоцитов). Этот подход позволяет не только оценить уровень соответствующих цитокинов и способность клеток вырабатывать их, он даёт возможность сопоставить активность двух типов Т-хелперов-Th1 и Th2, что должно в значительной степени обуславливать тактику иммуномодулирующих воздействий (Пинегин Б.В. и соавт., 2004; Земсков А.М. и соавт., 2011).

1.3. Иммуномодулирующая терапия при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области.

Совершенно очевидно, что справиться с ростом гнойно-воспалительных заболеваний только с помощью традиционной терапии практически невозможно. Применение методов, стимулирующих репаративные процессы, позволяет не только ускорить процессы инволюции, но и сократить общую длительность лечения (Дерябин Е.И., 2000 ; Суетенков Д.Е., 2000 ; Поздний А.Ю., 2000; Мовесян Г.В., 2001; Робустова Т.Г., 2003; Шиханян Н.Н. и соавт., 2014; Gordon N.C., 2003; Astolfi C.M. et. al., 2006).

Раскрытие роли иммунной системы как защитных реакций против возбудителей болезней, так и в поддержании патологического процесса, создало предпосылки для развития тактических схем лечения инфекционных воспалительных заболеваний с направлением на иммунокоррекцию (Пинегин Б.А., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Шаргородский А.Г., 2002).

Многие применяемые антибактериальные препараты, а также сами микроорганизмы обладают выраженными иммунодепрессивными свойствами. Поэтому в план комплексного лечения больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области необходимо включать иммуномодулирующую терапию (Маркина М.Л. и соавт., 2000 ; Хаитов Р.М., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2000 ; Латышева Т.В., Пинегин Б.В., 2001; Робустова Т.Г., 2003; Лусс Л.В., 2005; Фомичёв Е.В. и соавт., 2007; Иванюшко Т.П. и соавт., 2014; Stefanopoulos P.K. et al., 2006).

Главным показанием для применения иммуномодулирующих препаратов являются вторичные иммунодефициты, которые характеризуются частыми, рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными процессами всех локализаций и любой этиологии. Следует отметить, что воздействие на иммунную систему должно, по возможности, опираться на предварительное исследование иммунного статуса каждого конкретного больного (Лусс Л.В., 2000 ; Пинегин Б.В., 2001). В настоящее время большинство авторов признаёт необходимость коррекции вторичного

иммунодефицита при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области (Фомичёв Е.В., 1999; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000 ; Шаповалов В.Д., 2001; Векслер Н.Д., 2002; Дубровин Д.С., 2004; Цымбалов О.В., 2005).

Показаниями к назначению общей иммунокорректирующей терапии у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области являются снижение функциональной активности нейтрофилов крови, нарушения Т-клеточного звена иммунитета (Яременко А.И., Алехова Т.М., 2002; Дурново Е.А., 2003; Тхазапличева Л.В., 2005).

Большинство исследователей считает, что иммуномодуляторы следует назначать не после и не перед приёмом антибиотиков, а одновременно с ними. Целесообразно раннее назначение иммуномодуляторов с первого дня применения химиотерапевтического средства. Иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, следует назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса, на основании клинической картины заболевания (Кузнецов В.П., 2000 ; Векслер Н.Д., 2002; Бондаренко И.В. с соавт., 2005; Agerbaek M.R. et al., 2006).

Под влиянием левамизола, по данным Т.Г.Робустовой (1984), происходит увеличение уровня Т-клеток. А.М.Солнцев и соавт. (1984) с целью повышения неспецифической реактивности организма, сокращения сроков лечения в комплексную терапию флегмон лица и шеи включали стафилококковый антифагин.

При лечении гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области с целью воздействия на резистентность организма предложено применение бактериального полисахарида – продигозана (Л.М.Цепов, 1982). И.С.Пинелис и соавт. (1994) с этой целью применяли Тимоген-2.

По результатам исследований Н.Д.Векслер (2002) биорегуляторы Эпсорин (per os) и Эпиталамин (в/м) способствуют ликвидации вторичного иммунодефицита и нормализации показателей неспецифической адаптивной реактивности у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой

области. При этом отмечаются более выраженные иммуномодулирующие свойства Эпиталамина по сравнению с Эпсорином.

Эндолимфатическое введение Тактивина вызывает нормализацию показателей, особенно у больных с выраженной иммуносупрессией, тогда как подкожное его введение вызывает менее значительный эффект на показатели иммунитета (А.Ю.Дробышев, 1996).

У.Т.Бахриев и соавт. (2001) указывают на положительное терапевтическое действие Иммуномодулина при комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области, улучшающего общее состояние больных, купирование гнойно-воспалительного процесса. И.И.Крецу (2002) отмечает противовоспалительное и ранозаживляющее действие при местном применении мази Тиморон, содержащей фитоэктдистерон.

Препарат “Деринат” применяемый в комплексе лечения гнойного процесса мягких тканей позволяет сократить сроки экссудативной фазы воспаления и стимулировать более раннее начало репаративных процессов в гнойной ране (Е.А.Дурново, 2003). Л.С.Латюшина (2003) указывает на нормализацию показателей Т- и В-лимфоцитов периферической крови, восстановление концентрации IgA и ИЛ-8 при локальной иммунокоррекции “Глутоксимом” и “Беталейкином”.

З.Ф.Хараева (2003) указывает на положительное влияние препарата “Имуджен” на нормализацию показателей Т- и В-клеточного иммунитета.

Препарат Тамерит по данным М.Т.Абидова и соавт. (2004), способствует купированию патологического процесса на ранних стадиях заболевания путём воздействия на функционально-метаболическую активность макрофагов нейтрофильных гранулоцитов, оказывая также противовоспалительный и антиоксидантный эффект.

Для активации антиинфекционного иммунитета наиболее целесообразно применять иммуномодуляторы, воздействующие на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, вызывающие центростремительную активацию иммунитета, соответствующую естественному ходу развития иммунного

ответа. Кроме того, фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных внеклеточных бактерий (Дробышев А.Ю., 1996; Лабазанов А.А., 1999; Лусс Л.В., 2000; Воложин А.И. и соавт., 2001; Арцимович Н.Г., 2003).

Наиболее перспективными иммуномодуляторами для лечения гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи являются препараты последнего поколения, обладающие выраженным эффектом на фагоцитарную систему иммунитета: ликопид, рекомбинантные цитокины и широко применяющийся в клинической практике полиоксидоний (Кузнецов В.П., 2000 ; Худояров И., 2001; Хаитов Р.М. и соавт., 2002 ; Латышина Л.С., 2003; Цымбалов О.В. и соавт., 2003; Шолина С.А. и соавт., 2005; Ловлин В.Н., 2006; Павлиенко Ю.В. и соавт., 2006; Царев В.Н., 2006; Бондаренко М.О., 2007).

Полиоксидоний стимулирует функциональную активность трёх субпопуляций фагоцитов: подвижные макрофаги тканей, циркулирующие фагоциты крови, оседлые фагоциты ретикулоэндотелиальной ткани; стимулирует функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, усиливая кооперативное взаимодействие между двумя важнейшими клеточными популяциями (Чиркин В.В., 1999; Дамбаева С.В., 2000; Петров Р.В., 2000; Пинегин Б.В., 2000; Дьяконова В.А. и соавт., 2004; Пинегин Б.В. и соавт., 2004). В определённых дозах полиоксидоний обладает способностью стимулировать спонтанный и индуцированный синтез цитокинов, продуцируемых преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилами. Усиление полиоксидонием продукции провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, лежит в основе его способности усиливать антиинфекционную резистентность организма. Под его влиянием происходит усиление продукции ИЛ-1В, ИЛ-6, ФНО α и α -интерферона, цитокинов продуцируемых преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы, при их исходно низких или средних уровнях (Петров Р.В., 2000; Пинегин Б.В., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2002; Пинегин Б.В. и соавт., 2004).

Такие свойства полиоксидония исключают минимальную возможность гиперактивации иммунной системы, что служит очень важным условием применения любого иммуномодулирующего препарата (Пинегин Б.В., 2000, 2001; Хаитов Р.М., 2000; Арцимович Н.Г., 2003). Вследствии активации клеток моноцитарно-макрофагальной системы – естественных киллеров, и повышения уровня вырабатываемых ими цитокинов, усиливается функциональная активность как клеточного, так и гуморального иммунитета (Петров Р.В., 2000; Маланичева Т.Г., Саломыков Д.В., 2006). Применение полиоксидония при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области особенно оправдано у лиц, входящих в группу риска по иммунологической недостаточности, у которых на основании изучения анамнеза врач может предполагать большую вероятность развития воспалительных осложнений или затяжного течения заболевания (Пинегин Б.В., 2001; Арцимович Н.Г., 2003; Бажанов Н.Н., 2003; Ахмед Салех и соавт., 2007; Фомичёв Е.В. и соавт., 2007). Применение данного иммуномодулятора у таких больных позволяет довольно быстро снизить явления интоксикации. Клиническая практика показывает высокую эффективность применения полиоксидония у больных, имеющих признаки вторичной иммунной недостаточности (Хаитов Р.М., 2000, 2003; Салех А.С.Я, 2007; Сатдикова Н.Х. и соавт., 2007; Порфириадис М.Н. и соавт., 2008, 2010). Ещё одной отличительной чертой полиоксидония является его хорошее взаимодействие со всеми антибактериальными и химиотерапевтическими препаратами, существенно усиливающим их действие. Помимо иммуномодулирующего эффекта, полиоксидоний характеризуется наличием детоксицирующей, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности (Мастернак Ю.А., Лусс Л.В., 2002; Клебанов Г.И. и соавт., 2005; Чопяк В.В., Потемкина Г.А., 2008).

Таким образом, лечение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у больных пожилого и старческого возраста в настоящее время остаётся сложной клинической проблемой. В комплексной терапии

таких больных используются принципы и методы, разработанные применительно к острым гнойно-воспалительным заболеваниям всех возрастных групп. При этом не учитывается ряд этиопатогенетических особенностей, особенностей иммунного статуса, присущих гипергическим, затяжным формам гнойного воспаления, что является причиной рефрактерности данных заболеваний к общепринятым методам комплексной терапии. В значительном числе случаев при гнойно-воспалительных процессах применение одних лишь антибактериальных препаратов, хирургической санации очага воспаления бывает недостаточно.

В настоящее время назрела необходимость диагностики вторичной иммунной недостаточности, разработки наиболее эффективных и безопасных схем иммунокоррекции гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа носит клинико-лабораторный характер, направлена на повышение эффективности лечения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста путём включения в комплексную терапию иммуномодулятора полиоксидония.

Для решения поставленных задач нами было проведено обследование и лечение 50 больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области в отделении челюстно-лицевой хирургии Волгоградской областной клинической больницы №1 с 2010 по 2013 годы..

Обследованные больные были в возрасте от 60 до 75 лет; среди них – 28 (56%) мужчин и 22 (44%) женщины. Средний возраст пациентов составил $64,6 \pm 1,1$ лет.

Критерием включения пациентов в исследование (при условии их согласия) служило наличие клинически установленного диагноза «флегмона».

Из исследования исключались пациенты, имевшие онкологические заболевания, ревматические заболевания, сахарный диабет, инфекционно-воспалительные заболевания в стадии обострения, декомпенсированную сопутствующую патологию, которая могла оказывать влияние на клиническую картину болезни и результаты лечения. Все сопутствующие хронические заболевания, имевшиеся у пациентов, включенных в исследование, были в состоянии ремиссии не менее 3 месяцев. Так же из исследования исключались пациенты, имеющие группу инвалидности.

По характеру проведенной терапии обследованные больные были разделены на 2 группы: первую (сравнения) – 25 человек (средний возраст $65,5 \pm 0,58$ лет), лечение которых проводилось традиционными общепринятыми методами, и вторую (основную) – 25 человек (средний

возраст $63,7 \pm 0,53$ лет), в схему комплексного лечения которых дополнительно включали иммуномодулятор полиоксидоний.

Распределение пациентов по клиническим группам проводилось с помощью метода простой рандомизации.

Исследование проводилось в соответствии с правилами и требованиями стандарта GCP, требованиями Национального стандарта Российской Федерации ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». получением добровольного информированного согласия пациентов на обследование и лечение.

Для определения региональной и возрастной нормы нами было обследовано 22 человека в возрасте 60 - 75 лет (средний возраст $66,9 \pm 1,27$ года) в состоянии клинической ремиссии имеющих хронических заболеваний не менее 3-х месяцев (контрольная группа). Доноры с существенными отклонениями в результатах общеклинических и иммунологических анализов из исследования исключались.

Программа обследования пациентов пожилого возраста поступивших в стационар с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области, была стандартизирована и включала в себя оценку динамики отдельных клинических проявлений и общепринятых лабораторных исследований, и была дополнена комплексным иммунологическим обследованием.

2.2.Клиническое обследование

Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, данных анамнеза, объективных показателей общего состояния больных – частоты дыхания, характеристики пульса, величины артериального давления, температуры тела и симптомов интоксикации.

Местная картина болезни слагалась из внешнего осмотра, данных пальпаторного и инструментального исследования челюстно-лицевой области; при этом оценивали состояние кожи, наличие гиперемии, отечности,

инфильтрации околочелюстных мягких тканей, участков болезненности, флюктуации, консистенцию и болезненность инфильтрата, спаянность его с кожей и подлежащими тканями. Пальпаторно исследовали контуры лицевых костей, выявляли утолщение и вздутие кости. Отмечали степень ограничения движений челюсти, характер экскурсии головок нижней челюсти при открывании и закрывании рта, движениях в стороны.

При осмотре полости рта обращали внимание на конфигурацию альвеолярных отростков, сводов переходных складок, цвет слизистой оболочки, наличие свищей и рубцов. Определяли состояние зубов – патологию твердых тканей, подвижность, болезненность при перкуссии.

Местная клиническая картина заболевания дополнялась данными рентгенографии челюстей, которая была выполнена всем больным. Данные методы диагностики дополнялись общепринятыми лабораторными исследованиями – клиническим анализом крови, мочи, определением группы крови и Rh-фактора, исследованиями на маркеры вирусного гепатита, ВИЧ, RW, которые выполнялись в клинической лаборатории Волгоградской областной клинической больницы № 1. По показаниям определяли уровень глюкозы в сыворотке крови, проводили ряд других исследований.

Изучение стоматологического статуса осуществляли по методике, рекомендованной ВОЗ (1995). Осмотр полости рта больного проводили при искусственном освещении с помощью наборов стоматологических инструментов, при этом оценивали следующие показатели: индекс гигиены (ИГ), интенсивность кариеса (КПУ), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА), пародонтальный индекс (ПИ).

Гигиенический индекс (ГИ) определяли по методике Ю.А. Федорова – В.В. Володкиной (Боровский Е.В., Барер Г.М., 1986). Уровень гигиены определяли по значению гигиенического индекса. При этом использовали следующую цифровую оценку:

1. Гигиеническое состояние хорошее (ГИ от 1,1 до 1,4 балла);

2. Гигиеническое состояние удовлетворительное (ГИ от 1,5 до 1,8);
3. Гигиеническое состояние неудовлетворительное (ГИ от 1,9 до 2,5);
4. Гигиеническое состояние плохое (ГИ от 2,6 до 3,8);
5. Гигиеническое состояние очень плохое (ГИ от 3,9 до 5).

Индекс гигиены, достигающий 2,6 и более баллов, свидетельствует об отсутствии регулярного ухода за полостью рта. В норме гигиенический индекс не превышает 1,1-1,5 балла.

Интенсивность поражения зубов кариесом оценивали по показателю индекса КПУ (Григорьева Е.Е., 1981). Для установления интенсивности поражения зубов кариесом у данного контингента лиц находили сумму индексов КПУ у всех пациентов и делили ее на число обследованных. Полученный показатель характеризовал среднюю интенсивность поражения зубов кариесом на одного обследованного.

Наличие воспаления десны – гингивита определяли с помощью пробы Шиллера-Писарева, основанной на прижизненной окраске гликогена десны. Степень воспаления десны устанавливали с помощью индекса гингивита – РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс) в модификации Parma (1960), согласно которой оценивали состояние десны у каждого зуба: воспаление сосочка – 1 балл, десневого края – 2 балла, прикрепленной десны – 3 балла.

Индекс РМА вычисляли в процентах по формуле:

$$\text{индекс РМА} = \sum 100 / 3n,$$

где сумму показателей состояния маргинального пародонта у всех имеющихся зубов делили на общее число зубов.

Степень тяжести гингивита оценивали следующим образом: значение РМА от 1 до 30% соответствовало легкой степени, от 31 до 60% – средней, а выше 61% – тяжелой степени гингивита (Иванов В.С., 1998).

Пародонтальный индекс (ПИ) учитывает тяжесть гингивита, наличие пародонтальных карманов, подвижность зубов, деструкцию костной ткани.

При его оценке в зубной формуле напротив каждого зуба ставили условные цифры, отражающие состояние тканей пародонта. При подсчете индекса сумму всех оценок делили на количество обследованных зубов и определяли степень поражения пародонта по соответствующей таблице: 0,1-1,4 – начальная или I; 1,5-4,0 – II и 4,1-8,0 – III стадия заболевания.

2.3. Методы исследования иммунного статуса и местного иммунитета

Для подтверждения имеющихся иммунных сдвигов и уточнения степени их выраженности всем больным, а также 22 лицам контрольной группы на базе кафедры клинической лабораторной диагностики Волгоградского государственного медицинского университета было проведено комплексное иммунологическое обследование, которое включало следующие тесты:

- фагоцитарной активности нейтрофилов сыворотки крови (ФП, ФЧ);
- субпопуляции Т-лимфоцитов сыворотки крови, $\times 10^9$ /л.,
- определение классов и количества иммуноглобулинов в сыворотке крови и ротовой жидкости (IgA, IgG, IgM, г/л);
- определение уровня цитокинов сыворотки крови, ротовой жидкости (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , пг/мл);
- определение относительного количества эпителиальных клеток, нейтрофилов и лимфоцитов в ротовой жидкости (Э:Н:Л, %).

Иммунный статус у лиц контрольной группы изучали однократно, обследование больных с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области проводили до лечения, на 5-е, 10-е сутки лечения.

Материалом для исследования служила кровь из локтевой вены и ротовая жидкость.

Забор ротовой жидкости производили по методике, разработанной Н.А. Чукаевой (1990) (Робустова Т.Г. и др., 1990; Лемецкая Т.И., 1995). Для этого ротовую жидкость из ротовой полости собирали с помощью приспособления, представляющего собой инъекционную иглу с

затупленным концом, герметично соединенную с пустотелым пластичным баллончиком (шприц-тюбик с иглой).

2.2.1. Методы оценки фагоцитарной активности нейтрофилов

Микроскопический метод

Метод основан на определении с помощью светового микроскопа поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов крови по отношению к объекту фагоцитоза после их совместной инкубации. Для этого, взвесь пекарских дрожжей и исследуемые лейкоциты инкубируют необходимое время, после чего подсчитывают процент фагоцитирующих клеток и среднее число поглощенных объектов одним фагоцитом.

Свежие дрожжи разводят в физ. растворе в соотношении 1:5 и выдерживают на водяной бане. Охладить, поставить в холодильник. Отмыть дрожжи до прозрачного супернатанта. Из плотного осадка приготовить 1 % взвесь: 10 мл ФР +100 мкл. дрожжей.

1. В лунку 96-луночного планшета добавляют 50 мкл. 1% взвеси дрожжей и 50 мкл. цельной крови.

2. Инкубируют в термостате при 37 °С.

3. На каждую исследуемую кровь сделают 2 мазка - 30 минутный, 2-часовой. На предметное стекло наносят 20 мкл. пробы, делают толстый мазок с помощью наконечника. Мазок высушивают.

4. Высушенный мазок фиксируют в фиксаторе 10 мин, промывают в дист. воде и окрашивают в течение 40 мин в краске Романовского-Гимзе..

Регистрация результатов

Исследуют мазки после 30 - минутной и 2 - часовой инкубации под иммерсионной системой светового микроскопа. Среди 100 нейтрофилов подсчитывают активные (поглотившие хотя бы 1 дрожжевую клетку) и неактивные (не поглотившие ни одной дрожжевой клетки) нейтрофилы. При подсчете для удобства пользуются гематологическим калькулятором: одной клавишей отмечают фагоцитирующие нейтрофилы, другой -

нефагоцитирующие, в сумме они должны составить 100 клеток, третьей (трехзначной) клавишей отмечается количество поглощенных дрожжей.

ФП - фагоцитарный показатель, процент клеток, вступивших в фагоцитоз (процент активных нейтрофилов)

ФЧ - фагоцитарное число, среднее число поглощенных дрожжей активными нейтрофилами ИЗФ - индекс завершенности фагоцитоза:

ФЧ через 30 минут

ИЗФ = _____

ФЧ через 2 часа

В норме пик поглотительной активности фагоцитов приходится на 30 мин, через 30 минут начинается переваривание поглощенных дрожжей, через 2 часа оно должно закончиться. Поэтому среднее число поглощенных дрожжей (ФЧ) после 2 - часовой инкубации меньше, чем после 30-минутной инкубации, а индекс завершенности - больше 1.0, что указывает на завершенность фагоцитоза.

2.2.2. Определение субпопуляций Т-лимфоцитов с использованием моноклональных антител

- 1.Выделенные из крови моноклеарные клетки промывают 3 раза в сбалансированном растворе Хенкса и разводят до конечной концентрации 5×10^6 /мл в среде RPMI 1640.
- 2.Моноклеарные клетки [5×10^6 /мл] инкубируют сначала с 5 мкл соответствующих МКА в течение 30 минут при 4°C.
- 3.После инкубации клетки дважды отмывают в холодном фосфатном буфере с добавлением 1% бычьего сывороточного альбумина и затем подвергают последующей инкубации с флюоресцирующими козлиными антителами против IgG мышей.

4. Через 30 минут инкубационного периода при 4°C клетки снова промывают в холодном буферном растворе и осадок ресуспендируют в 1 капле буферного глицерола.

5. Полученные препараты рассматривают по люминесцентным микроскопом и подсчитывают 200 лимфоцитов.

6. Моноциты исключают по морфологическому критерию, используя фазовую микроскопию.

Контроль качества исследования

- Для определения численности данной субпопуляции Т-лимфоцитов предварительно определяют с указанием в протоколе:
 - ✓ абсолютного количества лейкоцитов;
 - ✓ абсолютного и относительного количества лимфоцитов;
- оцениваются полученные результаты относительно возрастных нормативных значений и стадии патологического процесса (при динамическом наблюдении) и т.д.

2.2.3. Определение классов и количества иммуноглобулинов в крови и слюне

Определение количества иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM в крови и слюне проводили иммунотурбидиметрическим методом, используя фотометр «Microlab-200» фирмы «Merck» (Германия), с встроенным компьютером и запрограммированными данными для определения количества IgA, IgG, IgM, выраженного в г/л. Для исследования иммуноглобулинов использовали коммерческие тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (г.Новосибирск).

2.2.4. Определение уровня цитокинов в слюне и крови (IL-1 β , IL-6, TNF- α) методом иммуноферментного анализа

В наборах использовался твердофазный иммуноферментный метод. Один тип антител иммобилизован на внутренних поверхностях ячеек планшетов. Другой тип моноклональных антител к независимому эпитопу исследуемой молекулы находился в виде конъюгата с биотином.

Индикаторным компонентом являлся конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином, имеющим высокое сродство к биотину.

Оборудование: фотометр для 96-луночных планшетов, термостат на 37°C, пипетки автоматические со сменными наконечниками.

Реагенты:

Наборы реагентов для иммуноферментного определения концентрации IL-1 β , IL-6, TNF- α в сыворотке крови и слюне ЗАО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск).

Выполнение анализа:

Определение концентрации IL-1 β (IL-6, TNF- α) в слюне (сыворотке крови) проводили согласно инструкции к используемому набору реагентов и заключалось в выполнении следующих этапов. Подготовка рабочих растворов. Разведение исследуемых и калибровочных проб. Внесение образцов в лунки планшета, инкубация при 37°C. Отмывка планшета.

Внесение вторых антител. Инкубация при 37°C. Отмывка планшета. Добавление конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена. Инкубация при 37°C. Отмывка планшета. Проведение субстратной реакции. Остановка реакции внесением серной кислоты.

Учет результатов. Измеряли оптическую плотность на многоканальном фотометре. Выстраивали систему линейных координат: по оси ординат - значения оптической плотности, по оси абсцисс – значения концентрации IL-1 β (IL-6, TNF- α) в пг/мл. Строили график на основании значений оптической плотности, полученных для калибровочных проб IL-1 β (или IL-6, TNF- α). По построенному графику определяли значения концентрации IL-1 β (или IL-6, TNF- α) для исследуемых образцов.

2.2.5. Определение относительного количества эпителиальных клеток, нейтрофилов и лимфоцитов в слюне (Э:Н:Л)

Исследования для подсчета относительного количества (Э:Н:Л) проводили в камере Горяева. Для этого слюну, взятую в пробирке, перед

исследованием аккуратно встряхивали 2-3 раза, держа пробирку вертикально. После этого пипеткой отбирали каплю слюны и заполняли камеру так, чтобы вся поверхность, на которой нанесена сетка, была заполнена жидкостью без затекания ее в бороздки и без пузырьков воздуха. После заполнения камеру оставляли на 1 мин в покое для оседания форменных элементов. Затем камеру Горяева помещали на столик микроскопа, который должен быть строго горизонтальным, и приступали к подсчету форменных элементов при малом увеличении микроскопа (объектив 8×, окуляр 10× или 15×). Подсчет производили при затемненном поле зрения (при открытой диафрагме или несколько опущенном конденсере). Клетки считали в 5 больших квадратах ($5 \times 6 = 80$ малых), расположенных по диагонали.

Количество форменных элементов в 1 мкл материала для всех клеток рассчитывалось по формуле:

$$x = \frac{a \times 4000 \times v}{b}, \text{ где}$$

x – количество форменных элементов в 1 мкл слюны;

a – количество форменных элементов, сосчитанных в малых квадратах;

b – количество сосчитанных малых квадратов;

v – степень разведения жидкости;

$\times 4000$ – умножая на 4000, приводили к объему 1 мкл слюны.

После получения данных об общем количестве форменных элементов в слюне определяли долю (в %) каждого клеточного элемента – (Э:Н:Л) [53, 72, 81].

2.4. Методы лечения больных

Всем больным с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области проводилось комплексное лечение, включающее оперативное пособие, общепринятое медикаментозное и физиотерапевтическое лечение.

Хирургическое вмешательство заключалось в широком рассечении и дренировании гнойного очага. Вскрытие поверхностных флегмон проводили под местным обезболиванием. В премедикацию включали седативные, антигистаминные препараты и анальгетики. В качестве местного анестетика применяли 1% раствор лидокаина гидрохлорида. Глубокие флегмоны вскрывали под внутривенным наркозом. Оперативный доступ для вскрытия флегмоны выбирался с учётом локализации гнойника. Операции проводили по общепринятой методике.

Дренирование ран осуществляли с помощью перфорированных полихлорвиниловых трубок. Хирургическое вмешательство в большинстве случаев сопровождалось удалением причинного зуба, послужившего источником инфекции. В послеоперационном периоде ежедневно промывали рану растворами диоксидина, натрия гипохлорита 0,06%, протеолитическими ферментами.

Больные получали традиционное медикаментозное лечение, включавшее в себя антибактериальную, противовоспалительную, десенсибилизирующую, витаминотерапию и коррекцию водно-электролитного баланса. В комплекс традиционных лечебных мероприятий входило физиотерапевтическое лечение.

Больным основной группы, помимо общепринятого лечения, в день госпитализации, а затем на 2-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й день после оперативного вмешательства, вводили по 6 мг полиоксидония внутримышечно (всего 6 инъекций на курс лечения).

2.5. Методы статистической обработки материала

Полученные в процессе исследования сведения хранили и статистически обрабатывали на компьютере IBM PC общепринятыми методами с использованием программ «Microsoft Excel 2003» и «STATISTICA, Vers. 8,0».

Цифровые данные в тексте и таблицах представлены в виде «среднее арифметическое» $\pm$ «стандартная ошибка средней» ($M \pm m$).

Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными признавали различия при $p < 0,05$.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1.1. Клинические особенности одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста.

Для обоснования необходимости применения новых эффективных методов лечения больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области нами произведён анализ распространённости больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области в Волгоградской области. Изучен архивный материал, включающий анализ 638 историй болезни пациентов пожилого возраста, находившихся на стационарном лечении с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области, что составило 10,3% от общего числа больных, госпитализированных с гнойно-воспалительными заболеваниями лица и шеи в отделении челюстно-лицевой хирургии Областной клинической больницы №1 г.Волгограда за 2003-2009 годы. Мужчин среди них было 387 (60,6%), женщин – 251 (39,4%). Пик заболеваемости приходился на весенне-осенний период.

Выявлено, что у 407 (63,8%) больных в анамнезе отмечалось длительное самолечение при формировании гнойника, у 547 (85,7%) пациентов воспалительный инфильтрат увеличивался медленно, болевые ощущения оставались умеренными, что объясняло позднее обращение их в клинику лишь при ухудшении общего состояния.

У многих пациентов при поступлении в стационар отмечалась нормальная температура тела, либо в пределах субфебрильных цифр. В общем анализе крови отмечалось умеренное повышение лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, СОЭ.

Местно определялся слабоболезненный или болезненный инфильтрат, кожа над ним гиперемирована, в складку не собиралась, без явных признаков флюктуации.

В ходе исследования выявлено, что у 272 (42,6%) больных гнойный процесс поражал несколько анатомических областей. Анализ показал, что у 261 (40,9%) больных наблюдалось атипичное течение воспалительного процесса, характеризующееся медленным разрешением инфильтрата, длительным гноетечением, формированием гнойных затёков. Так же выявлено, что у 565 (88,5%) больных острый гнойный воспалительный процесс протекал на фоне сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, ИБС, стенокардия, пневмосклероз, сахарный диабет и др.), что усугубляло течение гнойно-воспалительного процесса.

Средняя продолжительность пребывания пациента с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области в стационаре составила 10-17 койко-дней.

Установлено, что у 6 (0,9%) пациентов флегмона подчелюстной области осложнилась разлитой флегмоной дна полости рта, медиастинитом и сепсисом. Средняя продолжительность их госпитализации составила $46 \pm 1,7$ дней.

Таким образом, одонтогенные флегмоны челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста характеризуются наличием клинических признаков вторичной иммунной недостаточности: вялое течение воспалительного процесса, формирование гнойных затёков, длительное выделение экссудата, сниженная активность репаративных процессов и длительное стационарное лечение.

В период с 2010 по 2013 гг. в клинике челюстно-лицевой хирургии Волгоградского государственного медицинского университета нами было проведено обследование и лечение 50 пациентов с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области, что составило 9,8 % от всех больных с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области, поступивших в

отделение челюстно-лицевой хирургии областной клинической больницы № 1 г. Волгограда за этот период (510 пациентов).

Возраст пациентов составлял от 60 до 75 лет (средний возраст – $64,6 \pm 1,1$ лет). Мужчин среди пациентов было 28 (56%), женщин – 22 (44%).

В результате проведенного исследования было установлено, что у всех 50 пациентов наблюдалось вялое торпидное течение заболевания с отсутствием корреляции между местными клиническими признаками и общими проявлениями болезни.

Жалобы больных в момент госпитализации в основном сводились к наличию слабости, потливости, ухудшению сна, потере аппетита, головокружению. Общее состояние 19 пациентов (38%) при поступлении было расценено как удовлетворительное, 30 пациентов (60%) – средней степени тяжести, у 1 пациентки (2%) как тяжёлое.

Продолжительность заболевания от первых клинических проявлений до госпитализации у 13 больных (26%) составляла 2-4 дня, у 28 пациентов (56%) – 5-8 дней, у 7 (14%) – 9-15 дней, у 2 больных (4%) более 16 дней. (см. табл.3.1.1.).

Таблица 3.1.1.

Сроки от начала заболевания до госпитализации больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области

Срок до госпитализации, (сут.)	Количество больных		
	Группа сравнения	Основная группа	Итого
2-4	6 (24%)	7 (28%)	13 (26%)
5-8	12 (48%)	16 (64%)	28 (56%)
9-15	7 (28%)	-	7(14%)
16 и более	-	2(8%)	2(4%)

Итого	25 (100%)	25 (100%)	50(100%)
-------	-----------	-----------	----------

В целом, длительность заболевания на момент госпитализации у значительной части больных (56%) составила более 5 суток. Средний срок с момента появления первых жалоб до поступления в стационар составил $7,3 \pm 0,54$ суток.

При этом, с неправильным диагнозом поступили в клинику 6 больных (24%) ошибочно диагностирован воспалительный инфильтрат.

Изучение состояния полости рта и зубов у больных выявило высокую распространенность кариеса зубов у всех обследуемых. При этом кариозные полости чаще всего локализовались на молярах и премолярах нижней челюсти (65%), реже поражались моляры и премоляры верхней челюсти (30%). Менее всего патологическому процессу были подвержены резцы (5%). У большинства пациентов имелось от 2 до 5 кариозных зубов, в том числе с деструктивными формами периодонтита.

Как видно из табл.3.1.2, у пациентов регистрировалось достоверное увеличение индекса КПУ, происходившее за счет преимущественно удаленных зубов. Средняя интенсивность поражения кариесом составила $34,0 \pm 2,92$ пораженных зубов.

Таблица 3.1.2.

**Интенсивность кариеса и ее составляющие у больных
с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области**

Группа	Составляющие КПУ			КПУ
	К	П	У	
Больные (n = 50)	3,76±0,58	3,0±0,46	27,24±1,3	34,0±2,92
Контрольная группа (n = 22)	1,86±0,21	2,2±0,22	5,86±0,70	9,92±1,13
р	<0,001	>0,05	<0,01	<0,05

Распространенность заболеваний пародонта отмечена у всех больных (100%), с максимальным значением индекса РМА ($56,49 \pm 1,13$) и ПИ ($3,38 \pm 0,11$).

Клинические признаки пародонтита обнаружены у 42 (84%) больных. При этом отмечали пародонтальные карманы с умеренным серозным и серозно-гнойным отделяемым, подвижность зубов II-III степени.

Как видно из табл.3.1.3, индекс гигиены полости рта у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной составил $2,48 \pm 0,92$, что указывает на плохой уровень гигиены.

Таблица 3.1.3.

**Показатели состояния полости рта у больных с одонтогенной
флегмоной челюстно-лицевой области**

Клиническая группа	ГИ	КПУ	РМА	ПИ
Больные (n = 50)	2,48 ± 0,92	34,0 ± 2,92	56,49 ± 1,13	3,38 ± 0,11
Контрольная группа (n = 22)	1,85 ± 0,02	9,92 ± 1,13	28,55 ± 0,5	1,45±0,08
p	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001

Таким образом, у обследованных больных выявлено значительное ухудшение состояния полости рта, подтверждаемое показателями ГИ, КПУ, РМА, ПИ. Помимо этого, обращает на себя внимание большое количество удаленных зубов по поводу осложненного кариеса, заболеваний пародонта, наличие зубов с деструктивными формами периодонтита и пародонтита.

Характерные особенности были установлены при анализе образа жизни и социального статуса пациентов. Более половины больных (38 пациента – 76%) находились за чертой бедности. Из всех больных 4 пациента (8%) имели место работы, а остальные 46 (92%) – пенсионеры.

Аналитическая оценка полученных данных выявила ряд преморбидных факторов, которые, по нашему мнению, оказывали влияние на атипичность клинического течения воспалительного процесса.

Следует отметить, что у всех обследованных больных были выявлены сопутствующие заболевания, причём у 32 пациентов (64%) было выявлено 2-3 и более сопутствующих заболеваний, среди которых доминировала патология опорно-двигательного аппарата, пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем (рис.3.1.4).

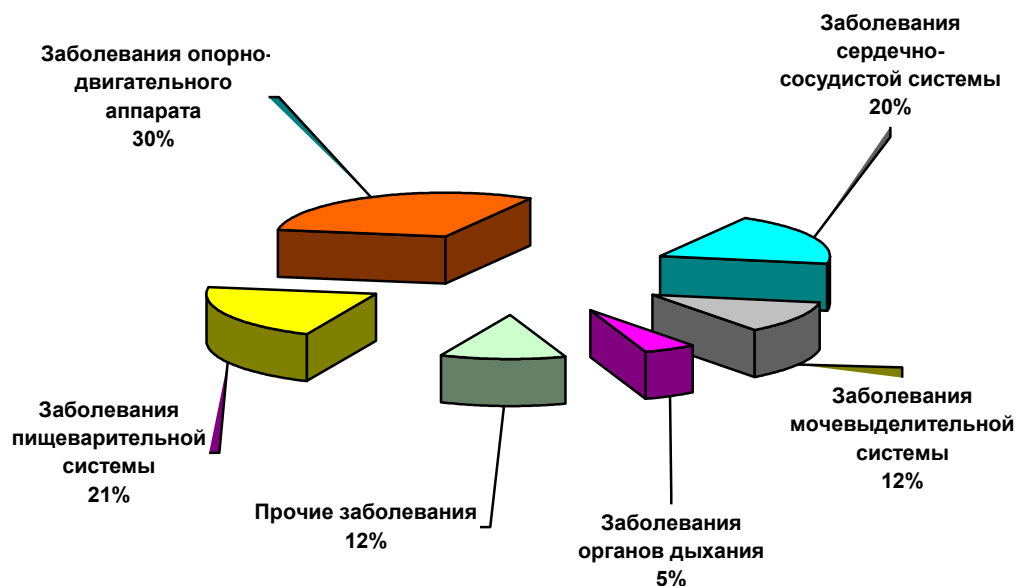


Рис.3.1.4. Сопутствующая патология у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области

До госпитализации 27 пациентов (54%) за медицинской помощью не обращались и лечились самостоятельно, в том числе бесконтрольно применяли различные антибактериальные препараты. На амбулаторном лечении по месту жительства до госпитализации находилось 23 больных (46%). Им также назначались антибиотики, сульфаниламиды, анальгетики, УВЧ, компрессы. Большинство пациентов эти препараты получали в неадекватных дозировках, неполным курсом. В связи с отсутствием положительной динамики и ухудшением состояния, они были направлены на стационарное лечение. Удаление «причинного» зуба в амбулаторных условиях было произведено 19 больным (38%), а у 31 больных (62%) – при поступлении в стационар.

Отмеченные преморбидные факторы, несомненно, оказывали негативное влияние на характер клинического течения болезни.

В анамнезе заболевания более чем половина больных (57%) указывала на возникновение нерезких болей в челюсти, продолжительностью от 2 до 7 суток, при этом они отмечали небольшую припухлость околочелюстных мягких тканей, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В

дальнейшем появлялся умеренно плотный малоблезненный без четких границ инфильтрат в прилежающих к челюсти мягких тканях.

Заболевание у всех пациентов имело одонтогенный характер и развивалось в подавляющем большинстве случаев – у 38 пациентов (76%), в результате обострения хронического воспалительного процесса в пародонте и периапикальных тканях. У 11 пациентов (22%) флегмона развилась после удаления зубов по санационным показаниям.

Первое место занимали нижние шестые зубы – в 15 случаях (30%), второе – нижние четвёртые и пятые зубы – в 13 (26%), третье – нижние седьмые зубы – в 10 (20%), четвертое – нижние первые и вторые зубы – в 9 (18%), пятое – нижние восьмые зубы в 3 (6%) случаях.

После удаления причинного зуба на догоспитальном этапе у 19 пациентов (38%) интенсивность болей уменьшалась, но воспалительный инфильтрат, несмотря на проводившееся антибактериальное и противовоспалительное лечение, сохранялся или увеличивался. Спустя некоторое время появлялись симптомы, свидетельствовавшие о прогрессировании инфекционно-воспалительного процесса.

Такое медленное нарастание воспалительных явлений на фоне слабо или умеренно выраженных общих реакций организма, также позволяло предполагать затяжное атипичное течение заболевания.

При внешнем осмотре у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной отмечали нарушение конфигурации лица за счет отека и инфильтрата, соответственно локализации и распространённости воспалительного процесса.

У 27 больных (54%) наблюдали нарушение функции жевания из-за воспалительной контрактуры нижней челюсти. Болевой синдром, как правило, был выражен умеренно или незначительно, боли усиливались при открывании рта и движениях челюстью.

Гнойники, в основном, имели поверхностное расположение и наиболее часто располагались в поднижнечелюстной, подбородочной

областях, дна полости рта (табл.3.1.5.). Именно при этой анатомической локализации отмечалось наиболее вялое клиническое течение заболевания. В 4 случаев (8%) воспалительным процессом были поражены 1-2, в 1 случае (2%) в процесс были вовлечены более двух анатомических областей.

Таблица 3.1.5.

**Распределение больных пожилого возраста с одонтогенной
флегмоной челюстно-лицевой области по локализации процесса**

Анатомическая область	Группа сравнения (n=25)	Основная группа (n=25)	Всего больных (n=50), %
Подчелюстная область	9	12	21 (42%)
Подбородочная область	2	3	5 (10%)
Дна полости рта	3	2	5 (10%)
Жевательная область	4		4 (8%)
Щёчная область	2	2	4 (8%)
Окологлоточная область		2	2 (4%)
Шея	1	1	2 (4%)
Крыловидно-нижнечелюстное пространство	1		1 (2%)
Околоушно-		1	1

жевательная область			(2%)
Подчелюстная, жевательная области	1		1 (2%)
Подчелюстная, окологлоточная области	1		1 (2%)
Дна полости рта, окологлоточной области, шеи		1	1 (2%)
Дна полости рта, шеи		1	1 (2%)

Пальпаторно инфильтрат был плотный, как правило, слабо болезненный. При пальпации болезненность усиливалась. Кожа над инфильтратом была гиперемирована, напряжена, в складку не собиралась.

Появление болезненной припухлости сопровождалось, как правило, субфебрильной температурой, недомоганием.

Температурная реакция при поступлении в клинику была определена в пределах нормальных цифр у 4 больных (8%), у 30 больных (60%) наблюдалась субфебрильная температура тела, выраженная температурная реакция (свыше 37,6°C) была отмечена у 16 пациентов (32%) (см.рис.3.1.6.).

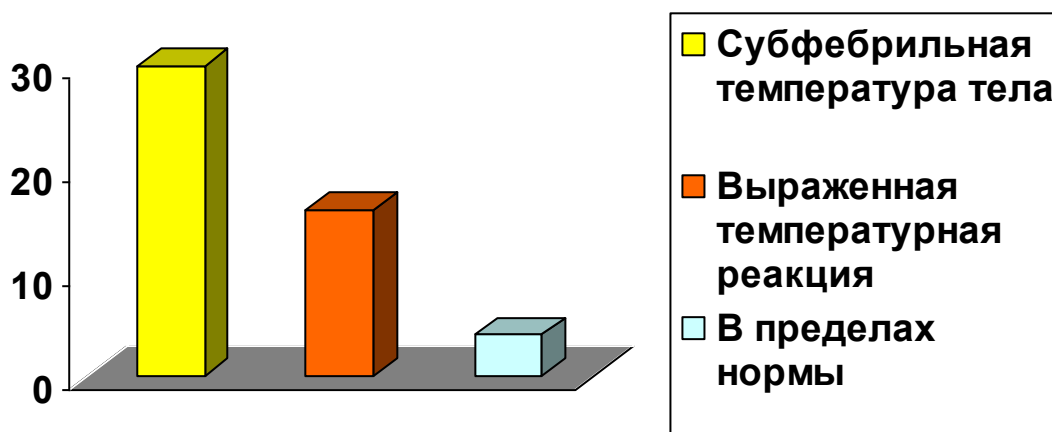


Рис.3.1.6. Температура тела у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области при госпитализации

Таким образом, все клинические наблюдения характеризовались длительным развитием гнойного воспаления, отсутствием корреляции между общими и местными проявлениями. Несмотря на слабо выраженную очаговую воспалительную реакцию, тенденции к ограничению процесса не наблюдалось длительное время и у большинства больных пожилого возраста формирование гнояника происходило при удовлетворительном общем состоянии, что позволяло предполагать затяжное атипичное течение заболевания.

3.1.2. Результаты клинического анализа крови

На момент госпитализации достоверных различий по всем показателям гемограммы между клиническими группами выявлено не было.

Для 43 пациентов (86%) было характерным нормальное содержание эритроцитов и лишь у 7 больных (14%) их количество было менее $4 \times 10^{12}/л$. Содержание гемоглобина у 6 больных (12%) было менее 120 г/л, а у остальных 38 пациентов (88%) находилось в пределах нормы. Изменения в лейкограмме были достаточно разнообразными.

У 31 больных (62%) количество лейкоцитов не выходило за пределы нормы, у 19 больных (38%) отмечался лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$. Повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов более $0,309 \pm 0,102 \times 10^9/\text{л}$ отмечено у 13 больных (26%), а сегментоядерных нейтрофилов более $4,414 \pm 0,492 \times 10^9/\text{л}$ было отмечено у 18 больных (36%), что на наш взгляд, также является одним из признаков торпидного течения воспалительного процесса (табл. 3.1.7.).

Таблица 3.1.7.

Гематологические показатели у условно здоровых лиц и больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной при госпитализации

Показатель	Контрольная группа (n=22)	Группа сравнения (n=25)	Основная группа (n=25)
Эритроциты, ($\times 10^{12}/\text{л}$)	$4,65 \pm 0,07$	$4,47 \pm 0,08$	$4,32 \pm 0,12^*$
Гемоглобин, (г/л)	$140,04 \pm 2,7$	$134,24 \pm 2,82$	$139,12 \pm 3,71$
Цветной показатель, (у.е.)	$0,88 \pm 0,007$	$0,90 \pm 0,009$	$0,88 \pm 0,008$
Лейкоциты, ($\times 10^9/\text{л}$)	$7,03 \pm 0,79$	$8,58 \pm 0,65^*$	$10,03 \pm 0,95^*$
Эозинофилы, ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,074 \pm 0,026$	$0,097 \pm 0,028$	$0,122 \pm 0,018$
Палочкоядерные нейтрофилы, ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,309 \pm 0,102$	$0,682 \pm 0,121$	$0,835 \pm 0,139^*$
Сегментоядерные нейтрофилы, ($\times 10^9/\text{л}$)	$4,414 \pm 0,492$	$5,882 \pm 0,476$	$7,046 \pm 0,832^*$
Лимфоциты, ($\times 10^9/\text{л}$)	$1,720 \pm 0,241$	$1,522 \pm 0,150$	$1,334 \pm 0,119$
Моноциты, ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,379 \pm 0,100$	$0,526 \pm 0,069$	$0,553 \pm 0,076$
СОЭ, мм/час	$16,36 \pm 2,38$	$34,92 \pm 2,09^*$	$35,76 \pm 2,36^*$

* – достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

Свидетельством высокой активности воспалительного процесса была СОЭ, которая была больше чем у лиц контрольной группы в 2,2 раза.

Таким образом, результаты клинического анализа крови, полученные при госпитализации, достаточно убедительно свидетельствовали о наличии признаков вторичной иммунной недостаточности.

3.2. Результаты традиционного лечения больных пожилого

возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области

Традиционная терапия одонтогенной флегмоны лица и шеи проводилась 25 пациентам группы сравнения. Средний возраст больных данной группы составил $65,57 \pm 0,58$ года, мужчин среди них было 14 (56%), женщин – 11 (44%).

При поступлении в стационар вскрытие флемоны большинству больных проводилось под местным потенцированным обезболиванием. Хирургическое вмешательство заключалось в широком рассечении, ревизии и дренировании гнойного очага с помощью перфорированных полихлорвиниловых трубок. Хирургическое вмешательство, как правило, сопровождалось удалением «причинного» зуба, послужившего источником инфекции.

В послеоперационном периоде ежедневно промывали рану растворами диоксида, натрия гипохлорита 0,06%, протеолитическими ферментами. Больные получали традиционное медикаментозное лечение, включавшее антибактериальную, противовоспалительную, десенсибилизирующую, дезинтоксикационную терапию, коррекцию кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса.

Все пациенты при госпитализации отмечали слабость, снижение аппетита, головные боли различной интенсивности. Дренирование гнойного очага и медикаментозная терапия привели к улучшению общего состояния у 18 больных (72%) на 5-6 сутки после операции, а у 7 пациентов (28%) – на 7-8 сутки. Уменьшение болевого синдрома и нормализация температуры тела больных у данной группы наблюдали в среднем на 4-5 сутки.

Несмотря на слабо выраженную воспалительную реакцию и проводимое лечение, тенденции к ограничению процесса длительное время не наблюдалось у 22 пациентов (88%). При этом у 20 пациентов (80%) уменьшение гноетечения отмечали на 7-10 сутки, появление скудных, вялых грануляций на 9-12 сутки. Средний срок пребывания в стационаре

пациентов группы сравнения составил $15,42 \pm 0,57$ суток. У 5 пациентов (20%) сроки выздоровления заняли более длительное время.

У большинства больных было отмечено гноетечение на фоне уже образовавшейся грануляционной ткани, до 8-12 дня у них сохранялась инфильтрация краев раны. Уменьшение гноетечения наблюдали на 9-10 сутки, вялые мелкозернистые, серые грануляции появлялись на 9-12 сутки, полное очищение раны и краевая ретракция были отмечены на 17-20-е сутки. Средний срок пребывания в стационаре данных больных составил $20,87 \pm 1,7$ суток.

3.2.1. Результаты клинического анализа крови

Важную роль в оценке тяжести воспалительного процесса играют показатели гемограммы, так как они относятся к числу наиболее точных индикаторов состояния организма больного при воспалительных заболеваниях. У всех наблюдаемых нами пациентов гемограмма характеризовалась значительной вариабельностью показателей (см. табл. 3.2.1.).

Среднее количество лейкоцитов у больных группы сравнения при госпитализации составляло $8,58 \pm 0,65 \times 10^9/\text{л}$, что достоверно превышало ($p < 0,05$) величины, определенные нами для контрольной группы. При этом, лейкоцитоз свыше $10 \times 10^9/\text{л}$ был установлен при поступлении у 6 пациентов (24%). Количество лейкоцитов в пределах нормы (до $7,03 \times 10^9/\text{л}$) при поступлении в стационар было выявлено у 9 больных (36%). Следует отметить, что у 2 пациентов (8%) было обнаружено снижение количества лейкоцитов до $4,6 \times 10^9/\text{л}$.

На фоне традиционного лечения содержание лейкоцитов в периферической крови у пациентов группы сравнения имело некоторую тенденцию к снижению на 4-6 сутки, но возвращение к исходному уровню происходило лишь на 9-10 сутки госпитализации ($8,90 \pm 0,50 \times 10^9/\text{л}$), что, на

наш взгляд, может являться одним из признаков атипичного течения и хронизации воспалительного процесса.

Таблица 3.2.1.

Динамика показателей гемограммы у пациентов группы сравнения в процессе традиционного лечения

	Эритроциты, $10^{12}/л$.	Гемоглобин, г/л	Цв. показатель, у.е.	Лейкоциты, $10^9/л$	Эозинофилы, $10^9/л$	Палочкоядерные $10^9/л$	Сегментоядерные нейтрофилы, $10^9/л$	Лимфоциты, $10^9/л$	Моноциты, $10^9/л$	СОЭ, мм/ч
Контрольная группа (n=22)	4,65±0,07	140,04±2,7	0,88±0,007	6,031±0,79	0,074±0,026	0,309±0,102	4,414±0,492	1,720±0,241	0,379±0,10	16,36±2,38
При госпитализации	4,47±0,08	134,24±2,82	0,90±0,009	8,58±0,65*	0,097±0,028	0,682±0,121	5,882±0,476	1,522±0,150	0,526±0,069	34,92±2,09*
На 4-6 сутки	4,43±0,07*	134,8±2,76	0,89±0,004	7,25±0,33	0,034±0,013+	0,576±0,123*	4,830±0,264*	1,252±0,125	0,439±0,036	28,44±2,63*+
На 9-10 сутки	4,5±0,07	133,88±2,83	0,89±0,005	8,90±0,50*	0,105±0,028	0,435±0,084*	6,134±0,410*	1,607±0,139	0,550±0,044	21,36±2,47+

* – статистически достоверные отличия от значений показателя в контрольной группе ($p<0,05$).+ - статистически достоверные отличия от исходного уровня ($p<0,05$).

В процессе традиционного лечения постепенное повышение количества лимфоцитов в периферической крови происходило лишь к 9-10 суткам, их среднее содержание достигало $1,607 \pm 0,139 \times 10^9/\text{л}$, что, тем не менее, оставалось достоверно ниже показателя в контрольной группе ($p < 0,01$).

Значительные изменения при госпитализации имели и показатели СОЭ. У 13 пациентов (52%) данный показатель превышал 30 мм/час, у 6 больных (24%) уровень СОЭ находился в пределах 20-30 мм/час, у остальных 6 пациентов (24%) значение СОЭ не превышало 15-20 мм/час. Таким образом, средняя величина СОЭ у больных группы сравнения при поступлении составила $34,92 \pm 2,09$ мм/час.

Согласно данным литературы, подобные изменения носят неспецифический характер и типичны для подострого и хронического воспалительного процесса.

Традиционная терапия приводила к постепенному снижению СОЭ, однако достоверные отличия от исходного уровня ($p < 0,05$) были отмечены лишь к 9-10 суткам после начала лечения ($21,36 \pm 2,47$ мм/час).

Таким образом у больных группы сравнения при поступлении имелись отклонения в гемограмме, связанные с воспалительной реакцией. Традиционное лечение одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста приводило к постепенной относительной нормализации показателей гемограммы лишь к 9-10 суткам госпитализации.

3.2.2. Результаты исследования состояния местного иммунитета

При изучении местного иммунитета полости рта у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области

были зарегистрированы значительные иммунные сдвиги по сравнению с показателями контрольной группы (см. табл. 3.2.2.).

В частности, в ротовой жидкости происходило значительное повышение концентрации IgM ($0,22 \pm 0,07$ г/л), достоверное повышение показателей IgA ($0,57 \pm 0,10$ г/л), IgG ($0,57 \pm 0,10$ г/л). Традиционная терапия не приводила к снижению уровня иммуноглобулинов во все три срока наблюдения, причём через неделю от начала лечения уровни IgA и IgG были значимо выше, чем на момент поступления пациентов в стационар. Это свидетельствует о том, что комплексное лечение в этой группе больных сопровождается выраженной стимуляцией гуморального звена иммунитета до конца наблюдения.

При исследовании содержания провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости пациентов группы сравнения выяснилось, что уровни ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α были повышены практически во все сроки исследования, только уровень ИЛ-1 снижался через неделю от начала лечения ($4,82 \pm 0,57$ пг/мл).

Учитывая, что синтез в ротовую жидкость исследованных нами цитокинов осуществляют в основном клетки врожденного иммунитета, можно заключить, что через неделю от начала лечения сохраняется высокая напряженность этого звена иммунитета в группе сравнения.

Также наблюдались значительные изменения в соотношениях Э:Н:Л – в 2 раза было снижено количество эпителиальных клеток ($22,49 \pm 0,33$ %), в 3 раза увеличено количество нейтрофилов ($7,66 \pm 0,13$ %), и в 1,5 раза лимфоцитов ($69,85 \pm 0,29$ %). На фоне традиционного лечения отмечалась незначительная стабилизация количества клеточных элементов, достоверно отличимых от исходного уровня ($p < 0,05$) к 9-10 суткам терапии. В соответствии с классификацией иммунного статуса это состояние можно было классифицировать как нейтрофильно-лимфоцитарный тип [Лебедев К.А., 1996].

Таблица 3.2.2.

Динамика показателей местного иммунитета полости рта у больных в процессе традиционного лечения

Показатель	Контрольная группа (n=22)	Пациенты группы сравнения(n=25)		
		При поступлении	На 4-6 сутки	На 9-10 сутки
Э, %	44,90±0,82	22,49 ± 0,33*	22,42 ± 0,30*	30,49 ± 0,31* ⁺
Н, %	1.99±0,12	7,66± 0,13*	7,35 ± 0,12*	4,77 ± 0,12* ⁺
Л, %	52,06±0,91	69,85 ± 0,29*	70,23 ± 0,33*	64,74 ± 0,61* ⁺
Ig A, г/л	0,28 ±0,05	0,57 ± 0,10*	0,87 ± 0,12* ⁺	0,87 ± 0,13* ⁺
Ig G, г/л	0,30 ± 0,07	0,57± 0,08*	0,84 ± 0,17*	0,56 ± 0,09*
Ig M, г/л	0,021 ± 0,005	0,22 ± 0,07*	0,27± 0,08* ⁺	0,26 ± 0,08* ⁺
ИЛ-1, пг/мл	3,76±0,37	5,88±1,03*	5,25±0,92	4,82±0,57
ИЛ-6, пг/мл	0,25±0,17	1,34±0,30*	0,61±0,21 ⁺	0,99±0,22*
ФНО, пг/мл	0,22±0,09	1,27±0,22*	1,17±0,22*	0,87±0,19*

* – статистически достоверные отличия от значений показателя в контрольной группе (p<0,05).

⁺ – статистически достоверные отличия от исходного уровня (p<0,05).

Таким образом, результаты исследования состояния местного иммунитета у пациентов группы сравнения при госпитализации показали повышенное содержание в ротовой жидкости исследуемых иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов, а также нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов. Традиционная терапия не приводила к существенному снижению уровня иммуноглобулинов и всех изученных интерлейкинов во все сроки наблюдения, что свидетельствует о высокой напряжённости этого звена иммунитета. На фоне традиционного лечения отмечалась незначительная стабилизация количества клеточных элементов лишь к 9-10 суткам терапии.

3.2.3. Результаты исследования состояния иммунного статуса

У всех обследованных пациентов при поступлении в стационар были зарегистрированы значительные нарушения показателей иммунного статуса (табл.3.2.3.).

При иммунологическом исследовании сыворотки крови пациентов пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области было установлено снижение исходных концентраций IgA ($0,52 \pm 0,06$ г/л), IgM ($0,59 \pm 0,05$ г/л), IgG ($8,86 \pm 0,50$ г/л).

В процессе лечения концентрация IgA, IgM, IgG в крови пациентов группы сравнения сохранялась сниженной на протяжении всего периода наблюдения, незначительная стабилизация уровня IgG к 9-10 суткам госпитализации.

При исследовании цитокиновой регуляции иммунитета по содержанию в крови провоспалительных цитокинов было установлено, что содержание в сыворотке крови до начала терапии характеризовалось сниженным уровнем ИЛ-1 ($64,69 \pm 1,29$ пг/мл), ФНО α ($6,76 \pm 1,04$ пг/мл), повышенным содержанием ИЛ-6 ($68,21 \pm 14,69$ пг/мл),.

В процессе лечения концентрация ИЛ-1 в крови пациентов группы сравнения сохранялась сниженной весь период наблюдения. Уровень ИЛ-6 оставался повышенным на протяжении всего периода наблюдения. При исследовании концентрации ФНО α в сыворотке крови статистически достоверных изменений его уровня не выявлено.

Изучение Т-клеточного иммунитета у больных пожилого возраста при поступлении в стационар выявило снижение уровня всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов: CD4 (702 ± 57 абс.), CD8 (468 ± 46 абс.), CD3 (1191 ± 90 абс.). Недостаточность Т-лимфоцитарной системы иммунитета клинически проявлялась торпидным течением воспалительного процесса. В процессе комплексного лечения наблюдалась положительная динамика показателей, начиная с третьих суток лечения, и, достоверное приближение величин CD-лимфоцитов к нормальным физиологическим значениям к 9-10-ым суткам госпитализации.

При исследовании состояния механизмов врожденного иммунитета было установлено, что активность фагоцитарного звена иммунитета была подавлена. Отмечено снижение уровней ФП и ФЧ до начала терапии. В процессе лечения показатели фагоцитоза оставались сниженными на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 3.2.3.

Динамика показателей общего иммунитета у больных в процессе традиционного лечения

Показатель	Контрольная группа (n=22)	Пациенты группы сравнения (n=25)		
		При поступлении	На 4-6 сутки	На 9-10 сутки
Ig G, г/л	12,58 ±2,04	8,86±0,50	10,05±0,24	10,42±0,21
Ig M, г/л	1,48±0,10	0,59±0,05*	0,65±0,06*	0,86±0,12*
Ig A, г/л	1,50±0,19	0,52±0,06*	0,70±0,10*	0,48±0,08*
CD4,абс.	952±86	702±57*	884±62×	1060± 87×
CD8,абс.	746±89	468±46*	678±79×	693±74×
CD3,абс.	1642±148	1191±90*	1628±138×	1652± 121×
CD4/CD8	1,54±0,18	1,71±0,13	1,59±0,13	1,73±0,12
CD4/CD3	0,57±0,18	0,58±0,01	0,57±0,02	0,61±0,02
CD8/CD3	0,43±0,02	0,37±0,01*	0,39±0,02	0,37±0,02*
ФП, %	78,59±1,31	65,82±3,21*	67,92±2,36*	69,96±1,49*
ФЧ	2,56±0,18	1,72±0,19*	1,69±0,13*	1,83±0,13*
ИЛ-1,п г/мл	93,0±14,72	64,69±1,29*	68,51±2,92	72,90±2,38×
ИЛ-6, пг/мл	22,0±4,88	68,21±14,69*	42,72±6,93*	40,56±9,66×
ФНО, пг/мл	7,41±2,51	6,76±1,04	6,16±0,74	7,57±1,47

* – статистически достоверные отличия от значений показателя в группе сравнения (p<0,05).

× - статистически достоверные отличия от исходного уровня (p<0,05).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о значительной депрессии иммунного статуса у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области.

Выявленные изменения иммунного статуса полости рта отражают наличие гнойного воспаления и свидетельствуют о выраженной стимуляции инфекцией местного врожденного и гуморального звеньев иммунной системы.

Особенностью иммунного статуса пациентов пожилого возраста при одонтогенных флегмонах челюстно-лицевой области являлось формирование постинфекционной вторичной иммунной недостаточности, при этом прослеживалась корреляционная зависимость изменений параметров всех звеньев иммунного статуса организма.

Полученные данные, по нашему мнению, являются показанием к проведению иммунокорректирующей терапии у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области в комплексе традиционно проводимых лечебных мероприятий.

Для примера приводим выписку из истории болезни:

Больная Б-а, 73 года, история болезни № 7296, поступила в клинику челюстно-лицевой хирургии 19.03.2012г., с диагнозом: Одонтогенная флегмона поднижнечелюстной области справа от 4.7 зуба.

Жалобы: на общее недомогание, слабость, болезненную припухлость в поднижнечелюстной области справа, затрудненное открывание рта, боли при глотании.

Анамнез заболевания: больной себя считает 9 дней, когда появились боли в области 4.7 зуба. Через два дня появилась припухлость поднижнечелюстной области справа, боли при глотании. На следующий день обратилась к стоматологу по месту жительства, пациентка была направлена в клинику ЧЛХ ОКБ № 1 для стационарного лечения.

Объективно: общее состояние относительно удовлетворительное, температура тела 37,6°C, АД 130/90 мм.рт.ст., пульс 78 уд/мин., ритмичный. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2ст.

Местно: отмечается слабоболезненный инфильтрат в поднижнечелюстной области справа, кожа над ним в цвете незначительно гиперемирована, отёчная, напряжена, флюктуации не определяется. Открывание рта ограничено до 2,5 см. В полости рта: 4.7 зуб разрушен более 2/3, перкуссия болезненна слизистая вокруг зуба гиперемирована, отёчная, пальпация болезненная, без признаков флюктуации. Полость рта не санирована – см. ортопантомограмму больной Б-ой от 27.03.2012г. (см. рис.3.2.4.).

Общий анализ крови от 27.03.2012г.: эритроциты $-3,6 \times 10^{12}/л$; гемоглобин - 110 г/л; цветной показатель - 0,9; лейкоциты - $6,3 \times 10^9/л$; эозинофилы – $0 \times 10^9/л$; палочкоядерные – $0,063 \times 10^9/л$; сегментоядерные – $4,09 \times 10^9/л$; лимфоциты – $2,07 \times 10^9/л$; моноциты – $0,56 \times 10^9/л$; СОЭ - 39 мм/час.

Показатели местного и общего иммунитета см. табл.3.2.5 и табл.3.2.6.

Операция: 27.03.2012г. «Вскрытие, санация и дренирование флегмоны поднижнечелюстной области справа, удаление 4.7,48 зубов». Под местным обезболиванием произведено вскрытие флегмоны, удалены 4.7,4.8 зубы. Получен гной, рана дренирована. Назначена антибактериальная, противовоспалительная, дезинтоксикационная терапия, ежедневная обработка раны 3% раствором перекиси водорода, раствором натрия гипохлорита 0,06%.

Несмотря на проводимое традиционное лечение, у больной отмечалось формирование вторичного гнойного затёка, что потребовало ревизии раны (30.03.12 г.), отделяемое гнойного экссудата сохранялось до десяти дней, грануляции формировались к 11-му дню госпитализации.

Выписана на амбулаторное лечение по месту жительства 07.04.12 г.
Общий анализ крови от 04.04.2012г.: эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/л$;
гемоглобин - 116г/л; цветной показатель - 0,89; лейкоциты – $6,7 \times 10^9/л$;
эозинофилы - $0 \times 10^9/л$; палочкоядерные – $0,26 \times 10^9/л$; сегментоядерные –
 $5,2 \times 10^9/л$ 2; лимфоциты – $0,6 \times 10^9/л$ 7; моноциты – $0,60 \times 10^9/л$; СОЭ - 20
мм/час.

Показатели общего анализа мочи во все сроки наблюдения – в пределах физиологических границ.

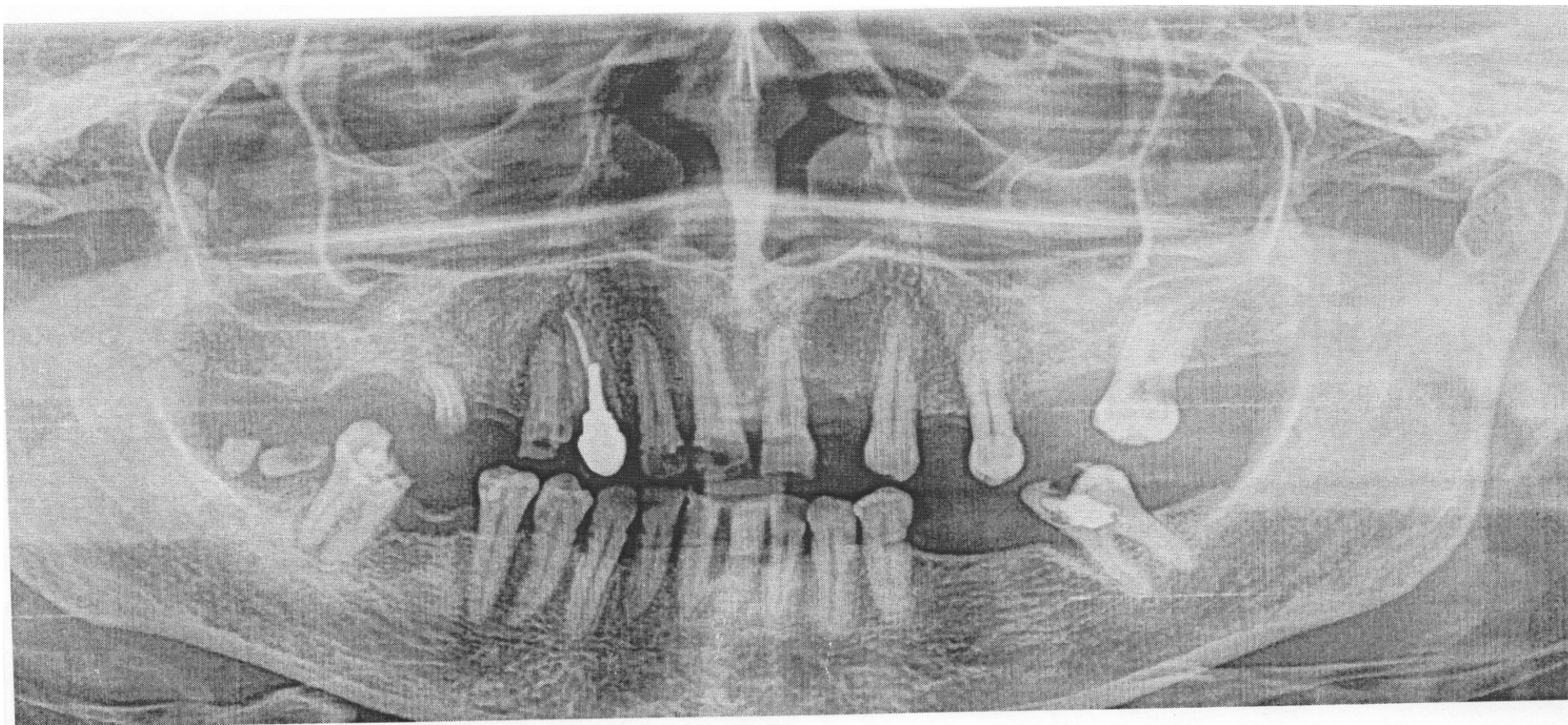


Рис.3.2.4. Ортопантомограмма больной Б-ой (история болезни № 7296) от 27.03.2012 г.
Диагноз: Одонтогенная флегмона подчелюстной области справа от 4.7 зуба.

Таблица 3.2.5.

Некоторые показатели местного иммунитета полости рта больной Б-ой (история болезни № 7296)

Сроки наблюдения	Клеточный иммунитет			Гуморальный иммунитет					
	Э, %	Н, %	Л, %	IgA, г/л	IgG г/л	IgM г/л	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО, пг/мл
При госпитализации (1 сутки)	21,7	6,74	67,72	1,018	0,101	0,064	3,265	0,7	0,09
На 6 сутки лечения	22,31	6,56	68,04	1,148	0,168	0,0096	4,155	0,7	0,294
На 10 сутки лечения	30,63	5,18	64,25	1,213	0,173	0,555	1,847	0,064	0,301

Таблица 3.2.6.

Некоторые показатели общего иммунитета больной Б-ой (история болезни № 7296)

Сроки наблюдения	Гуморальный иммунитет						Клеточный иммунитет					
	IgA,г /л	Ig M, г/л	Ig G, г/л	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО, пг/мл	CD4,абс.	CD8,абс	CD3,абс	CD4/ CD8	ФП	ФЧ
При госпитализации (1 сутки)	0,425	0,347	10,77	73,69	70,87	2,43	501	625	1154	0,8	76	1,02
На 6 сутки лечения	0,829	0,417	11,36	76,44	34,86	8,08	413	487	914	0,8	51	1,08
На 10 сутки лечения	0,139	0,387	9,44	43,60	32,57	5,44	476	753	1243	0,6	65	0,8

Таким образом, традиционное лечение одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста, характеризовалось медленным разрешением местного воспалительного процесса и длительной нормализацией общего состояния пациентов. Такие клинические признаки эндогенной интоксикации и вторичного иммунодефицита, как слабость, вялость, бледность кожных покровов, нарушение сна, снижение аппетита и т.д., сохранялись у пациентов контрольной группы на всем протяжении их пребывания в стационаре. Так же не происходило нормализации показателей местного иммунитета, среди показателей общего иммунитета отмечалась лишь стабилизация уровня субпопуляций Т-лимфоцитов. Из многих причин этого большое значение имело длительное перманентное действие одонтогенных причинных факторов, возрастное снижение компенсаторных возможностей организма, которые вызывали истощение защитных, прежде всего, иммунных механизмов. Не менее важную роль играла и сопутствующая патология, формирующая и усугубляющая вторичную иммунную недостаточность.

3.3. Результаты комплексной терапии одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста с применением полиоксидония

Нами было проведено обследование и лечение 25 больных пожилого возраста основной группы с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области. Среди них было 14 мужчин (56%) и 11 женщин (44%). Средний возраст пациентов основной группы составил $65,40 \pm 2,38$ лет.

Анализ результатов клинического и лабораторного обследования больных позволил определить важное направление в их лечении – коррекцию иммунного статуса с проведением динамического контроля основных иммунологических показателей. С этой целью в комплексное лечение данной группы больных дополнительно был включен иммуномодулятор полиоксидоний: 6 инъекций препарата по 6 мг, в/м, на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й и 9-й день после оперативного вмешательства. Все пациенты полиоксидоний переносили хорошо, каких-либо осложнений при его применении нами выявлено не было.

По сравнению с группой сравнения, динамика клинических проявлений у данных больных была более выражена.

Улучшение общего состояния у 21 больных (84%) было отмечено на четвертые сутки после операции, у 4 пациентов (16%) – на 5-7 сутки, уменьшение болевого синдрома наблюдали в среднем на 3-4 сутки.

У 18 пациентов (72%) прекращение гноетечения было отмечено на 5-7 сутки, появление грануляций – на 5-6 сутки, а полное очищение раны – на 8-10 сутки. У 6 пациентов (24%) сроки заживления послеоперационной раны были более продолжительными: прекращение гноетечения у них было отмечено к 7-8 суткам, появление грануляций – к 7-9 суткам, полное очищение и краевая эпителизация раны – к 10-12 суткам.

Таким образом, основные показатели динамики заживления гнойной раны у больных основной группы составили: уменьшение гноетечения и

очищение раны – $6,50 \pm 0,32$ суток, появление грануляций – $7,41 \pm 0,30$ суток, полное очищение раны – $11,04 \pm 0,37$ суток. Средний срок пребывания данных пациентов в стационаре составил $12,29 \pm 0,38$ суток, что достоверно отличалось от аналогичных показателей в группе сравнения (табл.3.3.1.).

Таблица 3.3.1.

**Динамика клинических показателей у больных пожилого возраста
с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области**

Исследуемые показатели	Группа сравнения (n=25)	Основная группа (n=25)
Улучшение общего состояния (сутки)	$5,53 \pm 0,72$	$4,73 \pm 0,66$
Уменьшение болевого синдрома (сутки)	$6,84 \pm 0,64$	$5,21 \pm 0,58^*$
Сроки гноетечения (сутки)	$9,75 \pm 0,42$	$6,50 \pm 0,32^*$
Начало рассасывания инфильтрата (сутки)	$9,35 \pm 0,43$	$7,20 \pm 0,36^*$
Сроки появления грануляций (сутки)	$11,25 \pm 0,41$	$7,41 \pm 0,30^*$
Сроки появления краевой эпителизации раны (сутки)	$14,8 \pm 0,53$	$11,04 \pm 0,37^*$
Сроки госпитализации (койко-день)	$15,42 \pm 0,57$	$12,29 \pm 0,38^*$

* – статистически достоверные отличия от группы сравнения ($p < 0,05$).

3.3.1. Результаты клинического анализа крови

Включение полиоксидония в комплексную терапию одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста оказало существенное регулирующее влияние на показатели периферической крови.

Применение полиоксидония в комплексном лечении приводило к более быстрому и более существенному снижению большинства изучавшихся показателей по сравнению как с исходным уровнем, так и группой сравнения (табл. 3.3.2.).

При госпитализации количество эритроцитов ($4,32 \pm 0,12 \times 10^{12}/л$ и $4,47 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$ соответственно) и уровень гемоглобина ($139,12 \pm 3,71$ г/л и $134,24 \pm 2,82$ г/л соответственно) в периферической крови у больных основной группы и группы сравнения были сопоставимы по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ($p < 0,05$).

Количество эритроцитов в периферической крови в процессе лечения не имело тенденцию к изменению в обеих клинических группах.

Среднее количество лейкоцитов у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области при поступлении в стационар ($10,03 \pm 0,95 \times 10^9/л$) достоверно превышало величины, определенные нами для контрольной группы ($p < 0,05$).

Применение полиоксидония в комплексной терапии приводило к нормализации количества лейкоцитов. На 9-10 сутки их среднее значение для пациентов основной группы составляло $6,36 \pm 0,29 \times 10^9/л$ ($8,90 \pm 0,50 \times 10^9/л$ в группе сравнения).

Применение полиоксидония в комплексной терапии больных пожилого возраста приводило к снижению абсолютного количества эозинофилов в периферической крови по сравнению с группой сравнения (см. табл.3.3.3.). На 9-10 сутки их среднее значение для пациентов основной группы составляло $0,010 \pm 0,004 \times 10^9/л$, тогда как в группе сравнения их количество равнялось $0,105 \pm 0,028 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$).

Применение полиоксидония в комплексной терапии больных пожилого возраста приводило к достоверному снижению абсолютного количества сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови по сравнению с группой сравнения (см. табл.3.3.3). На 9-10 сутки их среднее значение для пациентов основной группы составляло $4,317 \pm 0,202 \times 10^9/\text{л}$, ($6,134 \pm 0,410 \times 10^9/\text{л}$ в группе сравнения) ($p < 0,05$).

Использование полиоксидония в комплексной терапии больных пожилого возраста приводило к снижению абсолютного количества моноцитов в периферической крови по сравнению с группой сравнения (см. табл.3.3.3). На 7-9 сутки их среднее значение для пациентов основной группы составляло $0,344 \pm 0,028 \times 10^9/\text{л}$ ($0,550 \pm 0,044 \times 10^9/\text{л}$ в группе сравнения) ($p < 0,05$).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области при поступлении в стационар превышала показатель группы здоровых лиц в 2,5 раза.

Включение в комплексную терапию больных основной группы полиоксидония привело к более быстрой нормализации данного показателя и к 7-9 суткам величина СОЭ достигала $17,6 \pm 1,6$ мм/ч ($21,36 \pm 2,47$ мм/ч в группе сравнения) ($p < 0,05$).

Таким образом, применение полиоксидония в комплексном лечении больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области приводило к нормализации большинства показателей гемограммы к 9-10 суткам наблюдения.

Динамика показателей гемограммы у пациентов основной группы в процессе лечения полиоксидонием

	Эритроциты, $10^{12}/л.$	Гемоглобин, г/л	Цв. показатель, у.е.	Лейкоциты, $10^9/л$	Эозинофилы, $10^9/л$	Палочкоядерные нейтрофилы, $10^9/л$	Сегментоядерные нейтрофилы, $10^9/л$	Лимфоциты, $10^9/л$	Моноциты, $10^9/л$	СОЭ, мм/ч
Контрольная группа (n=22)	4,65±0,07	140,04±2,7	0,88±0,007	6,031±0,79	0,074±0,026	0,309±0,102	4,414±0,492	1,720±0,241	0,379±0,10	16,36±2,38
При госпитализации	4,32±0,12*	139,12±3,71	0,88±0,008	10,03±0,95	0,122±0,018	0,835±0,139*	7,046±0,832*	1,334±0,119	0,553±0,076	35,76± 2,36*
На 4-6 сутки	4,4±0,09*	139,12±3,72	0,88±0,005	7,58±0,64×	0,045±0,012	0,536±0,168	5,118±0,513×	1,436±0,114	0,407± 0,039	25,32± 1,77*×
На 9-10 сутки	4,5±0,08±	140,96±3,20	0,89±0,001	6,36±0,29×	0,010±0,004*×	0,427±0,177×	4,317±0,202×	1,569±0,085	0,344± 0,028×	17,6± 1,65×

* – статистически достоверные отличия от значений показателя в контрольной группе ($p<0,05$).

× - статистически достоверные отличия от исходного уровня ($p<0,05$).

**Показатели гемограммы у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области
на 9-10 сутки лечения**

	Эритроциты, $10^{12}/л.$	Гемоглобин, г/л	Цв. показатель, у.е.	Лейкоциты, $10^9/л$	Эозинофилы, $10^9/л$	Палочкоядерные нейтрофилы, $10^9/л$	Сегментоядерные нейтрофилы, $10^9/л$	Лимфоциты, $10^9/л$	Моноциты, $10^9/л$	СОЭ, мм/ч
Контрольная группа (n=22)	4,65± 0,07	140,04± 2,7	0,88± 0,007	6,031± 0,79	0,074± 0,026	0,309± 0,102	4,4±0,49	1,720± 0,241	0,37±0,1	16,3±2,3
Группа сравнения (n=25)	4,5± 0,07	133,88± 2,83	0,89± 0,005	8,90± 0,50	0,105± 0,028	0,435± 0,084	6,1± 0,4	1,607± 0,139	0,55± 0,04	21± 2,4
Основная группа (n=25)	4,5± 0,08	141± 3,2	0,89± 0,001	6,36± 0,29	0,010± 0,004*	0,427± 0,177	4,3± 0,2*	1,569± 0,085	0,34± 0,028*	17,6± 1,6*

* – статистически достоверные отличия от значений показателя в группе сравнения ($p<0,05$).

3.3.2. Результаты исследования состояния местного иммунитета

При изучении местного иммунитета полости рта у больных основной группы выявлено, что исходная концентрация IgA, IgM и IgG в ротовой жидкости была повышена также как у пациентов группы сравнения (табл.3.3.4.). Однако если в группе сравнения эти изменения сохранялись до 10-го дня наблюдения, то у больных основной группы уже к четвёртому дню лечения происходило снижение содержания IgG и к 10-му дню нормализовались уровни IgG и IgM при относительном снижении содержания IgA в ротовой жидкости: IgA - $0,39 \pm 0,08$ г/л ($0,87 \pm 0,13$ в группе сравнения), IgM – $0,10 \pm 0,02$ г/л ($0,26 \pm 0,08$ г/л в группе сравнения), IgG – $0,28 \pm 0,02$ г/л ($0,56 \pm 0,09$ г/л в группе сравнения) ($p < 0,05$). Следует отметить, что уровни иммуноглобулинов всех классов в ротовой жидкости пациентов основной группы к концу наблюдения были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов группы сравнения.

Динамика показателей местного иммунитета полости рта у больных группы сравнения и основной группы

Показатель	Контрольная группа (n=22)	Пациенты группы сравнения (n=25)			Пациенты основной группы (n=25)		
		При поступлении	На 4-6 сутки	На 9-10 сутки	При поступлении	На 4-6 сутки	На 9-10 сутки
Э, %	44,90±0,82	22,49 ± 0,33*	22,42 ± 0,30* ⁺	30,49 ± 0,31* ⁺	22,55 ± 0,25*	24,91 ± 0,33* ^{+×}	39,15 ± 0,45* ^{+×}
Н, %	1.99±0,12	7,66± 0,13*	7,35 ± 0,12*	4,77 ± 0,12* ⁺	7,77 ± 0,13*	6,49 ± 0,12* ^{+×}	3,61 ± 0,13* ^{+×}
Л, %	52,06±0,91	69,85 ± 0,29*	70,23 ± 0,33*	64,74 ± 0,61* ⁺	69,68 ± 0,27*	68,60 ± 0,25* [×]	57,24 ± 0,53* ^{+×}
Ig A, г/л	0,28 ± 0,05	0,57 ± 0,10*	0,87 ± 0,12*	0,87 ± 0,13*	0,50 ± 0,08*	0,48 ± 0,08* [×]	0,39 ± 0,08 [×]
Ig G, г/л	0,30 ± 0,07	0,57± 0,08*	0,84 ± 0,17*	0,56 ± 0,09*	0,57 ± 0,03*	0,40± 0,04* ^{+×}	0,28 ± 0,02* ^{+×}
Ig M, г/л	0,021 ± 0,005	0,22 ± 0,07*	0,27± 0,08*	0,26 ± 0,08*	0,24 ± 0,06*	0,15 ± 0,03*	0,10 ± 0,02* ^{+×}
ИЛ-1, пг/мл	3,76±0,37	5,88±1,03	5,25±0,92	4,82±0,57	5,97±0,74*	4,87±0,44*	3,95±0,21+
ИЛ-6, пг/мл	0,25±0,17	1,34±0,30*	0,61±0,21+	0,99±0,22*	1,40±0,09*	0,62±0,08*+	0,36±0,09+ [×]
ФНО, пг/мл	0,22±0,09	1,27±0,22*	1,17±0,22*	0,87±0,19*	1,43±0,32*	1,35±0,10*	0,90±0,10*

* – статистически достоверные отличия от значений показателя в контрольной группе (p<0,05).

⁺ – статистически достоверные отличия от исходного уровня (p<0,05).

[×] – статистически достоверные отличия от группы сравнения (p<0,05).

Уровень провоспалительных цитокинов ротовой жидкости у пациентов основной группы, также как и группы сравнения, при поступлении был достоверно повышен по сравнению с данными показателями в контрольной группе ($p < 0,05$).

Включение полиоксидония в комплексное лечение уже с четвертого дня привело к снижению уровня ИЛ-1 и ИЛ-6 и через 9 дней к нормализации их содержания: ИЛ-1 - $3,95 \pm 0,21$ пг/мл ($4,82 \pm 0,57$ пг/мл в группе сравнения), ИЛ-6 – $0,36 \pm 0,09$ пг/мл ($0,99 \pm 0,22$ пг/мл в группе сравнения) ($p < 0,05$).

Динамика нормализации количества клеточных элементов ротовой жидкости при лечении пациентов традиционными методами была значительно медленнее чем в основной группе.

У пациентов основной группы тенденция к нормализации этих показателей была отмечена уже с 4-6 суток после начала лечения и к 9-10 суткам их пропорция была достоверно меньше чем у пациентов группы сравнения и соответствовала таковой у контрольной группы – $39,15 \pm 0,45$: $3,61 \pm 0,13$: $57,24 \pm 0,53$ при норме $44,90 \pm 0,82$: $1,99 \pm 0,12$: $52,06 \pm 0,91$, соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, выявленные изменения иммунного статуса полости рта отражают наличие гнойного воспаления и свидетельствуют о выраженной стимуляции инфекцией местного врожденного и гуморального звеньев иммунной системы. Следует отметить, что уровни иммуноглобулинов всех классов в ротовой жидкости пациентов основной группы на 9-10 сутки достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения. Это может быть связано с тем, что на фоне иммуномодуляции, эффективность санации очага намного выше, поэтому уже через неделю отсутствие стимуляции местного иммунитета инфекционными антигенами приводит к нормализации состояния гуморального звена иммунной

системы и снижению секреции антител в полость рта. Учитывая, что синтез в ротовую жидкость исследованных нами цитокинов осуществляют в основном клетки врожденного иммунитета можно заключить, что через неделю от начала лечения сохраняется высокая напряженность этого звена иммунитета в группе сравнения. Включение полиоксидония в комплексное лечение, приводит к более быстрой и выраженной нормализации клеточного состава ротовой жидкости у больных основной группы. Включение полиоксидония в схему комплексного лечения пациентов пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области приводит к более эффективной санации очага гнойного воспаления, что отражается на более быстрой нормализации состояния гуморального звена местного иммунитета.

3.3.3. Результаты исследования состояния иммунного статуса

Иммунологические исследования сыворотки крови пациентов пожилого возраста в основной группе показали, что исходные концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G были снижены (табл.3.3.5.).

Если в процессе лечения у больных группы сравнения уровень IgA оставался на уровне первоначальной концентрации до 9-10 суток наблюдения ($0,48 \pm 0,08$ г/л), тогда как у пациентов основной группы отмечалось достоверное повышение его уровня, начиная с 4-6 суток, и восстановление до физиологических значений к 9-10 суткам – $1,47 \pm 0,02$ г/л при норме $1,50 \pm 0,19$ г/л.

Концентрация IgM у пациентов группы сравнения к 9-10 суткам оставалась без особых изменений ($0,86 \pm 0,12$ г/л), а у пациентов основной группы отмечалось достоверное повышение его концентрации, начиная с 4-6 суток, и, восстановление до физиологических значений к 9-10 суткам – $1,42 \pm 0,04$ г/л при норме $1,48 \pm 0,10$ г/л.

Таблица 3.3.5.

Динамика показателей иммунного статуса больных группы сравнения и основной группы

Показатель	Контрольная группа (n=22)	Пациенты группы сравнения (n=25)			Пациенты основной группы (n=25)		
		При поступлении	На 4-6 сутки	На 9-10 сутки	При поступлении	На 4-6 сутки	На 9-10 сутки
Ig G, г/л	12,58 ±2,04	8,86±0,50	10,05±0,24	10,42±0,21	9,09±0,30	11,14±0,29	12,56±0,41 ^{+×}
Ig M, г/л	1,48±0,10	0,59±0,05*	0,65±0,06*	0,86±0,12*	0,51±0,02*	0,83±0,02*	1,42±0,04 ^{*+×}
Ig A, г/л	1,50±0,19	0,52±0,06*	0,70±0,10*	0,48±0,08*	0,57±0,01*	0,93±0,03×	1,47±0,02 ^{*+×}
CD4,абс.	952±86	702±57*	884±62+	1060± 87+	608±45*	717±50 ^{*×}	932±49 ⁺
CD8,абс.	746±89	468±46*	678±79+	693±74+	388±30*	541±47 ^{*+}	715±43 ^{*+}
CD3,абс.	1642±148	1191±90*	1628±138+	1652± 121+	976±53*	1227±70 ^{*+}	1848±58 ^{*+×}
CD4/CD8	1,54±0,18	1,71±0,13	1,59±0,13	1,73±0,12	1,57±0,10	1,45±0,09	1,40±0,08
CD4/CD3	0,57±0,18	0,58±0,01	0,57±0,02	0,61±0,02	0,60±0,02	0,58±0,02	0,50±0,01 ^{+×}
CD8/CD3	0,43±0,02	0,37±0,01*	0,39±0,02	0,37±0,02*	0,39±0,02	0,42±0,02	0,37±0,01*
ФП, %	78,59±1,31	65,82±3,21*	67,92±2,36*	69,96±1,49*	66,64±0,75*	69,76±0,69*+	77,44±0,50 ^{*+×}
ФЧ	2,56±0,18	1,72±0,19*	1,69±0,13*	1,83±0,13*	1,77±0,03*	1,98±0,02 ^{*+×}	2,41±0,07 ^{*+×}
ИЛ-1,п г/мл	93,0±14,72	64,69±1,29*	68,51±2,92	72,90±2,38+	64,99±7,04	84,28±6,43+×	91,34±4,27+×
ИЛ-6, пг/мл	22,0±4,88	68,21±14,69*	42,72±6,93*	40,56±9,66	69,09±1,01*	43,85±0,51*+	24,74±0,57*+
ФНО, пг/мл	7,41±2,51	6,76±1,04	6,16±0,74	7,57±1,47	6,28±0,64	6,75±0,97	8,79±1,24

– статистически достоверные отличия от значений показателя в контрольной группе (p<0,05).

+ – статистически достоверные отличия от исходного уровня (p<0,05).

× – статистически достоверные отличия от группы сравнения (p<0,05).

Уровень IgG был снижен при госпитализации у пациентов в обеих группах, но при традиционном лечении отмечалось незначительное его повышение только к 9-10 суткам ($10,42 \pm 0,21$ г/л), а у пациентов основной группы стабилизация концентрации IgG началась на 4-6 сутки после начала лечения и восстановление до физиологических значений к 9-10 суткам – $12,56 \pm 0,41$ г/л при норме $12,58 \pm 2,04$ г/л.

Уровень провоспалительных цитокинов крови у пациентов пожилого возраста при поступлении в стационар так же был нарушен: снижение концентрации ИЛ-1 в обеих клинических группах, но при традиционном лечении отмечалось незначительное его повышение только к 9-10 суткам лечения ($72,90 \pm 2,38$ пг/мл), а у больных основной группы повышение концентрации ИЛ-1 началось на 4-6 сутки после начала лечения и восстановление до физиологических значений к 9-10 суткам – $91,34 \pm 4,27$ пг/мл при норме $93,0 \pm 14,72$ пг/мл.

Концентрация ИЛ-6 при поступлении в стационар была повышена в обеих клинических группах; при традиционном лечении его уровень оставался повышенным до 10 суток наблюдения ($40,56 \pm 9,66$ пг/мл), тогда как у больных основной группы снижение концентрации ИЛ-6 началось на 4-6 сутки госпитализации и стабилизация до физиологических значений к 9-10 суткам – $24,74 \pm 0,57$ пг/мл при норме $22,0 \pm 4,88$ пг/мл.

Изучение Т-клеточного иммунитета у больных пожилого возраста при поступлении в стационар выявило снижение уровня всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов (CD4, CD8, CD3) в обеих клинических группах.

В процессе комплексного лечения в группе сравнения и основной группе наблюдалась одинаковая направленность изменения содержания Т-лимфоцитов, связанная с восстановлением уровней субпопуляций лимфоцитов до нормального к концу периода наблюдения. Следует отметить достоверно более высокое содержание CD3-лимфоцитов у

больных основной группы к 9-10-ым суткам лечения по сравнению с группой сравнения (1848 ± 59 абс.ч. в ОГ, 1652 ± 121 абс.ч. в КГ при норме 1652 ± 121 абс.ч.).

Исследование фагоцитарного звена общего иммунитета так же выявило снижение ФП и ФЧ в обеих клинических группах. Традиционное лечение не приводило к стабилизации фагоцитарной активности до конца наблюдения (ФП- $69,96 \pm 1,49\%$; ФЧ- $1,83 \pm 0,13$), а у больных основной группы повышение показателей фагоцитоза началось на 4-6 сутки после начала терапии, и, восстановление до физиологических значений к 9-10 суткам: ФП – $77,44 \pm 0,50\%$, при норме $78,59 \pm 1,31\%$; ФЧ – 2,41, при норме 2,56.

Таким образом, проведённое исследование позволяет заключить, что у больных пожилого возраста одонтогенная флегмона челюстно-лицевой области сочетается с вторичным иммунодефицитом, затрагивающим все звенья иммунной системы. Оценка состояния местного иммунитета полости рта при поступлении позволила установить, что у пациентов группы сравнения и основной группы было повышено содержание в ротовой жидкости иммуноглобулинов всех классов и всех изученных интерлейкинов. При этом, клеточный состав ротовой жидкости в обеих группах характеризовался повышением процента нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов.

В сыворотке крови наблюдалось снижение уровней поликлональных иммуноглобулинов, уменьшение количества циркулирующих CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, подавление активности фагоцитоза нейтрофильными лейкоцитами на фоне гиперцитокинэмии ИЛ-6.

Применение стандартной терапии пациентов пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области приводило к неполной нормализации состояния адаптивного звена иммунной системы. Динамическое исследование местного и общего иммунного статуса у пациентов пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой

области показало, что включение в схему комплексного лечения полиоксидония позволяет нормализовать как механизмы адаптивного иммунитета, фагоцитарного звена иммунной системы, так и цитокиновой регуляции к 9-10-ым суткам госпитализации, улучшить общее состояние пациентов, сократить сроки заживления послеоперационной раны и сроки госпитализации.

Для примера приводим выписку из истории болезни:

Больной Б-ов, 60 лет, история болезни 21342, находился на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии ОКБ № 1 г. Волгограда с 03.09.2013г. по 12.09.2013г. с диагнозом: Одонтогенная флегмона поднижнечелюстной области слева от 3.7 зуба.

Жалобы: на болезненную припухлость в поднижнечелюстной области слева ограничение открывания рта,.

Анамнез заболевания: 4 дня назад отмечает появление ноющих болей в области 3.7 зуба на нижней челюсти, припухлость в поднижнечелюстной области слева, которая медленно увеличивалась в размерах. 03.09.2013г. обратился к стоматологу по месту жительства, направлен в отделение ЧЛХ ОКБ № 1 на стационарное лечение.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, температура 37,0°C. АД 130/80 мм. рт .ст., пульс 78 уд/мин., ритмичный. Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь 2 ст...

Местно: отмечается слабоболезненный инфильтрат в поднижнечелюстной области слева, кожа над ним незначительно гиперемирована, отёчная, напряжена, в складку не собирается. При пальпации флюктуация не выявлена. Открывание рта ограничено до 2,5 см. Зуб 3.7 полностью разрушен, перкуссия резко болезненна, слизистая вокруг гиперемирована, отёчная. Полость рта не санирована – см. ортопантомограмму (рис.3.3.6.).

Общий анализ крови от 03.09.2013г.: эритроциты – $5,0 \times 10^{12}/л$; гемоглобин - 158 г/л; цв. показатель - 0,9; лейкоциты – $7,3 \times 10^9/л$;

эозинофилы $-0,146 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерные $- 0,511 \times 10^9/\text{л}$; сегментоядерные $- 3,358 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты $- 1,022 \times 10^9/\text{л}$; моноциты $- 0,730 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ - 11 мм/час.

Показатели местного и общего иммунитета – см. табл.3.3.7. и табл.3.3.8.

Операция: «Вскрытие, санация и дренирование флегмоны поднижнечелюстного пространства слева, удаление 3.7 зуба». В день поступления под местным обезболиванием произведено вскрытие, санация флегмоны, удален 3.7 зуб. Получен гнойный экссудат серового цвета, рана дренирована. Назначена антибактериальная, противовоспалительная, дезинтоксикационная, общеукрепляющая терапия с включением в схему лечения полиоксидония (по схеме: по 6 мг, в/м - в 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й день). Отмечается положительная динамика клинических показателей: начало рассасывания инфильтрата на 7-е сутки, прекращение отделения гнойного экссудата из раны на 6-е сутки, появление грануляций на 7-е сутки.

Выписан на амбулаторное лечение 12.09.2013г. Общий анализ крови от 11.09.2013г.: эритроциты $- 5,2 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин - 157 г/л; цветной показатель - 0,9; лейкоциты $- 4,8 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы - 0; палочкоядерные $- 0,192 \times 10^9/\text{л}$; сегментоядерные $- 3,072 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты $- 1,680 \times 10^9/\text{л}$; моноциты $- 0,480 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ - 11 мм/час.

Показатели общего анализа мочи во все сроки наблюдения – в пределах возрастных, физиологически допустимых границ.

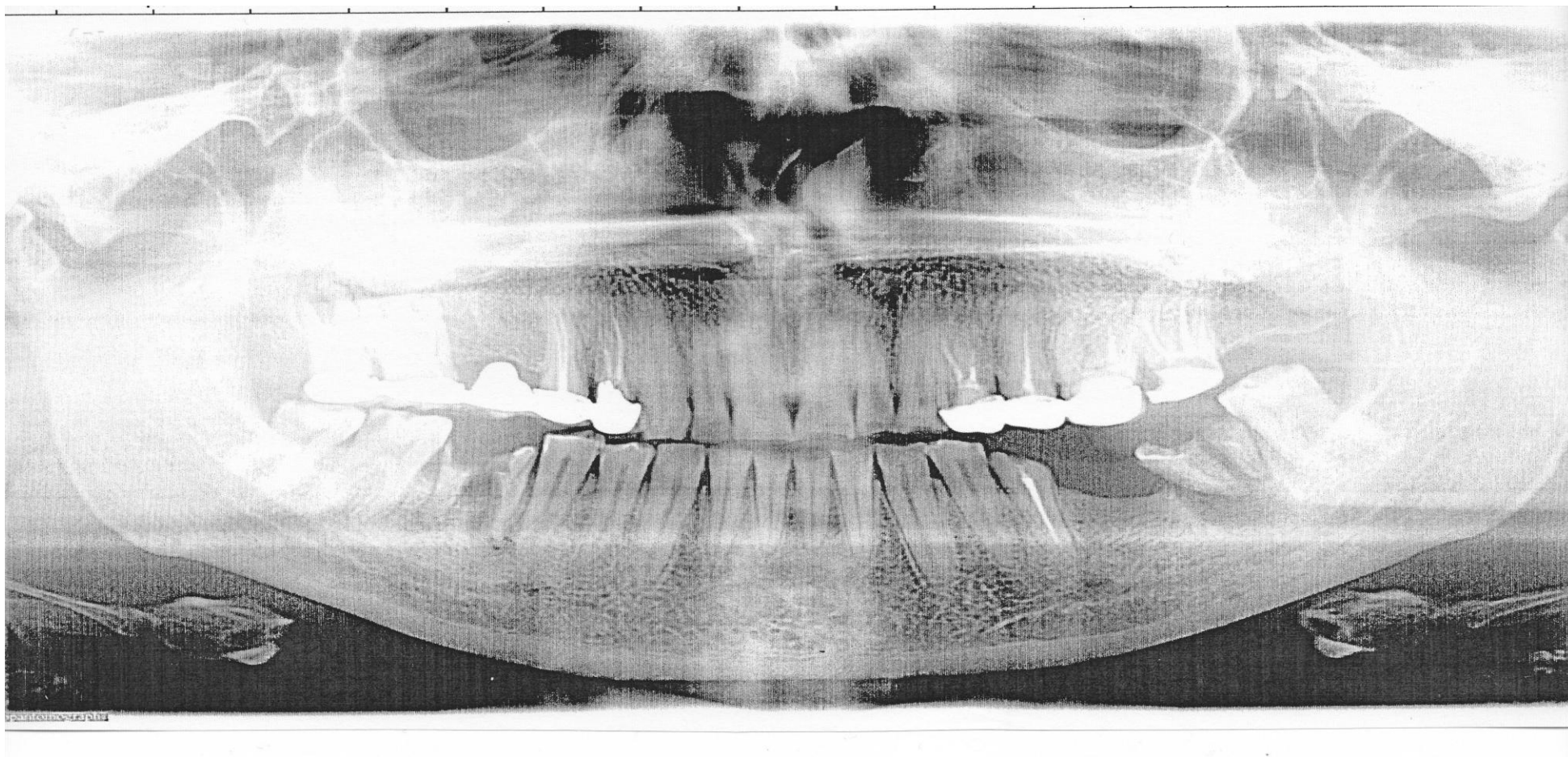


Рис.3.3.6. Ортопантомограмма больного Б-ова (история болезни 21342) от 03.09.2013 г.
Диагноз: Одонтогенная флегмона подчелюстной области слева от 3.7 зуба.

Таблица 3.3.7.

Некоторые показатели местного иммунитета полости рта больного Б-ова (история болезни № 21342)

Сроки наблюдения	Клеточный иммунитет			Гуморальный иммунитет					
	Э, %	Н, %	Л, %	IgA, г/л	IgG, г/л	IgM, г/л	ИЛ-1 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ФНО пг/мл
При госпитализации (1 сутки)	23,18	5,87	69,87	0,632	0,747	0,132	5,81	1,28	1,63
На 6 сутки лечения	26,54	5,04	67,12	0,351	0,573	0,215	4,38	0,45	1,50
На 10 сутки лечения	41,13	4,17	58,17	0,201	0,457	0,087	3,43	0,26	0,74

Таблица 3.3.8.

Некоторые показатели общего иммунитета больного Б-ова (история болезни № 21342)

Сроки наблюдения	Гуморальный иммунитет						Клеточный иммунитет					
	IgA,г /л	IgM, г/л	Ig G, г/л	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО, пг/мл	CD4, абс.ч.	CD8, абс.ч.	CD3, абс.ч.	CD4/ CD8	ФП, %	ФЧ
При госпитализации (1 сутки)	0,531	0,67	8,50	70,42	60,96	6,04	648	439	923	1,47	66	1,86
На 6 сутки лечения	0,785	0,86	11,88	73,58	46,44	8,22	662	584	1214	1,13	68	1,91
На 10 сутки лечения	1,143	1,24	13,77	77,86	22,70	8,75	736	604	1776	1,21	78	2,01

Таким образом, у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области в большинстве случаев бывает недостаточным применения одной антибактериальной терапии и хирургической санации гнойного очага. Проведённые нами исследования показывают, что в патогенезе данной патологии у пациентов пожилого возраста ведущую роль играет вторичная иммунная недостаточность в связи с возрастными инволютивными изменениями иммунной системы, влиянием сопутствующей патологии, полиорганной возрастной недостаточностью. При этих заболеваниях у больных пожилого возраста необходимо дополнительно включать в схему лечебных мероприятий методы иммунокоррекции. Применение иммуномодулятора полиоксидония в комплексной терапии одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области у пациентов пожилого возраста позволяет стабилизировать иммунный статус организма, что способствует более быстрому купированию воспалительного процесса, снижению количества осложнений, сокращению срока пребывания больных в стационаре. Это является основанием для применения полиоксидония в лечении больных пожилого возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одонтогенные флегмоны челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста встречаются у каждого десятого больного, причём в последние десятилетия их число продолжает нарастать. У пожилых пациентов эти заболевания имеют свои особенности, часто проявляющиеся атипичным торпидным течением, со стёртой клинической симптоматикой, длительным течением и резистентностью к традиционной терапии (Никитин А.А., 2007; Фомичёв Е.В. и соавт., 2007; Roccia et al., 2007). Подобное течение заболеваний обоснованно считается проявлением вторичного иммунодефицита.

В настоящее время данные об иммунном статусе больных пожилого возраста при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области достаточно разрозненны и противоречивы. У значительной части больных с острым гнойно-воспалительным заболеванием лица и шеи имеется гуморальное, клеточное или сочетанное иммунодефицитное состояние (Дурново Е.А., 2010; Порфириадис М.Н. и соавт., 2010; Cordon N.C., 2003; Agarwall A.K., 2007).

Традиционная терапия, в которой главная роль в медикаментозном сопровождении отводится антибиотикам, у данной категории пациентов не позволяет кардинальным образом изменить сложившуюся ситуацию. В настоящее время большинство авторов признаёт необходимость коррекции вторичного иммунодефицита при вялотекущих воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области (Литовская А.В. и соавт., 2006; Ахмед Салех, 2007; Виткина Т.И., Кытикова О.Ю., 2008). Поэтому в план комплексного лечения больных пожилого возраста с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области при явлениях вторичной иммунной недостаточности следует назначать иммуномодулирующие препараты. Однако, многие авторы указывают на необходимость определённой осторожности при такой терапии и отмечают, что избыточное применение

при отсутствии клинико-иммунологического мониторинга может приводить к ухудшению состояния пациентов и депрессии иммунной системы (Сашкина Т.И. и соавт., 2007; Ярилин А.А., 2010; Хаитов Р.М., 2011).

В связи с этим назрела необходимость совершенствования клинической и лабораторной диагностики одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у лиц пожилого возраста и повышения эффективности их лечения путём включения в комплексную терапию иммуномодулятора полиоксидония, что явилось целью настоящего исследования.

В основу работы положены результаты обследования и лечения 50 больных с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области в возрасте 60 - 75 лет ($64,6 \pm 1,1$ лет). Мужчин среди пациентов было 28 (56%), женщин – 22 (44%).

Для определения региональной нормы нами также было обследовано 22 человека в этом возрасте в состоянии клинической ремиссии имеющих хронических заболеваний не менее 3-х месяцев. Необходимость проведения им клинического и иммунологического исследования сыворотки крови и ротовой жидкости продиктована неблагоприятной местной экологической обстановкой, вследствие чего мы посчитали некорректным использовать для сравнения общепринятые среднестатистические данные лабораторных исследований, приводимые в отечественной и зарубежной литературе.

Все больные были разделены на две группы: 25 больных – группа сравнения, в которой пациентам проводился общепринятый комплекс традиционных лечебных мероприятий; 25 пациентов – основная группа, в которой в комплекс лечебных мероприятий дополнительно включали полиоксидоний - 6 инъекций препарата по 6 мг, в/м, на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й и 9-й день после оперативного вмешательства. Все пациенты полиоксидоний переносили хорошо, каких-либо осложнений за период наблюдения нами выявлено не было.

Аналитическая оценка данных проведенного исследования выявила ряд преморбидных факторов, которые оказывали влияние на характер клинического течения воспалительного процесса у данной категории пациентов.

Необходимо отметить, что у всех 50 больных в полости рта имелось от 2 до 5 и более зубов с деструктивными формами периодонтита, различной степени воспаления пародонта. Надо полагать, что перманентное действие токсинов и продуктов микробного метаболизма обуславливали как сенсibilизацию организма, так и истощение местных и общих защитных механизмов.

Следует отметить, что у всех обследованных больных были выявлены сопутствующие заболевания, причём у 32 пациентов (64%) было выявлено 2-3 и более сопутствующих заболеваний, среди которых доминировала патология опорно-двигательного аппарата, пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем.

Фоновая патология явилась тем дестабилизирующим гомеостаз фактором, который отрицательно воздействовал на состояние адаптивно-компенсаторных функций организма пожилого человека.

Немаловажное значение на развитие характера клинического течения гнойных заболеваний челюстно-лицевой области у лиц пожилого возраста имели и социальные факторы. Более половины больных (38 пациентов – 76%) находились за чертой бедности, имели дефицит веса, обусловленный неполноценным и нерегулярным питанием.

Важную роль в развитии одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста играло несвоевременное и неадекватное проведённое лечение. В значительном числе случаев это объяснялось большим количеством диагностических ошибок при первичном обращении.

До госпитализации 27 пациентов (54%) за медицинской помощью не обращались и лечились самостоятельно, в том числе бесконтрольно применяли различные антибактериальные препараты. На амбулаторном лечении по месту жительства до госпитализации находились 23 больных (46%).

В целом, длительность заболевания на момент госпитализации у 28 больных (56%) составила более 5 суток. Средний срок с момента появления первых жалоб до поступления в стационар составил $7,3 \pm 0,54$ суток.

При этом, с неправильным диагнозом поступили в клинику 6 (24%) больных: ошибочно диагностирован воспалительный инфильтрат.

Общее состояние 19 пациентов (38%) при поступлении было расценено как удовлетворительное, 30 пациентов (60%) – средней степени тяжести, у 1 пациентки (2%) как тяжёлое.

Температурная реакция при поступлении в клинику была определена в пределах нормальных цифр у 4 больных (8%), у 30 больных (60%) наблюдалась субфебрильная температура тела, выраженная температурная реакция (свыше $37,6^{\circ}\text{C}$) была отмечена у 16 пациентов (32%).

Местные клинические симптомы заболевания характеризовались длительным медленным развитием гнойного воспаления, и у большинства больных пожилого возраста формирование гнояника происходило при удовлетворительном общем состоянии, отсутствием корреляции между общими и местными проявлениями. Несмотря на полноценное хирургическое лечение и традиционную медикаментозную терапию, послеоперационный период характеризовался медленным регрессом воспалительного процесса и отличался торпидным течением, длительным гное течением на фоне уже образовавшихся грануляций, медленной эпителизацией раны.

В целом, это свидетельствовало о депрессии гомеостатических механизмов регуляции адекватной воспалительно-репаративной реакции, которая теряла свой защитно-приспособительный характер.

При этом формировалась патологическая самоподдерживающаяся система, выходящая в известной мере из-под регулирующего влияния организма. Это отражалось в таких изменениях гемограммы, как лейкопения, высокие показатели СОЭ, которые сочетались с нарушением основных показателей местного и общего иммунитета.

В процессе традиционной терапии улучшение общего состояния у 18 больных (72%) было отмечено на 5-6 сутки после операции, а у 7 пациентов (28%) – на 7-8 сутки. Уменьшение болевого синдрома у данной группы больных наблюдали в среднем на 4-5 сутки.

Несмотря на слабо выраженную воспалительную реакцию и проводимое лечение, тенденции к ограничению процесса длительное время не наблюдалось у 22 пациентов (88%) этой группы. При этом у 20 пациентов (80%) уменьшение гноетечения отмечали на 7-10 сутки, появление скудных, вялых грануляций на 9-12 сутки. Средний срок пребывания в стационаре данных пациентов группы сравнения составил $15,42 \pm 0,57$ суток. У 5 (20%) пациентов сроки выздоровления заняли более длительное время.

Динамика клинических проявлений у больных основной группы была более выражена. Улучшение общего состояния у 21 больных (84%) было отмечено на четвертые сутки после операции, у 4 пациентов (16%) – на 5-7 сутки, уменьшение болевого синдрома наблюдали в среднем на 3-4 сутки. У 18 пациентов (72%) прекращение гноетечения было отмечено на 5-7 сутки, появление грануляций – на 5-6 сутки, а полное очищение раны – на 8-10 сутки. У 6 пациентов (24%) сроки заживления послеоперационной раны были более продолжительными: прекращение гноетечения у них было отмечено к 7-8 суткам, появление грануляций – к 7-9 суткам, полное очищение и краевая эпителизация раны – к 10-12 суткам. Средний срок

пребывания в стационаре больных основной группы составил $12,29 \pm 0,38$ суток (достоверные отличия от группы сравнения, $p < 0,05$).

При госпитализации количество эритроцитов в периферической крови у больных основной группы и группы сравнения ($4,32 \pm 0,12 \times 10^{12}/л$ и $4,47 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$) и уровень гемоглобина ($139,12 \pm 3,71$ г/л и $134,24 \pm 2,82$ г/л, соответственно) были сопоставимы по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ($p < 0,05$).

Количество эритроцитов в периферической крови в процессе лечения не имело тенденции к изменению в обеих клинических группах.

Уровень концентрации гемоглобина у больных основной группы незначительно повышался, а в группе сравнения был достоверно снижен по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,05$).

Среднее количество лейкоцитов у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области при поступлении в стационар ($10,03 \pm 0,95 \times 10^9/л$) достоверно превышало величины, определенные нами для группы контроля ($p < 0,05$).

Применение полиоксидония в комплексной терапии приводило к нормализации количества лейкоцитов. На 9-10 сутки их среднее значение у пациентов основной группы ($6,36 \pm 0,29 \times 10^9/л$) достоверно отличалось от их количества в группе сравнения ($8,90 \pm 0,50 \times 10^9/л$) ($p < 0,05$).

Включение полиоксидония в комплексную терапию приводило к снижению абсолютного количества эозинофилов в периферической крови по сравнению с группой сравнения. На 9-10 сутки их среднее значение для пациентов основной группы составляло $0,010 \pm 0,004 \times 10^9/л$, тогда как в группе сравнения их количество равнялось $0,105 \pm 0,028 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$).

Комплексная терапия с использованием полиоксидония приводила к снижению абсолютного количества сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови по сравнению с группой сравнения. На 9-10 сутки их среднее значение для пациентов основной группы составляло $4,317 \pm 0,202 \times 10^9/л$, ($6,134 \pm 0,410 \times 10^9/л$ в группе сравнения) ($p < 0,05$).

У больных основной группы наблюдалось снижение абсолютного количества моноцитов в периферической крови по сравнению с группой сравнения. На 9-10 сутки их среднее значение для пациентов основной группы составляло $0,344 \pm 0,028 \times 10^9/\text{л}$ ($0,550 \pm 0,044 \times 10^9/\text{л}$ в группе сравнения) ($p < 0,05$).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области при поступлении в стационар превышала показатель контрольной группы в 2,5 раза.

Включение в комплексную терапию больных основной группы полиоксидония привело к более быстрой нормализации данного показателя и к 9-10 суткам величина СОЭ достигала $17,6 \pm 1,6$ мм/ч ($21,36 \pm 2,47$ мм/ч в группе сравнения) ($p < 0,05$).

Таким образом, применение полиоксидония в комплексном лечении больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области приводило к нормализации показателей гемограммы к 9-10 суткам наблюдения.

Исходная концентрация IgA, IgM и IgG в ротовой жидкости была достоверно повышена у всех больных. Традиционная терапия не приводила к снижению уровня иммуноглобулинов. У пациентов группы сравнения эти изменения сохранялись до 10 суток, тогда как у больных основной группы они достигали границ нормы к 6 суткам после назначения полиоксидония и к 9-10 суткам их уровень уже находился в физиологических пределах: IgA - $0,39 \pm 0,08$ г/л ($0,87 \pm 0,13$ в группе сравнения) (рис.4.1.), IgM – $0,10 \pm 0,02$ г/л ($0,26 \pm 0,08$ г/л в группе сравнения) (рис.4.2.), IgG – $0,28 \pm 0,02$ г/л ($0,56 \pm 0,09$ г/л в группе сравнения) (рис.4.3.) ($p < 0,05$).

Рис.4.1. Динамика уровня IgA (г/л) ротовой жидкости

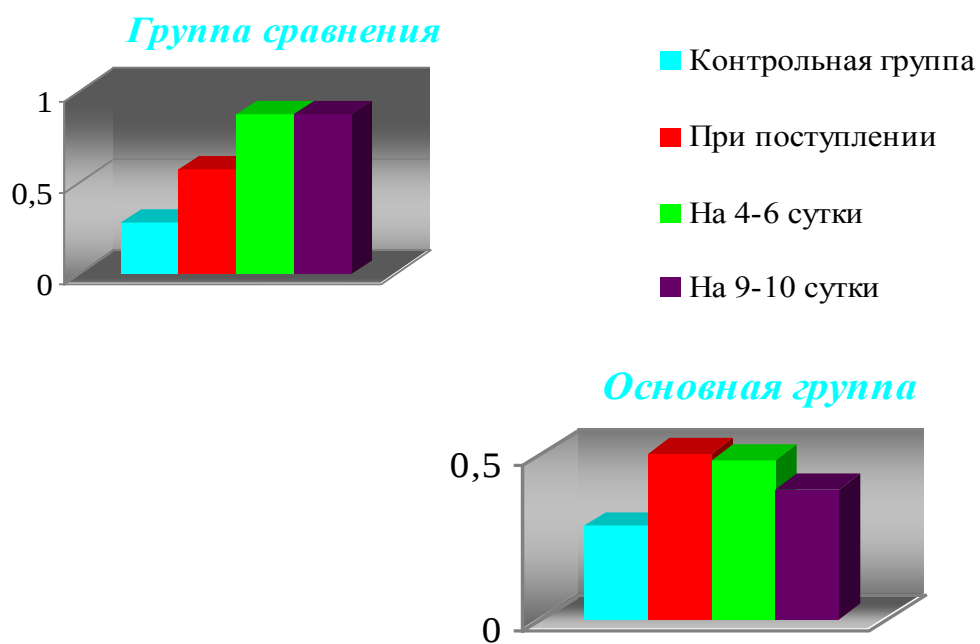


Рис.4.2. Динамика уровня IgM (г/л) ротовой жидкости

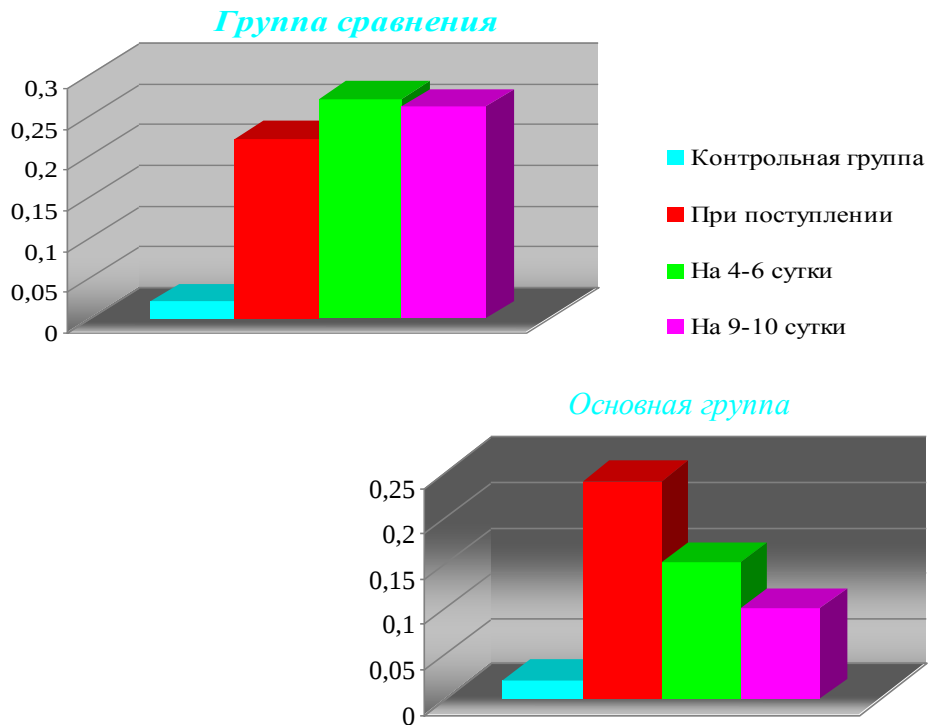
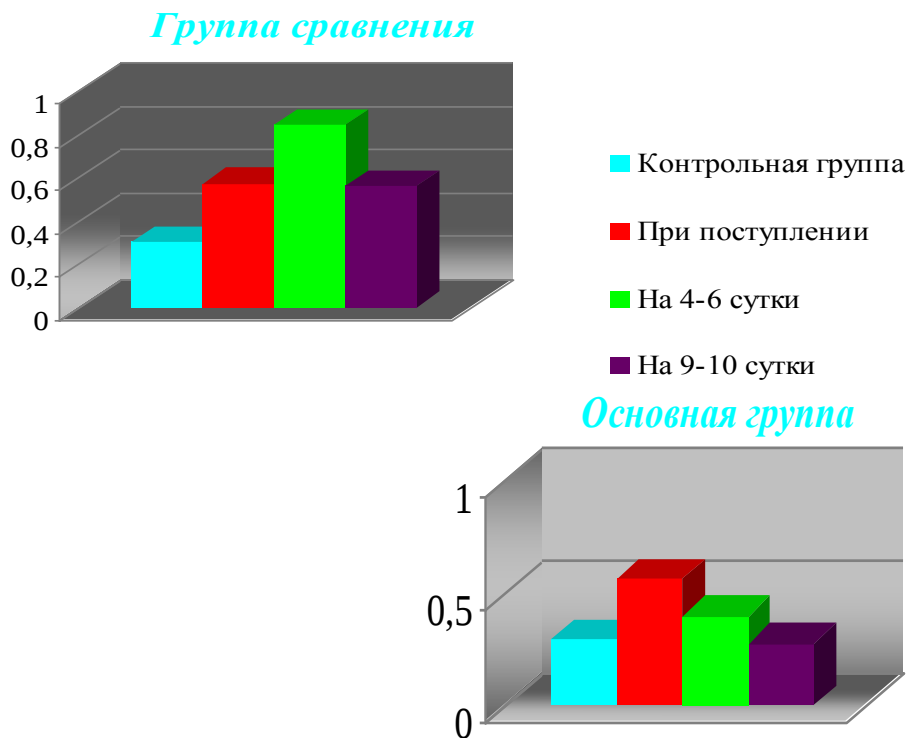


Рис. 4.3. Динамика уровня IgG (г/л) ротовой жидкости



Исследование исходного уровня провоспалительных цитокинов показало их увеличение – ИЛ-6 и ФНО α в 5,5 раз, ИЛ-1 в 1,5 раза. Традиционная терапия приводила к незначительному снижению данных показателей, достоверно отличимых от значений исходного уровня ($p < 0,05$), лишь к 9-10 суткам от начала лечения. Применение полиоксидония в комплексной терапии больных пожилого возраста приводило к достоверному снижению концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6 уже с 4-6 суток пребывания в стационаре по сравнению с группой сравнения: ИЛ-1 – $3,95 \pm 0,21$ пг/мл ($4,82 \pm 0,57$ пг/мл в группе сравнения) (рис.4.4.), ИЛ-6 – $0,36 \pm 0,09$ пг/мл ($0,99 \pm 0,22$ пг/мл в группе сравнения) (рис.4.5.) ($p < 0,05$).

Рис.4.4. Динамика концентрации ИЛ-1 β (пг/мл) в ротовой жидкости

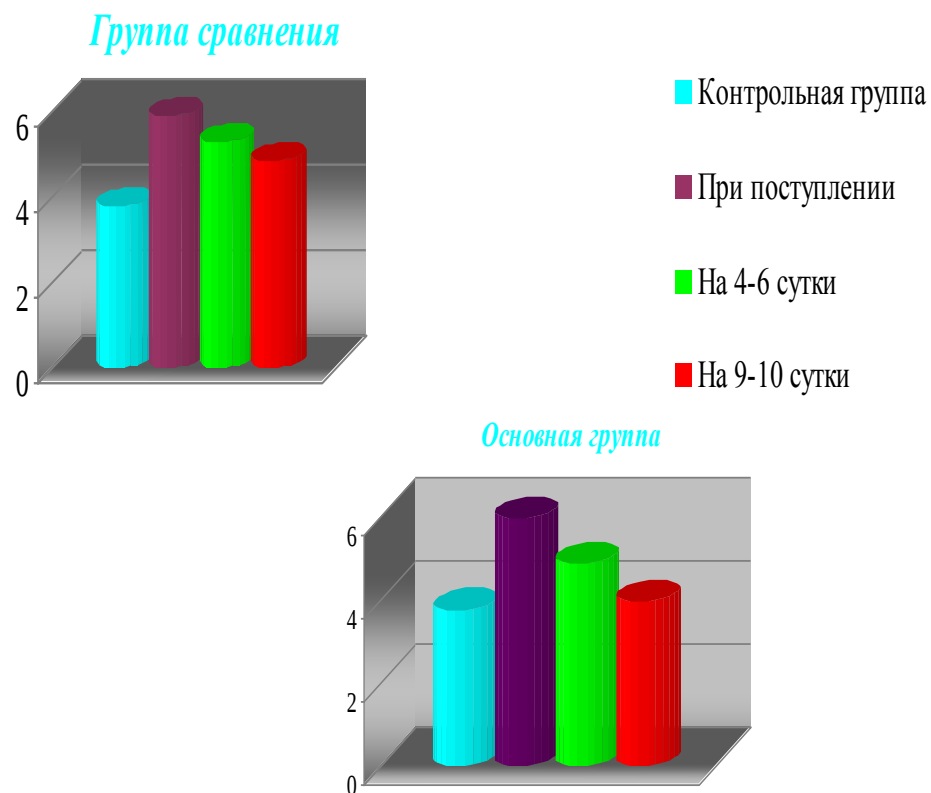
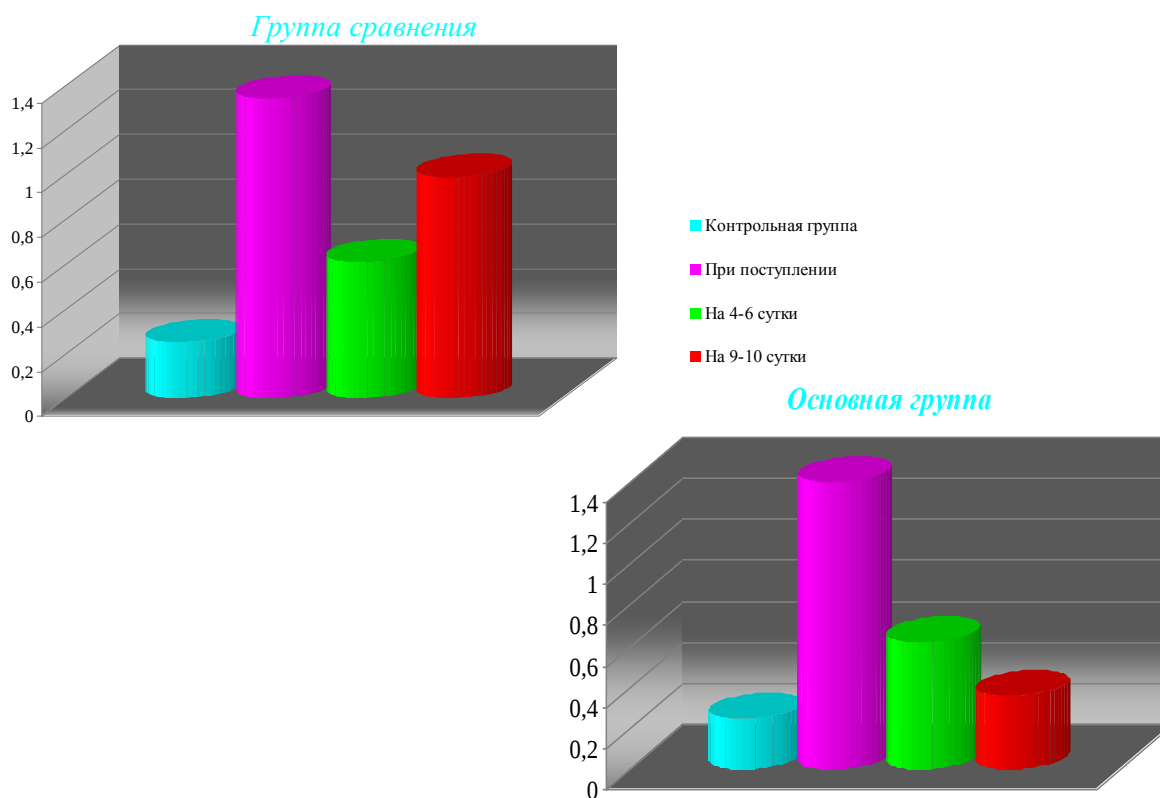
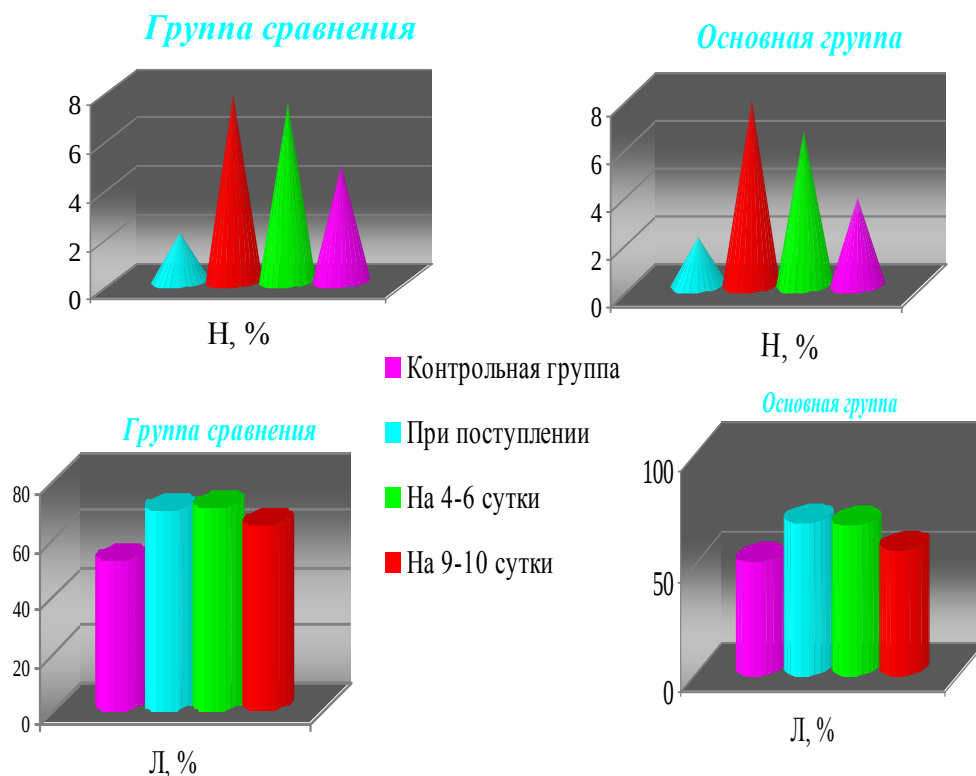


Рис.4.5. Динамика концентрации ИЛ-6 (пг/мл) в ротовой жидкости



При лечении пациентов традиционными методами нормализация количества клеточных элементов ротовой жидкости (Э:Н:Л) была замедленной, и к 10 дню они не достигали значений нормы ($30,49 \pm 0,31$: $22,42 \pm 0,30$: $64,74 \pm 0,61$) (рис.4.6.). У пациентов основной группы тенденция к нормализации этих показателей была отмечена уже с 4-6 суток после начала лечения и к 9-10 суткам их величина достоверно приближалась к нормальным физиологическим значениям – $39,15 \pm 0,45$: $3,61 \pm 0,13$: $57,24 \pm 0,53$ при норме $44,90 \pm 0,82$: $1,99 \pm 0,12$: $52,06 \pm 0,91$, соответственно.

Рис.4.6. *Динамика соотношения клеточных элементов ротовой жидкости*



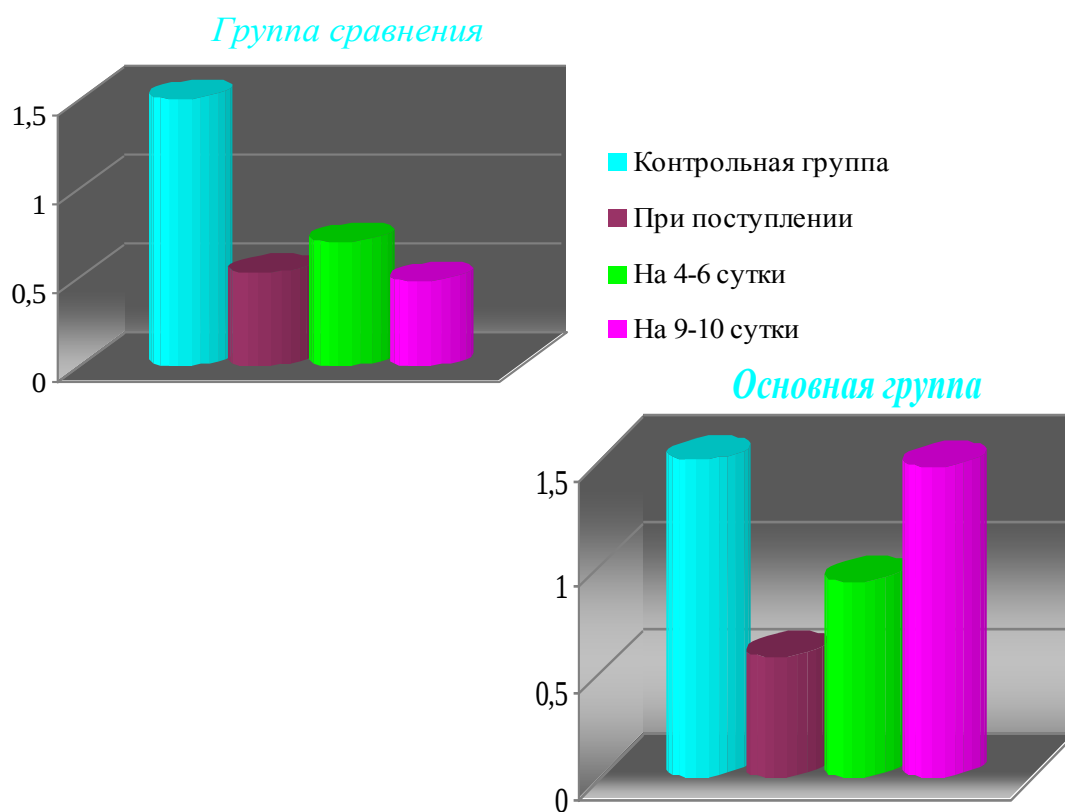
Таким образом, выявленные изменения иммунного статуса полости рта отражают наличие гнойного воспаления и свидетельствуют о выраженной стимуляции инфекцией местного врожденного и гуморального звеньев

иммунной системы. Следует отметить, что уровни иммуноглобулинов всех классов в ротовой жидкости пациентов основной группы на 9-10 сутки были достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения. Это может быть связано с тем, что на фоне иммуномодуляции, эффективность санации очага намного выше, поэтому уже через 9-10 дней отсутствие стимуляции местного иммунитета инфекционными антигенами приводит к нормализации состояния гуморального звена иммунной системы и снижению секреции антител в ротовую полость. Учитывая, что синтез в ротовую жидкость исследованных нами цитокинов осуществляют в основном клетки врожденного иммунитета можно заключить, что через 9-10 дней от начала лечения сохраняется высокая напряженность этого звена иммунитета в группе сравнения. Включение полиоксидония в комплексное лечение приводит к более быстрой и выраженной нормализации клеточного состава ротовой жидкости у больных основной группы.

Иммунологические исследования сыворотки крови пациентов группы сравнения и основной группы показали, что исходные концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G были снижены.

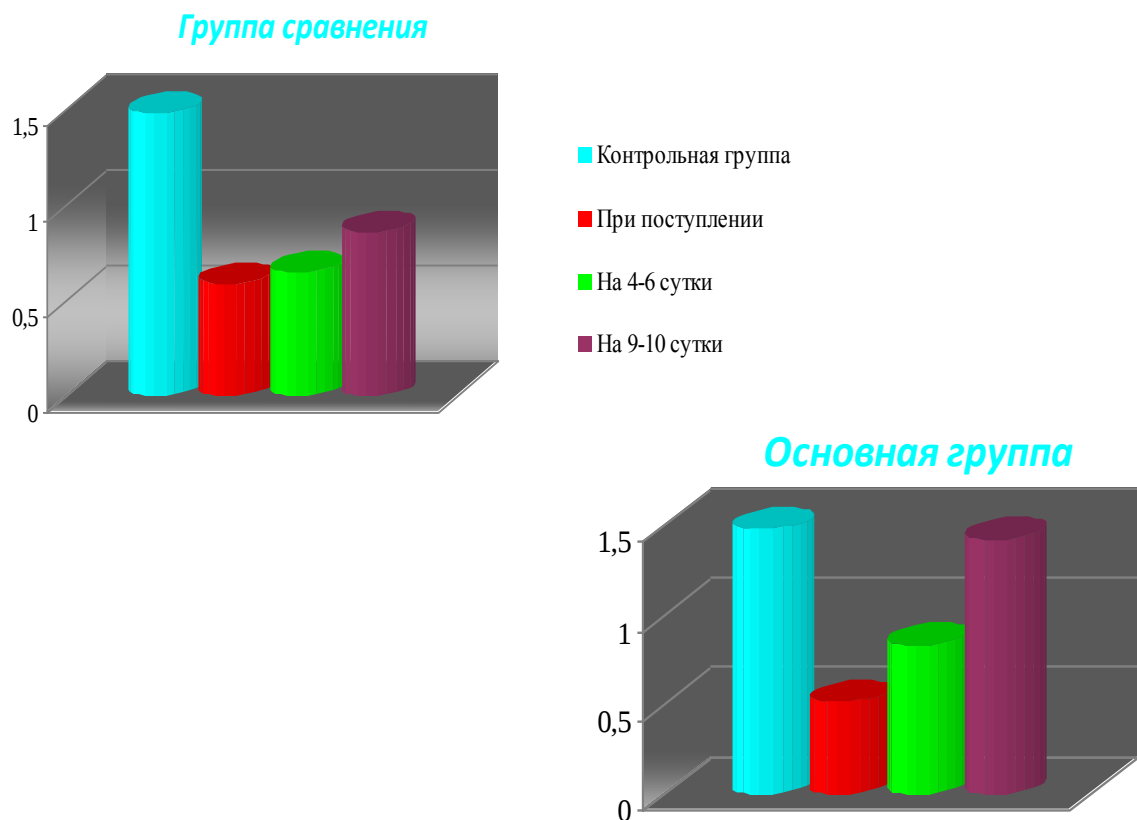
В процессе лечения у больных группы сравнения IgA оставался на уровне первоначальной концентрации до 9-10 суток ($0,48 \pm 0,08$ г/л), тогда как в основной группе, начиная с 4-6 суток регистрировалось повышение его уровня до физиологических значений – $1,47 \pm 0,02$ г/л (рис.4.7.) ($p < 0,05$).

Рис.4.7. Динамика уровня IgA (г/л) в сыворотке крови



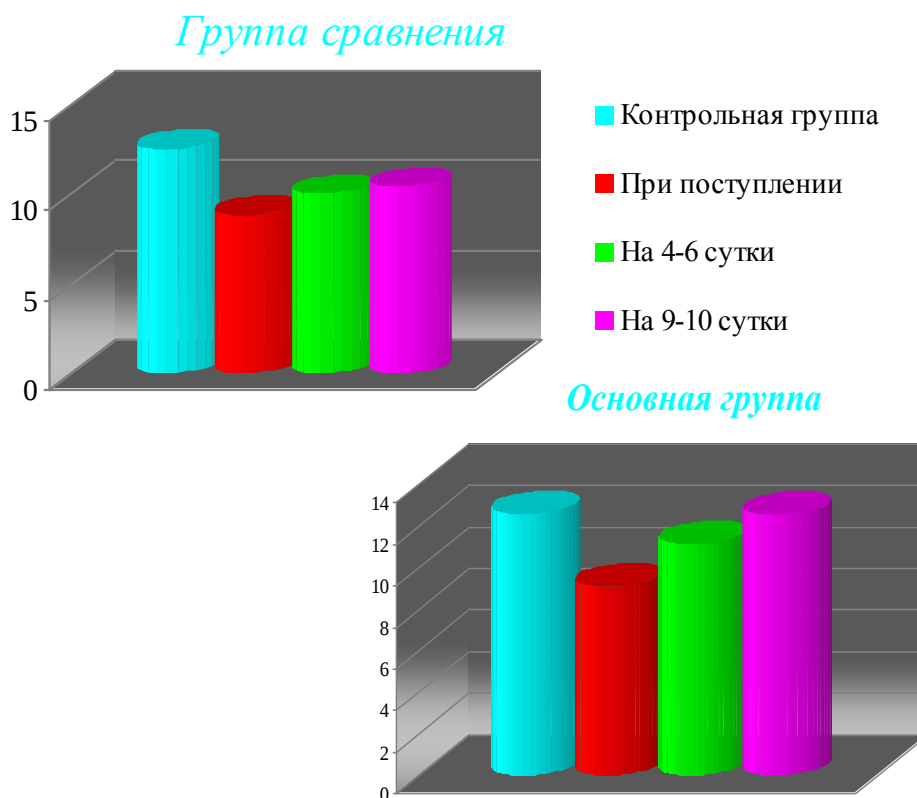
Концентрация IgM у пациентов группы сравнения оставалась без особых изменений ($0,86 \pm 0,12$ г/л), а у больных основной группы было отмечено достоверное повышение его концентрации к 9-10 суткам до $1,42 \pm 0,04$ г/л (рис.4.8.) ($p < 0,05$).

Рис.4.8. Динамика уровня IgM (г/л) в сыворотке крови



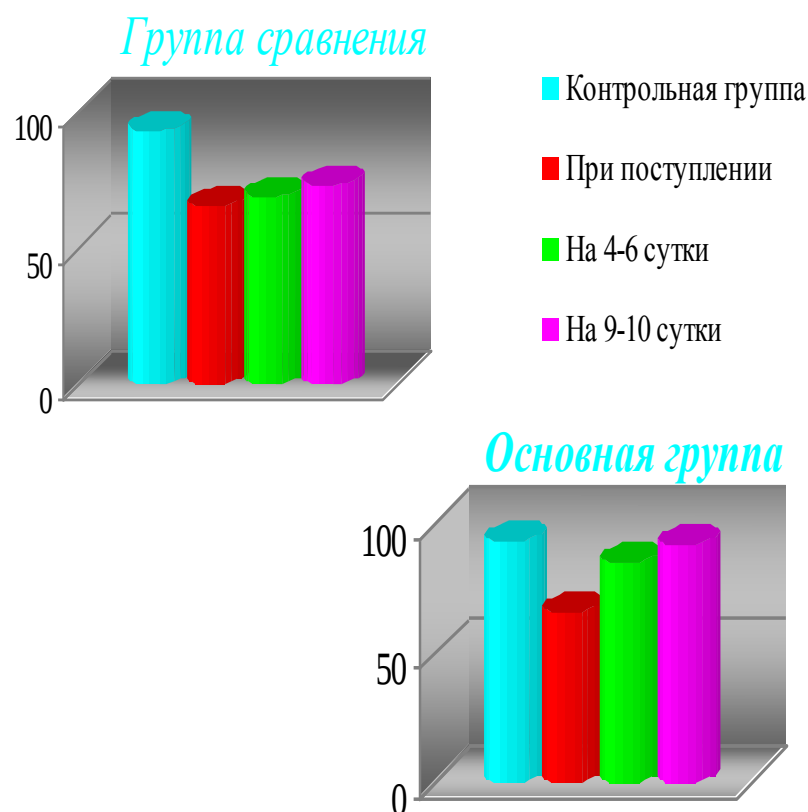
Уровень IgG был снижен при поступлении в стационар в обеих клинических группах, но при традиционном лечении отмечалось его повышение только к 9-10 суткам ($10,42 \pm 0,21$ г/л), а у пациентов основной группы стабилизация концентрации IgG началась на 4-6 сутки после начала лечения - $12,56 \pm 0,41$ г/л (рис.4.9.) ($p < 0,05$).

Рис.4.9. Динамика уровня IgG (г/л) в сыворотке крови



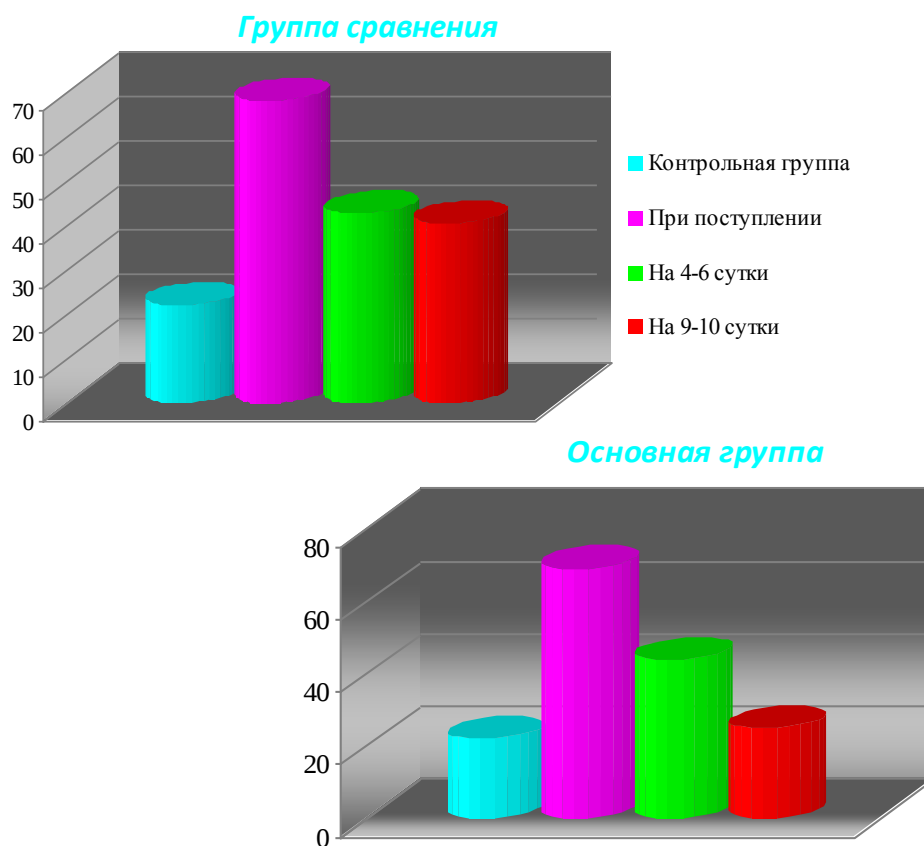
Уровень провоспалительных цитокинов крови у пациентов пожилого возраста при поступлении в стационар так же был нарушен: снижение концентрации ИЛ-1 в обеих клинических группах, но при традиционном лечении отмечалось незначительное его повышение только к 9-10 суткам лечения ($72,90 \pm 2,38$ пг/мл), а у больных основной группы повышение концентрации ИЛ-1 началась на 4-6 сутки после начала лечения, и, восстановление до физиологических значений к 9-10 суткам – $91,34 \pm 4,27$ пг/мл ($p < 0,05$), (рис. 5.1.).

Рис. 5.1. Динамика концентрации ИЛ-1 β (пг/мл) в сыворотке крови



Концентрация ИЛ-6 при поступлении в стационар была повышена в обеих клинических группах, при традиционном лечении отмечалось его снижение, начиная с 4-6 суток, но к 9-10 суткам лечения восстановление до физиологических значений не наблюдалось ($40,56 \pm 9,66$ пг/мл), тогда как у больных основной группы достоверное снижение концентрации ИЛ-6 началось на 4-6 сутки госпитализации, и, стабилизация до физиологических значений к 9-10 суткам – $24,74 \pm 0,57$ пг/мл (рис.5.2.) ($p < 0,05$).

Рис.5.2. Динамика концентрации ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови

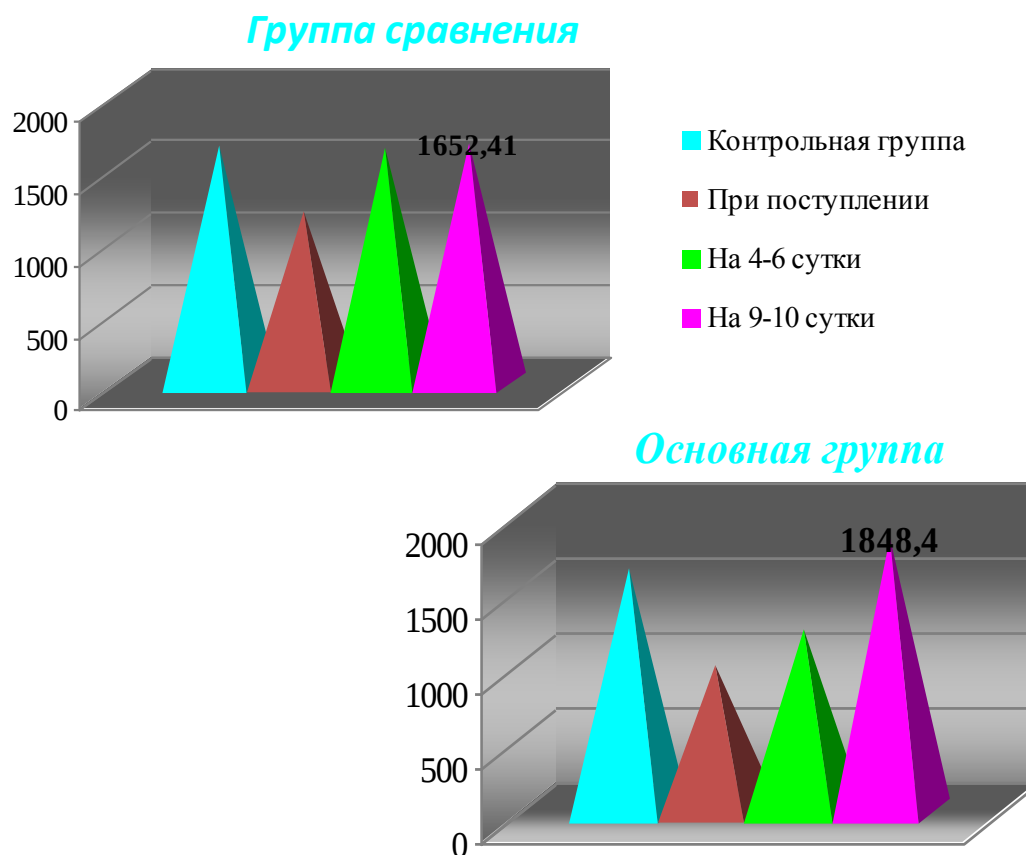


Показатели клеточного иммунитета наиболее демонстративны для характеристики степени поражения и осложнений гнойно-воспалительных процессов лица и шеи. Изучение Т-клеточного иммунитета у больных при поступлении в стационар выявило снижение уровня всех исследуемых субпопуляций (CD4, CD8, CD3) в обеих клинических группах, что говорило о выраженной депрессии клеточного звена общего иммунитета. Традиционная терапия приводила к постепенному повышению абсолютного количества данных субпопуляций Т-лимфоцитов, достоверные отличия от исходного уровня ($p < 0,05$) были отмечены к 9-10 суткам после начала лечения.

Включение полиоксидония в комплексное лечение так же приводило к постепенному повышению абсолютного количества данных субпопуляций Т-лимфоцитов.

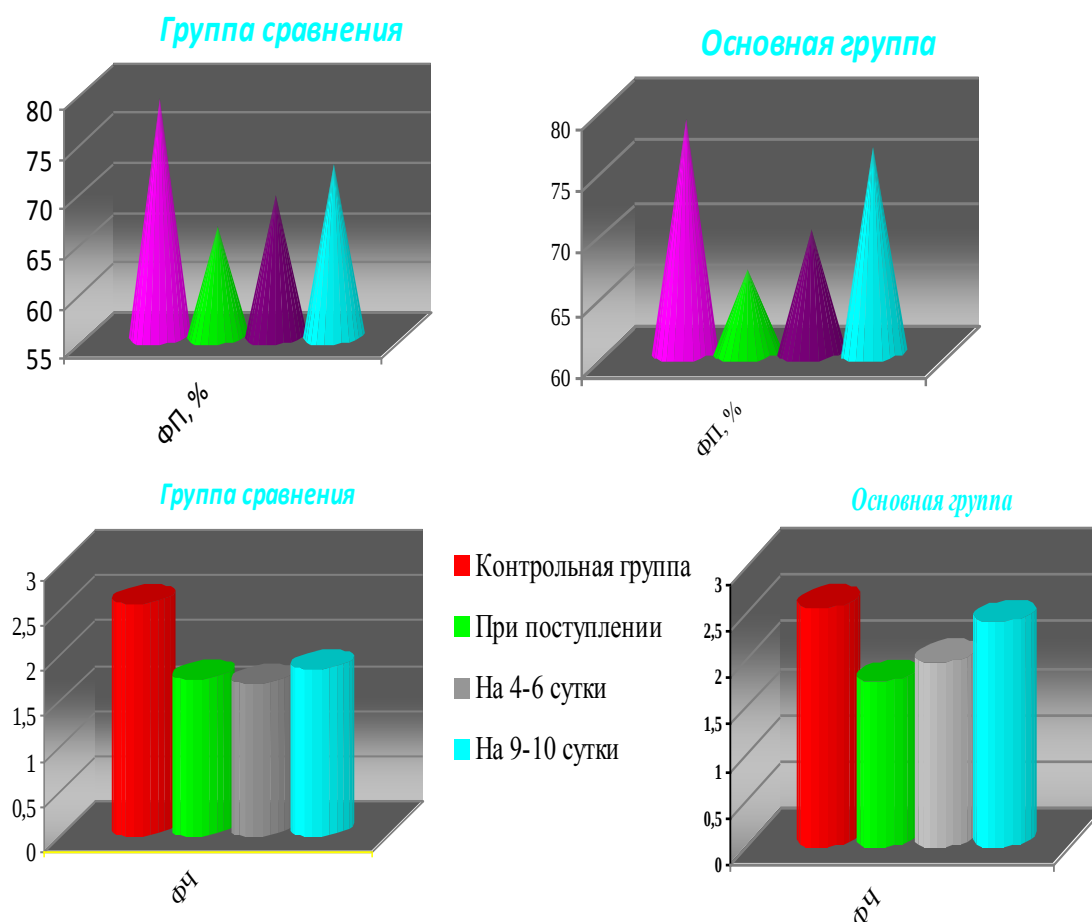
Следует отметить достоверно более высокое содержание CD3-лимфоцитов в основной группе к 9-10-ым суткам лечения по сравнению с группой сравнения (1848 ± 59 абс.ч. в ОГ, 1652 ± 121 абс.ч. в КГ, при норме 1652 ± 121 абс.ч.) ($p < 0,05$) (рис. 5.3.).

Рис.5.3. *Динамика уровня субпопуляции CD3+ T-лимфоцитов (абс. ед.) в сыворотке крови*



Исследование фагоцитарного звена общего иммунитета так же выявило снижение изучаемых показателей (ФП и ФЧ) в обеих клинических группах. Традиционное лечение не приводило к стабилизации фагоцитарной активности до конца наблюдения, а у больных основной группы повышение показателей фагоцитоза началось на 4-6 сутки после начала терапии, и, восстановление до физиологических значений к 9-10 суткам : ФП – $77,44 \pm 0,50\%$ ($69,96 \pm 1,49\%$ в группе сравнения); ФЧ – 2,41 (1,83 в группе сравнения) ($p < 0,05$) (рис.5.4.).

Рис. 5.4. *Динамика фагоцитарной активности нейтрофилов сыворотки крови*



Таким образом, проведённое исследование позволяет заключить, что у больных пожилого возраста одонтогенная флегмона челюстно-лицевой области сочетается с вторичным иммунодефицитом, затрагивающим все звенья иммунной системы. Оценка состояния местного иммунитета полости рта при поступлении позволила установить, что у пациентов группы сравнения и основной группы было повышено содержание в ротовой жидкости иммуноглобулинов всех классов и всех изученных интерлейкинов. При этом, клеточный состав ротовой жидкости в обеих группах в это время, характеризовался повышением процента нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов.

Наблюдается снижение уровней поликлональных иммуноглобулинов в сыворотке крови, уменьшение количества циркулирующих CD3+, CD4+,

CD8+ лимфоцитов, подавление активности фагоцитоза нейтрофильными лейкоцитами на фоне гиперцитокинэмии ИЛ-6.

Применение стандартной терапии пациентов пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области приводит к неполной нормализации состояния адаптивного звена иммунной системы. Включение полиоксидония в комплекс терапии позволяет полностью восстановить как механизмы адаптивного иммунитета, фагоцитарного звена иммунной системы, так и цитокиновой регуляции к 9-10-ым суткам госпитализации.

Проведённые нами исследования позволяют предположить, что в патогенезе вялотекущего гнойно-воспалительного процесса у пациентов пожилого возраста ведущую роль играет вторичная иммунная недостаточность в связи с возрастными инволютивными изменениями иммунной системы, влиянием сопутствующей патологии, полиорганной возрастной недостаточностью.

На этом фоне в большинстве случаев применения одной антибактериальной терапии и хирургической санации гнойного очага у данных больных бывает недостаточным.

При этих заболеваниях у больных пожилого возраста необходимо дополнительно включать в схему лечебных мероприятий методы иммунокоррекции. Очевидно, что полиоксидоний оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, благодаря воздействию на ключевые звенья патогенеза одонтогенных флегмон. Блокируя их и восстанавливая эффективный антибактериальный иммунитет, полиоксидоний устраняет основные условия для развития и дальнейшего распространения воспалительных процессов в мягких тканях.

Комплексное клинико-лабораторное обследование и динамическое исследование общего и местного иммунного статуса показало, что включение в схему традиционного лечения больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области иммуномодулятора полиоксидония позволяет нормализовать иммунный статус организма, что

способствует более быстрому купированию воспалительного процесса, снижению количества осложнений, сокращению срока пребывания больных в стационаре. Это является основанием для применения полиоксидония в лечении больных пожилого возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

ВЫВОДЫ

1. У 9,8% больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области наблюдается атипичное торпидное течение воспалительного процесса без ярких клинических проявлений, с отсутствием корреляции между общими и местными симптомами, угнетением процессов репарации и характеризующееся резистентностью к традиционному лечению.
2. Развитие одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста происходит на фоне вторичной иммунной недостаточности, связанной с угнетением гуморального, фагоцитарного и Т-клеточного звеньев иммунной системы. Наличие иммунодефицита отражается и в состоянии местного иммунитета полости рта в виде изменения клеточного состава ротовой жидкости, повышения содержания в ней основных классов иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО α .
3. Применение традиционной терапии не приводит к полной нормализации иммунного статуса пациентов к моменту выписки из стационара. На фоне восстановления содержания Т-лимфоцитов в периферической крови, содержание IgM и IgA, активность фагоцитов остаются сниженными, что на фоне повышенного содержания ИЛ-6 как в сыворотке, так и в ротовой жидкости, свидетельствует о продолжающейся воспалительной реакции при угнетении важных эффекторных иммунных механизмов.
4. Включение полиоксидония в комплексную терапию способствует нормализации иммунного статуса пациентов к моменту выписки из стационара. На фоне восстановления содержания Т-лимфоцитов в

периферической крови, нормализуется содержание IgM и IgA, активность фагоцитов, содержание ИЛ-6 как в сыворотке, так и в ротовой жидкости. Это свидетельствует об окончании воспалительной реакции и оптимизации важных эффекторных иммунных механизмов.

5. Включение полиоксидония в комплексную терапию больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области способствует более быстрой нормализации общего состояния пациентов и оптимизации течения раневого процесса, что проявляется в сокращении сроков гноетечения на 3 дня, появлении грануляций раньше на 4 дня, полного очищения и краевой ретракции раны раньше на 3 суток, а также в сокращении сроков госпитализации на 3 дня (до $12,29 \pm 0,38$ суток, статистически достоверные отличия от группы сравнения, $p < 0,05$).

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области необходимо дополнительно проводить исследование иммунного статуса для определения прогноза заболевания и возможных осложнений, контроля эффективности проводимой терапии.
2. Для оптимизации заживления раны и сокращения сроков стационарного лечения в комплексную терапию больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области необходимо включать иммуномодулятор полиоксидоний. Для достижения оптимальных результатов лечения следует проводить введение полиоксидония по схеме: 6 мг внутримышечно на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й и 9-й день после оперативного вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абаев Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции. // Вестн. хир. – 2005. – Т.164, № 3. – С.107-111.
2. Абидов М.Т., Нагоев Б.С., Понежева Ж.Б., Абидов А.М. Углубленное изучение влияние препарата тамерит на антиоксидантную защиту клеток. //Вестник КБГУ. Серия Мед. Науки. Вып. 8.- Нальчик: Каб-Балк. университет, 2004.- С. 9-11.
3. Агапов В.С. Комплексная озонотерапия ограниченного вялотекущего гнойного воспаления мягких тканей челюстно-лицевой области. / В.С. Агапов, С.Н. Смирнов, В.В. Шулаков, В.Н. Царев. // Стоматология. – 2001. – Т.80, №3. – С.23-27.
4. Агапов В.С., Царёв В.Н., Пименова И.А. Клинико-микробиологический анализ результатов местного применения перфторана в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи.// Институт стоматологии.- 2005.- № 2.- С. 50-52.
5. Агапов В.С., Пиминова И.А. Оценка результатов местного применения Перфторана в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи./Стоматология, №5, 2006.- С. 32-35.
6. Адамов А.К. Иммуотропная система организма и иммунитет / А.К. Адамов.- Саратов, 2011.- 258 с.
7. Алехова Т.М., Яременко А.И., Петропавловская О.Ю. Иммунологическая реактивность у больных с инфекционно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области и способы иммунокоррекции: Метод. рекомендации.- СПб.,2000.- С. 15
8. Алимский А.В., Вусатый В.С., Прикулс В.Ф. Медико-социальные и организационные аспекты современной геронтостоматологии.//Рос. стом. журнал.- 2004, №2.- С. 38-40.
9. Алимский А.В. Геронтостоматология: настоящее и перспективное.//Стоматология для всех.- 1999.- №1.- С. 29-31.

10. Алимский А.В. Обеспечение ортопедической стоматологической помощью лиц преклонного возраста с полным отсутствием зубов.// Стоматология для всех.- 2001.-№1.- С.31.
11. Артюшкевич А. С. Абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области ./ Совр. Стоматология, 2002, №3.- С. 22-25.
12. Арутюнов С.Д., Соловых Е.А., Молчанов К.А. Психологические особенности пациентов пожилого и старческого возраста и их проявления при оказании им стоматологической помощи.//Росс. стомат. журнал.- 2008, №2, С. 46-50.
13. Арутюнов С.Д., Бугровецкая О.Г., Соловых Е.А., Мосолов Д.В. Особенности вегетативных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста при оказании им стоматологической помощи.//Рос. стомат.журнал.- 2008, №1, С. 32-35.
14. Арцимович Н.Г. Новые подходы к выбору и применению иммуно-коррекции / Н.Г. Арцимович, И.В. Фадеева, Т.С. Галушина. // Иммунология. – 2003. – №4. – С.70-71.
15. Арьева Г.Т., Соловьёв М.М., Арьев А.Л. Ксефокам при одонтогенном периостите у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая геронтология, №7, 2008, С.-22-29.
16. Ашкинази В.И., Маянская И.В., Толкачева Н.И. и др. Флоготенная активность сыворотки крови как неспецифический маркер воспаления у детей с заболеваниями органов пищеварения.// Нижегород. мед. журнал.- 2008.- № 3.- С. 17-20.
17. Ахмед Салех Ехья Саид. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении атипично текущих флегмон челюстно-лицевой области: Дис. ... канд. мед. наук,- Волгоград, 2007.- С. 117.
18. Ахмед Салех, Фомичёв Е.В., Яковлев А.Т. Состояние иммунного статуса больных с атипично текущей флегмоной челюстно-лицевой области.// Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН.- 2007.- № 1.- С. 42-43.

19. Бажанов Н.Н. Диагностика иммунологических нарушений и перспективы применения локальной иммунотерапии при острых гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области. / Н.Н. Бажанов, Т.П. Иванюшко, И.Б. Каргина и др. // Матер. 8 междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб., 2003. – С.26-27.
20. Бажанов Н.Н., Александров М.Т., Черкасов И.В. Применение Мирамистина для лечения больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области./Стоматология, №3, 2006.- С. 24-26.
21. Бастанджян Т.М., Любимов В.В. Иммунокорректирующая терапия при воспалительных заболеваниях пародонта./Рос. стом. журнал, №1, 2004.- С.37-39.
22. Бахриев У.Т. Оценка клинико-иммунологической эффективности иммуномодулина в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области. / У.Т. Бахриев, В.Ф. Гариб, И. Худояров, Т.А. Петров. // Новое в стоматологии. – 2001. – №4. – С.87-88.
23. Бернадский Ю.И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. – 3-е изд., перераб. и доп. – Витебск, 2007. – 416с.
24. Бернштейн В.М. Корректировка программы, определяющей продолжительность жизни и старения. Роль стрессовых нагрузок.// Клинич. геронтология.- 2000.- Т.№6, № 7-8.- С. 101.
25. Блатун Л.А. Флегмоны и абсцессы – современные возможности лечения. // Леч. врач. – 2002. – №1. – С.30-39.
26. Бондаренко И.В., Сысолятин С.П., Бондаренко О.В. Современные подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии при операциях на лице и дентальной имплантологии. Росс. стомат. журнал, №3, 2005.с-35-40.
27. Бондаренко М.О. Оптимизация репаративного остеогенеза в челюстной кости при иммунодефицитном состоянии путём применения полиоксидония совместно с неколлагеновыми белками кости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.

28. Борисова Е.Н. Факторы риска и частота утраты зубов у лиц пожилого и старческого возраста.// Стоматология.- 2000.- №2.- С. 51-54.
29. Борисова Е.Н. Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста при различном состоянии общего здоровья.// Клинич. геронтология.- 2001.-№ 5-6.- С. 21-26.
30. Борисова Е.Н. Последствия полной и частичной утраты зубов в повседневной жизни людей пожилого и старческого возраста.// Клинич. геронтология.- 2001.- Т.№7.- № 9.- С. 32-37.
31. Борисова Е.Н. Социальные и клинические аспекты заболеваний пародонта у лиц пожилого возраста.- Профилактика заболеваний у укрепление здоровья, 2001, № 2.- С. 31-36.
32. Бурова Н.М. Клинико-патогенетическое обоснование использования мексидола в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 2012.
33. Васнева Ж.П. Особенности состояния общего и специфического иммунитета у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью./ Ж.П. Васнева, И.П. Балмасова //Аллергология и иммунология.- 2003.- Т. 4, № 1.- С. 41-46.
34. Векслер Н.Д. Иммунокоррекция в комплексе лечения больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2002.
35. Виллерсхаузен-Ценхен Б. Изменение тканей ротовой полости в пожилом возрасте./ Б. Виллерсхаузен-Ценхен, К. Гляйснер // Клинич. геронтология.- 2000.-№ 3.- С. 58-63.
36. Виткина Т.И., Кытикова О.Ю. Переокисление липидов – антиоксидантная защита и фагоцитоз у больных старше 50 лет с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. // Клин. геронтология.- 2006.- № 6.- С. 22-26.

37. Виткина Т.И., Кытикова О.Ю. Эффективность иммунокоррекции медицинским озоном при вялотекущих гнойных воспалительных процессах мягких тканей у больных пожилого и старческого возраста.// Мед. иммунология.- 2008.- Т. 10.- № 2-3.- С. 277-282.
38. Вишнягова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики местной тканевой реакции в диагностике хронического генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Омск, 2010.
39. 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 и др. // Стоматология. – 2001. – Т.80, №6. – С.22-24.
40. Воложин А.И., Агапов В.С., Шулаков В.В., Смирнов С.Н., Сашкина Т.И. Роль активации фагоцитоза в механизме лечебного действия медицинского озона у больных с вялотекущими гнойными воспалительными процессами мягких тканей челюстно-лицевой области // Стоматология, №6, 2001.- С. 22-24.
41. Воложин А.И. Применение хромато-спектрометрического метода для дифференциальной диагностики гнойной и негнойной форм воспалительных процессов в челюстно-лицевой области у детей. / А.И. Воложин, О.Е. Алишина, В.В. Рогинский. // Стоматология. – 2003. – Т.82, №3. – С.28-31.
42. Воложин А.И., Порядин Г.В. Патифизиология. М.: Издательский центр “Академия”.- 2006.- Т. 1.- 271 с.
43. Воложин А.И., Сашкин Т.И., Шулаков В.В., Порфириадис М.П. Повышение эффективности лечения вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области с помощью иммуномодулятора Полиоксидония//Стоматология.-2010.-№4.- С.47-49.

44. Вусатый В.С. Особенности обращаемости за стоматологической помощью лиц пожилого и старческого возраста в учреждениях социальной защиты населения Москвы и московской области. / В.С. Вусатый, А.В. Алимский // Стоматология.- 2006.- С. 74-77.
45. Гайворонская Т.В. Оптимизация лечения больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.М., 2008, 49 с.
46. Гайворонская Т.В. Динамика состояния антиоксидантной активности плазмы крови у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области при комплексном лечении.//Рос. стом.журнал, 2008,№1.- С. 30-31.
47. Гербова Т.В. Клинико-иммунологический статус и его коррекция у больных с острым одонтогенным периоститом в условиях групповой изоляции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2007. – 23 с.
48. Гнойная хирургическая инфекция / И. Г. Лещенко, Р. А. Галкин. — Самара: Перспектива, 2003. — 326 с.
49. Горбунова И.Л., Вишнягова Н.А. // Маэстро стоматол.- 2009.- № 1 (33).- С. 22-26.
50. Григорчук Ю.Ф. Клиника и лечение флегмон и абсцессов челюстно-лицевой области у людей пожилого и старческого возраста: Автореф. дисс. док. мед. наук.- Киев, 1987.- 46 с.
51. Губин М.А., Морозов Д.В., Чернышов В.А. Послеоперационный болевой синдром и хирургический стресс – ответ при лечении флегмон челюстно-лицевой области и шеи. // Нижегород. мед. журнал.- 2003.- С. 213-216.
52. Губин М.А., Харитонов Ю.М. Итоги изучения острой одонтогенной инфекции у стоматологических больных./Рос. стом. журнал, №1, 2005.- С. 10-14.
53. Демяник Д.С., Энтина Ю.М., Рудин Г.П. Опыт лечения травматических повреждений и воспалительных процессов у лиц пожилого возраста. Сб.

тезисов: Стоматология на пороге третьего тысячелетия. Москва.-2001.- С. 325.

54. Дерябин Е.И. Местное применение эубиотиков при комплексном лечении гнойной раны челюстно-лицевой области. / Е.И. Дерябин, Т.В. Мацулевич, Ю.В. Кузьминых, Ю.А. Кормухин. // Стоматология. – 2000. – Т.79, №6. – С.31-34.
55. Дамбаева С.В. Полиоксидоний- препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия.//Иммунология, 2000, №5.- С. 24-28.
56. Долгатов Г.Д. Проблема тканевой оксигенации в лечении гнойных ран: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2001, 210 с.
57. Дробышев А.Ю. Комплексное лечение больных с флегмонами челюстно-лицевой области с применением тактивина.//Дисс... канд. мед. наук.- М., 1996.
58. Дубровин Д.С. Применение полиоксидония для коррекции течения пародонтита на фоне иммунодефицитного состояния: Автореф. дис. ... канд. мед. наук., М., 2004.- 23 с.
59. Дурново Е.А. Развитие синдрома эндогенной интоксикации у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи: Уч.-метод. пособие. – Н. Новгород, 2000. – 28 с.
60. Дурново Е.А. Диагностика и лечение больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области с учетом состояния неспецифической иммунологической резистентности организма. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 39 с.
61. Дурново Е.А. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: диагностика и лечение с учётом иммунореактивности организма. Монография. Нижний Новгород, 2007.

62. Дурново Е.А., Высельцева Ю.В., Мишина Н.В. и др. Клинико-иммунологические особенности осложнённого течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области. // Стоматология.- 2010.- № 2.- С. 29-31.
63. Дьяконова В.А., Дамбаева С.В., Голубева Н.М. и др. Изучение механизма действия иммуномодулятора полиоксидония на клеточном и молекулярном уровнях на клетках периферической крови человека в условиях *in vitro*.//Физиол. и патол. иммун. системы.- 2004.-Т.8,№2.-С. 100-115.
64. Евстратов В.В., Рехтин В.В., Фомин И.А., Пак Р.Ю. Особенности течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у лиц пожилого возраста.//Современные проблемы науки и образования.-2013.-№6.-С. 234.
65. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии.- СПб., ЭЛБИ-СПб, 2005.- 656 с.
66. Заксон М.Л. Практическая геронтостоматология и гериатрия. / М.Л. Заксон, Г.Д. Овруцкий, М.И. Пясецкий и др.- Киев: Здоров'я, 1993.- 272 с.
67. Земсков А.М., Коротких Н.Г., Нектаревская И.Б., Суворова И.М. Особенности иммунных расстройств и эффективность их коррекции у больных с хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти./Стоматология.-№6,2001.-С. 31-34.
68. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2005, 319 с.
69. Иванюшко Т.П., Гонковская С.В., Шаманаев С.В., Свитич О.А., Карташов Д.Д., Греченко В.В., Балыкин Р.А. Изучение содержания дефензимов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области //Стоматология.-№2, 2014.-С. 23-26.
70. Ильина Н.И., Гудима Г.О. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция.// Цитокины и воспаление.- 2005.- Т. 4.- № 3.- С. 42-44.
71. Иммунокорректоры в комплексном лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных и мониторинг

- иммунологических показателей / К. А. Бунятян, Е. В. Инвиева, В. В. Никода, Л. И. Винницкий // Анестезиология и реаниматология : двухмесячный научно-практический журнал. — 2004. — N 5 . — С. 79-83.
72. Иммунология: практикум: учеб. пособие / Л.В. Ковальчук и др./ под ред. Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатъевой, Л.В. Ганковской.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2010.- 176 с.
73. Инфекционные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.//Под ред. В.С.Агапова, С.Д.Арутюнова, В.В.Шулакова.- М.: МИА.- 2004.- 184 с.: ил.
74. Использование иммуномодулятора полиоксидония в лечении больных с атипично текущей флегмоной челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев, АхмедСалех Ехья, А. Т. Яковлев, Е. В. Ефимова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета : ежеквартальный научно-практический журнал.. — 2007. — N 4 . — С. 89-91.
75. Йолов Цв. Самооценка стоматологического здоровья людьми пожилого возраста. Функциональные и психосоциальные проблемы. // Стоматология.- 2002.- № 3.- С. 59-61.
76. Кабанова А.А., Походенько-Чудакова И.О. Гнойно-воспалительные процессы челюстно-лицевой области и шеи. Современный подход к диагностике, прогнозированию и лечению //Военная медицина.-2013.-№3.- С. 125-128.
77. Каде А.Х., Туровая А.Ю., Шиханян Н.Н., Ковальчук О.Д., Уварова Е.А. Влияние ТЭС-терапии на цитокиновый профиль больных с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области в послеоперационный период //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2013.- №11(2).- С. 91-92.
78. Казакова Ю.М., Походенько-Чудакова И.О. Частота гнойно-воспалительных осложнений одонтогенной этиологии в околочелюстных мягких тканях нижней челюсти./ Рос. стом.журнал, №4, 2005.-С. 20-22.

79. Калинина Н.М., Сюсюкин А.Е., Вологжанин Д.А. и др. Травма: воспаление и иммунитет. Цитокины и воспаление.- 2005.- Т. 4.- № 1.- С. 28-35.
80. Кандейкина Н.В. Сопутствующая патология при полной утрате зубов у лиц пожилого и старческого возраста. // Клинич. геронтология.- 2001.- № 5-6.- С. 27-29.
81. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология.- М.: Медицинское информационное агенство, 2002.- 651 с.
82. Карюхин Э.В. Старение населения: демографические показатели.// Стоматология.- 2000.- Т. № 6.- № 1-2.- С. 56-61.
83. Киричук В.Ф. Функциональная способность тромбоцитов и антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных с флегмонами челюстно-лицевой области. // Рос. стомат. журнал.- 2001.- № 3.- С. 10.
84. Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Дьяконова В.А. Изучение антиоксидантных свойств иммуномодулятора полиоксидония.//Иммунология.-Т. 26, №4, 2005.- С. 200-205.
85. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи: Руководство для врачей. / Н.Н. Бажанов, М.А. Губин, Е.А. Зорян и др.; Под ред. А.Г. Шаргородского. – М., 2002. – С. 528.
86. Козлов В.А., Егорова О.А. Одонтогенный медиастенит. Клиника, диагностика, лечение. СПб.: МАПО, 2002, С. 23.
87. Козлов В.К. Цитокиноterapia в комплексном лечении тяжёлой хирургической и инфекционной патологии. Успехи клинической иммунологии и аллергологии. / Под ред. Караулова А.В.- М.: изд. регион. Отделения РАЕН.- 2002.- Т. 3.- С. 242-262.
88. Кострова Т.О. Патогенетическая значимость нарушений баланса цитокинов и эффективность их коррекции у лиц с хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких: автореф. дисс. ...к.м.н.- Кемерово, 2007.- 24 с.

89. Крецу И.И. Использование мази, содержащей фитостерон, в комплексном лечении больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области.- Автореф. дисс... канд. мед. наук._М., 2002.-23 с.
90. Кузнецов В.П. Иммунокорректирующая терапия – препараты и перспективы. / В.П. Кузнецов, Д.Л. Беляев, А.А. Бабаянц и др. // Russ. J. Immunologia. – 2000. – №2. – Р.165-176.
91. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Беляев Д.Л. и др. //Цитокины и воспаление.-2002.-№2.-С.118.
92. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Лазанович В.А. и др.//Мед. иммунол.-2002.- Т.4,№1.-С. 11-20.
93. Кулаков А.А., Зорина О.А., Борискина О.А. Генетические факторы в развитии заболеваний пародонта. // Росс. стомат. журнал.- 2011.-№ 1.- С. 48-51.
94. Курлович Н.А., Тимочко В.Р., Кашуба Э.А. и др. Уровень цитокинов плазмы крови при стафилококковой инфекции.// Мед. иммунология.- 2006.- Т. 8.- № 2-3.- С. 276-277.
95. Кытикова О.Ю. Применение озонотерапии в хирургическом лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у больных старших возрастных групп: Автореферат дис ... канд. мед. наук: 14.00.27 / О. Ю. Кытикова ; Владивостокский медицинский университет. — Владивосток: Б. и., 2004. — 25 с.
96. Лабазанов А.А. Применение далагина в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
97. Лазебник Л.Б. Антибиотико-ассоциированный дисбиоз у лиц пожилого и старческого возраста. // Клинич. геронтология.- 2001.- № 9.- С. 8-13.
98. Латышева Т.В., Пинегин Б.В. Клиническая и иммунологическая эффективность Полиоксидония при лечении иммунодефицитных состояний./ ГНЦ- Институт иммунологии МЗ РФ.Москва, СПб./ Механизмы

действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония.- М.- 2001.- С. 19-24.

99. Латышина Л.С. Сравнительная клинко-иммунологическая оценка местного применения препаратов глутоксим и бета-лейкин в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2003.
100. Латышина Л.С., Долгушин И.И., Финадеев А.П., Павлиенко Ю.В. Клинко-иммунологическая эффективность локальной иммунокоррекции у пациентов с одонтогенными флегмонами пожилого возраста.//Уральский медицинский журнал, 2008.-Т. №6.- С. 83-89.
101. Латышина Л.С. Клинко-иммунологическая оценка эффективности локальной иммунокоррекции в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Челябинск, 2009.
102. Лебедев К.А. Иммунограмма для оптимизации иммунотерапии. // Иммунология в клинической практике: Медицинская электронная библиотека. / Под ред. проф. К.А. Лебедева. – М.,1996. – Т.1. – С.214-231.
103. Лебедев К.А. Иммунотерапия хронических и рецидивирующих заболеваний. / К.А. Лебедев, В.С. Авдеева. // Иммунология в клинической практике: Медицинская электронная библиотека. / Под ред. проф. К.А. Лебедева. – М.,1996. – Т.1. – С.254-271.
104. Левенец А.А. Одонтогенные флегмоны челюстно-лицевой области. / А.А. Левенец, А.А. Чугунов. // Стоматология. – 2006. – Т.85, №3. – С.27-30.
105. Леус П.А., Борисенко Л.Г., Петерсон П.Е. Улучшение стоматологического здоровья пожилых людей – подход глобальной стоматологической программы ВОЗ / - Dental Forum, 2003, № 3.- С. 5-15.
106. Лисуренко А.В. Определение уровня стоматологического здоровья у лиц пожилого и старческого возраста: Дис. ... канд. мед. наук.- М., 2002.

107. Литовская А.В., Федотова И.В., Шмакова Т.В., Шилова Е.Е. Особенности иммунитета и эффективность иммунокоррекции у "пожилых" работников химической промышленности (на примере производства оргстекла). //Медико-экологические проблемы работающих, 2006.-№3.-С.38-44.
108. Литовская А.В., Аширова С.А., Букина К.Л., Шилова Е.Е., Шмакова Т.В. Особенности иммунитета и иммунокоррекции у "пожилых" работников химической промышленности (на примере производства пенополиуретанов). //Клиническая геронтология, 2006.-№3.- С.34-40.
109. Ловлин В.Н. Иммунофизиологическая оценка эффективности иммунокоррекции при лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2006. – 23 с.
110. Лусс Л.В. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике. / Л.В. Лусс, А.В. Некрасов и др. // Иммунология. – 2000. – №5. – С.34-38.
111. Лусс Л.В. Принципы назначения иммуномодулирующей терапии в клинике. // Цитокины и воспаление. СПб.- 2005.- Т. 4.- № 3.- С. 45-48.
112. Маланичева Т.Г., Саломыков Д.В. Влияние полиоксидония на показатели клеточного звена иммунитета и фагоцитарную активность нейтрофилов при осложнённых формах атопического дерматита у детей //Медицинская иммунология, Т. 8, № 2-3, 2006, С. 450.
113. Маркина М.Л. Развитие иммунодефицитного состояния при воспалительных осложнениях повреждений нижней челюсти. / М.Л. Маркина, Ю.И. Чергештов, А.Н. Казимирский и др. // Матер. V Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб., 2000. – С.5-10.
114. Маркина М.Л. Иммунокоррекция с применением тактивина и кемантана в комплексном лечении больных с переломами нижней челюсти, осложнёнными воспалительными процессами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.

115. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В. Влияние Полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста. // Иммунология, 2002, №6, Т.23.-С. 343-346.
116. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т.: учебник для студентов высш. проф. Образования / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2010.
117. Мовесян Г.В. Применение медицинского озона в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 22 с.
118. Муниев Б.Х. Клинико-функциональные особенности поражения тканей пародонта у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук.- Москва, 2004.
119. Мустафаев М.Ш., Хараева З.Ф., Рехвиашвили Б.А., Тарчокова Э.М. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови и ране больных с одонтогенными флегмонами. // Стоматология, 2007.- № 5.- С. 40-43.
120. Николаева Е.Н., Царёв В.Н., Горбачева Е.А. и др. // Институт стоматол.- 2007.- № 1 (34).- С. 74-75.
121. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным флегмоной : приказ от 29.07.2005 № 477 // Здравоохранение. — 2005. — N 11 . — №11.- С. 93-94.
122. Обухова Л.К. Существует ли программа старения? // Клинич. геронтология.- 2000.- № 7-8.- С.104.
123. Одонтогенные воспалительные заболевания./ Под ред. Т.Г.Робустовой.- М.:ОАО.Издательство “Медицина”, 2006.- С. 664.
124. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Шевела Е.А. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией./ Цитокины и воспаление.- 2002.- № 1.- С. 23-28.

125. Останин А.А., Черных Е.Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии. // Цитокины и воспаление. - 2005. - Т.4. - №2. - С. 25-32.
126. Островский В.К. Лейкоцитарные индексы в диагностике гнойных и воспалительных заболеваний и определении тяжести гнойной интоксикации. / В.К. Островский, Р.Р. Алимов, А.В. Мащенко. // Вестн. хирургии. – 2003. – Т.162, №6. – С.102-105.
127. Павлиенко Ю.В., Долгушин И.И., Латюшина Л.С., Никушкина К.В. Оценка показателей клеточного иммунитета у больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области глубокой локализации при применении иммуномодулятора бестим. // Мед. иммунология. - 2006. - Т. 8. - № 2-3. - С. 454.
128. Петров Р.В. Полиоксидоний – препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов и др. // Иммунология. – 2000. – №5. – С.24-28.
129. Петров С.В. Общая хирургия: учебник / С.В. Петров. - 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер, 2002. - 768 с. - (Национальная медицинская библиотека).
130. Пинегин Б. В. Полиоксидоний – новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. // Аллергия, астма и клинич. иммунология. – 2000. – №1. – С.27-28.
131. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов. // Леч. врач. – 2000. – №10. – С.34-38.
132. Пинегин Б.В. Иммунодефицитные состояния: Возможности применения иммуномодуляторов. / Б.В. Пинегин, Т.В. Латышева. // Леч. врач. – 2001. – №3. – С.48-50.
133. Пинегин Б.В., Сараф А.С. Применение Полиоксидония в лечении урогенитальных инфекций. В кн.: Механизм действия и клиническое

применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония (в помощь практическому врачу). М: 2001.- С. 40-43.

134. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизм действия и аспекты клинического применения //Цитокины и воспаление, №3, 2004.- С. 41-47.
135. Поздний А.Ю. Оптимизация регенерации гнойной раны челюстно-лицевой области с использованием лимфотропной терапии солкосерилом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2000. – 22 с.
136. Понякина И.Д. Активация работы иммунной системы при острых воспалительных заболеваниях. / И.Д. Понякина, Т.Г. Робустова, С.В. Лохвицкий. // Физиология человека. – 2001. – Т.27, №4. – С.116-122.
137. Порфириадис М.Н. Клиническая характеристика флегмон челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. /Врач. 2008. - № 5. - С. 77-79.
138. Порфириадис М.Н. и др. Влияние полиоксидония на уровень антителообразования к возбудителям флегмон челюстно-лицевой области и эффективность санации гнойных очагов у пациентов с разными типами реактивности.// Стоматология.-2008.-№ 11.- С. 50-58.
139. Порфириадис М.Н., Шулаков В.В., Сашкина Т.И., Воложин А.И. Повышение эффективности лечения вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области с помощью иммуномодулятора Полиоксидония. // Стоматология.- 2010.- № 4.- С. 47-49.
140. Применение фермента дезоксирибонуклеазы у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области / М. М. Соловьев, В. В. Тец, А. П. Бобров и др. // Стоматология . — 2006. — Том 85,№ 6 . — С.40-45.
141. Прохвятилов Г.И., Семенцов И.В. Применение озона в лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области //Воен.-мед. журн.- 2012.- Т. 333, №1. – С. 63-64.

142. Рамазанов А.Х., Мугадов И.М., Абакаров Р.Р. Особенности диагностики и течения флегмон челюстно-лицевой области.//Бюллетень мед. Интернет-конференций.- 2013.-Том 3, №3, - С. 743.
143. Робустова Т.Г. Современная клиника, диагностика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний. // Рос. стомат. журн. – 2003. – №4. – С.11-16.
144. Робустова Т.Г. Динамика частоты и тяжести одонтогенных воспалительных заболеваний за 50 лет (1955-2004)./Стоматология, №3, 2007.-С. 63-66.
145. Ройт А. Иммунология. / А. Ройт, Дж. Бросторфф, Д. Мейл. – М., 2000. – 596 с.
146. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. / Под ред. В.М. Безрукова, Т.Г. Робустовой. – М., 2000. – Т.1. – 771 с.
147. Руководство по гериатрии / Под ред. Д.Ф. Чеботарёва, Н.Б. Маньковского. – М., 1982.
148. Рыжак Г.А. Геропротекторы на основе нуклеопротеиновых комплексов в профилактике возрастной патологии: Дис. д.м.н.,М.; 2003.- 218 с.
149. Салех А.Состояние иммунного статуса больных с атипично текущей флегмоной челюстно-лицевой области / А. Салех, Е. В. Фомичев, А. Т. Яковлев // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области — 2007. — N 1 . — 42-43.
150. Салихов И.Ф. Диагностическая значимость и методы коррекции структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов у больных с флегмонами челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2000. – 24 с.
151. Сатдикова Н.Х., Журавская Г.В., Шаповалов В.Д., Варфоломеева М.И., Аришнова С.С. Эффективность Полиоксидония в комплексной терапии хронического пародонтита у пациентов с общей вариабельной недостаточностью.//Иммунология.-Т.28, №3, 2007.-С. 167-170.

152. Сашкина Т.И., Порфириадис М.П., Шулаков В.В., Воложин А.И. Роль иммунной системы в развитии гипергического воспалительного процесса в челюстно-лицевой области.// Стоматология.- 2008.- № 6.- С. 4-8.
153. Серова Л.Д. Иммунология старения.//Мед.вестник.- 2001.- № 27.
154. Сидорук А.В. Клинико-микробиологические особенности атипично текущих флегмон лица и шеи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2004. – 20 с.
155. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы.//Физиол. и патол. иммунной системы.- 2004.- Т.8.- № 10.- С. 3-10.
156. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния.- СПб.; Фолиант, 2000.- 568 с.
157. Солнцев А.М., Тимофеев А.А., Короленко А.М., Горбань А.И. Применение стафилакоккового антифагина в комплексном хирургическом лечении гнойных процессов мягких тканей лица и шеи.//Клин. хирургия.- 1984.-№1.- С. 74-75.
158. Соловьев М.М. Абсцессы, флегмоны головы и шеи. / М.М. Соловьев, О.П. Большаков. – М., 2001. – 230 с.
159. Соловьев М.М., Тец В.В., Бобров А.П. и др. Применение фермента дезоксирибонуклеазы у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области. // Стоматология.- 2006.- Т. 85, № 6.- С. 40-45.
160. Справочник по лабораторным методам исследования. / Под ред. Л.А. Даниловой. – СПб., 2003. – 736 с.
161. Старченко А.А., Комарец С.А., Димитрюк С.В.//Справочник по иммунотерапии.- 2002.- С. 353-371.
162. Суетенков Д.Е. Применение повииаргола в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2000. – 23 с.

163. Супиев Т.К. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. Москва, МедПресс, 2001.- С. 160.
164. Тарасенко С.В. Клинико-морфологическое обоснование профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой хирургии: Автореф. дисс. док. мед. наук.М.,2002.-С.49.
165. Тер-Асатуров Т.П. Некоторые вопросы патогенеза одонтогенных флегмон./Стоматология, 2005.- Т.1.- С. 20-27.
166. Терещенко А.Е. Динамика иммунного статуса больных с флегмонами челюстно-лицевой области при эндолимфатической антибиотикотерапии. / А.Е. Терещенко, Агапов В.С., Кузнецов Е.А. и др. // Стоматология. – 2000. – Т.79, №6. – С.35-37.
167. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Киев, 2002.- С. 1024.
168. Токмакова С.И. Слизистая оболочка полости рта у лиц пожилого и старческого возраста и её изменения при висцеральной патологии: Автореф. дис. д-ра мед. наук.- Омск, 2002.- 38 с.
169. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы.-СПб., 2000.
170. Тхазаплизева Л.В. Некоторые показатели иммунитета у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и методы коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. – Нальчик, 2005. – 132 с.
171. Усманов И.Р. Оптимизация ортопедического лечения стоматологических больных в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Пермь, 2005.- 21 с.
172. Ушаков Р.В. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в хирургической стоматологии: Уч. пособие. / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев. – М., 2003 – 184 с.
173. Фаизов Т.Т. и др. Новый метод иммунокорректирующей терапии в оценке содержания макро- и микроэлементов смешанной слюны пациентов с одонтогенной остеофлегмоной. // Рос. стомат. журнал.-2004.- №1.- С. 26-27.

174. Фасхутдинов Д.К. Клинико-лабораторное обоснование применения иммуномодулятора полиоксидония в комплексном лечении хронических неспецифических сialоденитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Москва, 2010.- 23 с.
175. Фомичев Е.В. Атипично текущие и хронические гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: Диагностика, лечение и профилактика: Дис. ... д-ра. мед. наук. – М.,1999. – 363 с.
176. Фомичев Е.В. Проблема хронизации острых гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и пути ее решения. / Е.В. Фомичев, Т.Г. Робустова, В.И. Закревский. // Стоматология-2001: Сб. тез. – М., 2001. – С.499-500.
177. Фомичёв Е.В. Лечение атипично текущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с учётом стадии хронической эндогенной интоксикации.- Актуальные вопросы стоматологии: Сб. научных трудов конф., посв. 40-летию стомат. факультета ВМА.-Волоград, 2001.-Т. 57, вып. 4, С. 154-160.
178. Фомичев Е.В. Диагностика и лечение атипично текущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. / Е.В. Фомичев, Т.Г. Робустова. // Рос. стомат. журн. – 2003. – №4. – С.18-21.
179. Фомичёв Е.В., Ахмед Салех, Яковлев А.Т., Жихарева Е.О. Полиоксидоний в комплексной терапии атипично текущих флегмон челюстно-лицевой области.//Рос. стом. журнал.- 2007, №5.- С. 26-28.
180. Фомичёв Е.В., Салех Ахмед Ехья, , Яковлев А.Т., Ефимова Е.В. Использование иммуномодулятора полиоксидония в лечении больных с атипично текущей флегмоной челюстно-лицевой области. // Вестник ВолгГМУ: ежеквартальный научно-практический журнал.- 2007.-№ 4.- С. 89-91.

181. Фурман И.В. Экспериментально-клиническое обоснование применения перфторана в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд мед. наук.- М., 2004.
182. Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы и старение./В.Х.Хавинсон, В.Н.Анисимов.СПб.:Наука;2003.-С. 223.
183. Хаитов Р.М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. // Иммунология. – 2000. – №5. – С.4-7.
184. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции. / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. // Иммунология. – 2000. – №1. – С.61-64.
185. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Москва, Медицина,2000.- С.420.
186. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. // Иммунология. – 2003. – №4. – С.196-202.
187. Хаитов Р.М. Иммунология.М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 320 с.
188. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов высш. проф. образования / Р.М. Хаитов.- 2-е изд. перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2011.- 528 с.
189. Хараева З.Ф. Свободно-радикальный статус фагоцитов больных стафилококковой инфекцией: регуляция иммуноцитов антиоксидантами.//Автореф. дисс...д-ра мед. наук.-М., 2003.
190. Хирургические инфекции: руководство / Редактор И. А. Ерюхин и др.. — СПб.: Питер, 2003. — 864 с. — (Спутник врача).
191. Худояров И., Оценка клинико-иммунологической эффективности иммуномодулина в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области./Новое в стоматологии. 2001, №4-. С. 87-88.
192. Царев В. Н., Динамика иммунного статуса больных с флегмонами челюстно-лицевой области при эндолимфатической антибиотикотерапии./Стоматология, 2000.- Т.79. №6.- С. 35-37.

193. Царев В.Н., Ушаков Р.В. Антимикробная терапия в стоматологии. М.: МИА, 2004.-С. 144.
194. Царев В.Н. Коррекция нарушений микробиоценоза ротовой полости при терапии Ликопидом. // Стоматология.- 2006.- № 2.- С. 44-49.
195. Цеймах Е.А., Тулупов В.А., Гуревич Ю.Ю. и др. Коррекция функциональной активности фагоцитов в очаге воспаления у больных с глубокими флегмонами шеи./Стоматология, 2001.- №4.-С. 37-40.
196. Цымбалов О.В. 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.
197. Цымбалов, О. В. Клинико-цитологическая оценка использования лейкоинферона в схеме иммуноориентированной терапии больных с флегмонами челюстно-лицевой области / О. В. Цымбалов, Н. А. Неделько, А. А. Евглевский // Институт стоматологии : научно-практический журнал.. — 2004. — N 2 . — С. 48-50.
198. Цымбалов, О. В. Состояние вегетативной нервной системы при иммуноориентированной терапии флегмон челюстно-лицевой области лейкоинфероном / О. В. Цымбалов, Н. А. Неделько // Институт стоматологии : научно-практический журнал. — 2004. — N 3 . — С. 44-47.
199. Цымбалов О.В. Патогенетические принципы иммуномодуляции гомеостаза у больных с флегмонами челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005.
200. Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. и др. Физиология иммунной системы и экология.// Иммунология.- 2001.- № 3.- С. 12-16.
201. Чижикова Т.В. Микробная экология полости рта людей пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях техногенного воздействия крупного промышленного города: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Волгоград, 2007.- 21 с.

202. Чиркин В.В. Вторичные иммунодефициты. / В.В. Чиркин, В.Ф. Семенов, В.И. Карандашев. – М., 1999. – 24 с.
203. Чопяк В.В., Потемкина Г.А. Опыт применения иммуномодуляторного препарата полиоксидония в комплексном лечении больных детского возраста с синдромом Лайелла.//Иммунология, 2008.-Т.29.-С. 37-41.
204. Шалак О.В. Роль очагов одонтогенной инфекции в формировании метаболического статуса организма у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2000.- С. 15.
205. Шаповалов В.Д. Влияние полиоксидония на клинические показатели больных хроническим пародонтитом, протекающим на фоне вторичной иммунной недостаточности.//Иммунология.-2001.-№6.-С. 39-42.
206. Шаргородский А.Г. Профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи и их осложнений в стоматологических поликлиниках. // 7-й Всерос. съезд стоматологов: Труды. – М., 2001. – С.126-128.
207. Шаргородский А.Г. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи. М.: ГЭОТАР- Мед.- 2002.- 515 с.
208. Шатохина С.Н. Морфологическая картина ротовой жидкости: диагностические возможности. / С.Н. Шатохина, С.Н. Разумова, В.Н. Шабалин. // Стоматология.- 2006.- № 4.- С. 14-17.
209. Шиханян Н.Н., Туровая А.Ю., Каде А.Х., Мосесова А.С., Уваров А.В. Применение ТЭС-терапии в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области //Фундаментальные исследования.-2014.-№1.- С.87-88.
210. Шихов М.Ю. Динамическая магнитотерапия в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области.//Бюллетень мед. интернет-конференций. – 2013.-Том 3, №3.- С. 744.
211. Шолина С.А., Богатов В.В., Червинец В.М. Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения хитозана и низкоинтенсивного

лазерного излучения в комплексе с фотосенсибилизатором при лечении больных с острыми гнойными периоститами челюстно-лицевой области. // Стоматология.- 2005.- № 3.- С. 23-26.

212. Шулаков В.В. Изменение фагоцитарной активности лейкоцитов при применении медицинского озона у больных вялотекущим воспалением челюстно-лицевой области. / В.В. Шулаков, А.И. Воложин, В.С. Агапов, С.Н. Смирнов. // Материалы V междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб., 2000. – С.158-159.
213. Шулаков В.В. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и патогенетическое обоснование их лечения с применением медицинского озона: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 46 с.
214. Шулаков В.В., Царев В.Н., Бирюлев А.А. Параллели клинических проявлений одонтогенных гнойных воспалительных заболеваний и доминирующих этиопатогенетических факторов (часть II). Клин. стоматол.- 2008.- С. 76-79.
215. Щеглова М.Ю. Система цитокинов в норме и при болезнях органов дыхания.// Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 2005.- № 21.- С. 93-97.
216. Энциклопедический справочник оперативной информации по иммунологии, аллергологии и вакцинологии: учеб. пособие для системы послевузовского и дополнительного проф. образования врачей / А.М. Земсков и др./.- М., 2011.- 428 с.
217. Ямуркова Н.Ф. Структурная характеристика воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области по госпитализированной заболеваемости взрослого населения крупного города за десятилетний период и прогностические тенденции./Стоматология, №4, 2007.- С. 28-33.
218. Яременко А.И. Иммунологическая реактивность у больных с инфекционно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области и способы иммунокоррекции. / А.И. Яременко, Т.М. Алехова. // Стоматология. – 2002. – Т.81, №4. – С.46-51.

219. Яременко А.И. Лечение и профилактика воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у больных старших возрастных групп: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- СПб., 2007.- 37 с.
220. Ярилин А.А. Возрастные изменения тимуса и Т-лимфоцитов.//Иммунология, 2003.-№2.- С. 117-128.
221. Ярилин А.А. Старение иммунной системы и тимус.//Клин. геронтология, 2003.- Т.9.- №3.- С. 8-17.
222. Ярилин А.А. Гомеостатические процессы в иммунной системе.//Физиол. и патол. иммунной системы.- 2004.- Т.8.- № 11.- С.3-12.
223. Ярилин А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2010.- 752 с.
224. Ярыгина Е.Н. Применение непрямого электрохимического окисления крови в комплексном лечении атипично текущих флегмон челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2005. – 20 с.
225. Agarwal A.K. 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. – doi:10.1016/j.bjoms.2007.01.001.
226. Agerbaek M.R., Lang N.P., Persson G.R.// J. Periodontol.- 2006.- Vol. 77.- № 8.- P. 1397-1402.
227. Ariji Y. Odontogenic infection pathway to the submandibular space: imaging assessment. / Y. Ariji, M. Gotoh, Y. Kimura et al. // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2002. – Vol.31, N2. – P.165-169.
228. Assael L.A. Nosocomial infection and fomites in oral and maxillofacial surgery practice. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol.63, N7. – P.889-890.
229. Astolfi C.M., Shinohara A.L. et al. // J. Clin. Periodontol.- 2006.- Vol. 33, № 10.- P. 699-703.
230. Barton B.E.//Med. Res. Rev.- 1996.- Vol.16.- P. 87-109.
231. Bayne E.K., Rupp E.A., Limjuco G. et al. //J.exp. Med.-1986.-vol.163.- P. 1267-1280.

232. Boyanova L. Anaerobic bacteria in 118 patients with deep-space head and neck infections from the University Hospital of Maxillofacial Surgery, Sofia, Bulgaria. / L. Boyanova, R. Kolarov, G. Gergova et al. // J. Med. Microbiol. – 2006. – Vol.55, N9. – P.1285-1289.
233. Brett P.M., Zygianni P., Griffiths G.S. et al. // J. Dent. Res.- 2005.- Vol. 84, N. 12.- P. 1149-1153.
234. Caccamese J.F. Management of aggressive infections of the head and neck. / J.F. Caccamese, D.P. Coletti. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2006. – Vol.64, N9, Suppl.1. – P.95-96.
235. Chalmers J.M. Minimal intervention dentistry: Part 2. Strategies for addressing restorative challenges in patients // J-Can-Dent-Assoc.- 2006.-Jun, 72 (5).- P. 435-440.
236. Carter T.G. Community acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus facial abscesses: Case reports. / T.G. Carter , E.J. Dierks , R. Bracis, O.R. Beirne. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol.63, N7. – P.1021-1025.
237. Colela G., Riegler G., Lanza A. et al. //Minerva Stomatol.- 1999.-Vol/ 48, № 9- P. 367-371.
238. Copper D.M., Yu L., Hennessey P. et. al. Determination of endogenous cytokines in chronic wounds. Ann. Surg.- 1994.- Vol. 4.-P. 688-691.
239. Cunningham L.L. Using prealbumin as an inflammatory marker for patients with deep space infections of odontogenic origin. / L.L. Cunningham, M.J. Madsen, J.E. Van Sickels. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2006. – Vol.64, N3. – P.375-378.
240. Dean W. //J.Geronto-Geriatri.-1998.-Vol. 1,№1.-P. 64-85.
241. Dinarello C.A. Interleukin-1//Rev.Infect.Dis.-1984.-vol.6, №1.-P.56-95.
242. Dinarello C.A., Cannon J.G., Wolf S.M. et al. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1//J.Exp.Med.- 1986.-vol.163, № 6.- P. 1433-1450.

243. Dodson T.B. Infections in immunocompromised patients. / T.G. Carter , E.J. Dierks , R. Bracis, O.R. Beirne. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol.63, N8, Suppl.1. – P.21.
244. Ekanayake L. Perceived need for dental care among dentate older individuals in Sri Lanka. / L. Ekanayake, I. Perera // Spec-Care-Dentist.- 2005.- Jul-Aug, 25(14).- P. 199-205.
245. Jovic R., Vlaski L., Komazec Z. et al.//Med. Pregl.-1999.-Vol. 52, № 9-10.- P. 402-408.
246. Zhou Q., Desta T., Fenton M. et al. Cytokine Profiling of Macrophages Exposed to Porphyromonas gingivalis, Its Lipopolisacharide, or Its FimA Protein.- Infection and Immunity, 2005, v. 73, № 2, p. 935-943.
247. Fardy C.H. Toxic shock syndrome secondary to a dental abscess. / C.H. Fardy, G. Findlay, G. Owen, G. Shortland. // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 1999. – Vol.28, N1. – P.60-61.
248. Flynn T.R. The swollen face: severe odontogenic infections. // Emerg. Med. Clin. North Am. – 2000. – Vol.18, N3. – P.481-519.
249. Flynn T.R. Antibiotic selection in head and neck infections. / T.R. Flynn, L.R. Halpern. // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am. – 2003. – Vol.15, N1. – P.17-38.
250. Flynn T.R. Anatomy and surgical therapy of oral and maxillofacial infections. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol.62, N8, Suppl.1. – P.86-87.
251. Flynn T.R. Microbiology and antibiotic therapy of oral and maxillofacial infections. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol.63, N8, Suppl.1. – P.131-132.
252. Flynn T.R. Anatomy and surgery of oral and maxillofacial infections. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2006. – Vol.64, N9, Suppl.1. – P.105.
253. Flynn T.R. Severe odontogenic infections, Part 1: Prospective report. / T.R. Flynn, R.M. Shanti, M.H. Levi et al. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2006. – Vol.64, N7. – P.1093-1103.

254. Flynn T.R. Severe odontogenic infections, Part 2: Prospective outcomes study. / T.R. Flynn, R.M. Shanti, C. Hayes. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2006. – Vol.64, N7. – P.1104-1113.
255. Folwaczny M., Glas J., Torok H.P. et al. // Clin. Exp. Immunol. – 2005.- Vol. 142.- P. 188-192.
256. Genco R. Сердечно-сосудистые заболевания и инфекция в полости рта / R. Genco, S. Offenbacher, J. Beck // Periodontal Medicine. BC Decker Inc.- 2000.- P. 63-82.
257. Gordon N.C. Management of head and neck infections in the immunocompromised patient. / N.C. Gordon, S. Connelly. // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am. – 2003. – Vol.15, N1. – P.103-110.
258. Haraszthy V.I. Идентификация возбудителей заболеваний пародонта в атеросклеротических бляшках / V.I. Yaraszthy, J.J. Zambon, M.J.Trevisan // Periodontal.- 2000.- 71(10).- P. 1554-1560.
259. Hardjwinata K. Sensitivity of bacterial isolates in odontogenic abscesses and clinical response to clindamycin. / K. Hardjwinata, S. Mangundjaja, K.R. Sartono. //Asian J. Oral Maxillofac. Surg. – 2003. – Vol.15, N4. – P.250-255.
260. Haug R.H. The changing microbiology of maxillofacial infections. // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am. – 2003. – Vol.15, N1. – P.1-15.
261. Huang T.T. Deep neck infection: Analysis of 185 cases. / T.T. Huang, T.C. Liu, P.R. Chen et al. // Head Neck. – 2004. – Vol.26. – P.854.
262. Huang T.T. Deep neck infection in diabetic patients: Comparison of clinical picture and outcomes with nondiabetic patients. / T.T. Huang, F.Y. Tseng, T.C. Liu et al. // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2005. – Vol.132, N6. – P.943-947.
263. Heymans O., Lemaire V., Nelissen X. et al. //Rev. Med. hies.-2002.-Vol. 57,№9.- P. 587-590.
264. Ho S.N., Abraham R.T., Nelson A. et al. //J.Immunol.-1987.-vol. 139.-P.1532-1540.
265. Hosmann T.R., Sad S. //Jmmunol. Today.-1996.-Vol.17.-P.138-146.

266. Kim I.K. Orbital abscess from an odontogenic infection. / I.K. Kim, J.R. Kim, K.S. Jang et al. // Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2007. – Vol.103, N1. – P.e1-e6.
267. Kulkarni A.S. Bacteriological profile and antibiotic sensitivity patterns of odontogenic abscesses in patients with a history of empiric antibiotic therapy. / A.S. Kulkarni, V. Narayanan. // Asian J. Oral Maxillofac. Surg. – 2006. – Vol.18, N4. – P.272-279.
268. Kuriyama T. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. / T. Kuriyama, T. Karasawa, K. Nakagawa et al. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2000. – Vol.90, N5. – P.600-608.
269. Kuriyama T. Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to β -lactam antibiotics. / T. Kuriyama, T. Karasawa, K. Nakagawa et al. // Oral Microbiol. Immunol. – 2002. – Vol.17. – P.285-289.
270. Larawin V. Head and neck space infections. / V. Larawin, J. Naipao, S.P. Dubey. // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2006. – Vol.135, N6. – P.889-893.
271. Laskin D. Systemic effects of oral infections: A possible preventive role for the oral and maxillofacial surgeon. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2001. – Vol.59, N8. – P.853.
272. Laskin D. Current concepts in the management of maxillofacial infections. / D.M. Laskin, R.A. Strauss. // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am. – 2003. – Vol.15, N1. – P.xi-xii.
273. Limeres J. Empirical antimicrobial therapy for odontogenic infections. / J. Limeres, I. Tomas, M. Alvarez, P. Diz. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2005. – Vol.100, N3. – P.263-264.
274. MacDonald D.E. Principles of geriatric dentistry and their application to the older adult with a physical disability // Clin-Geriater-Med.- 2006.- May.- 22 (2).- P. 413-434.

275. Marxkors R. Геронтостоматология. // Новое в стоматологии.- 2005.- № 3.- С. 46-67.
276. Morimoto Y. Risk factors affecting duration of management of odontogenic maxillofacial cellulitis. / Y. Morimoto, Y. Imai, S. Tatebayashi et al. // Asian J. Oral Maxillofac. Surg. – 2003. – Vol.15, N4. – P.256-260.
277. Mylonas A.I. Cerebral abscess of odontogenic origin. / A.I. Mylonas, F.H. Tzerbos, M. Mihalaki et al. // J. Cranio-Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol.35, N1. – P.63-67.
278. Natarajan S. Antibiotic treatment for odontogenic infections: Procedure and penicillin are first-line therapies. // CPJ/RPC. – 2005. – Vol.137, N10. – P.25-29.
279. Newton J.P. Oral health for older people // Gerontology.- 2006.- Mar.- 23 (1).- P. 1-2.
280. Noroski L.M., Shearen W.T. //Clin. Immunol. Immunopathol.-1998.-Vol.86.-P. 237-245.
281. Rega A.J. Microbiology and antibiotic sensitivities of deep neck space infections. / A.J. Rega, S.R. Aziz, V.B. Ziccardi. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol.62, N8, Suppl.1. – P.25-26.
282. Rega A.J. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. / A.J. Rega, S.R. Aziz, V.B. Ziccardi. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2006. – Vol.64, N9. – P.1377-1380.
283. Ruaux C., Noret P., Godey B. //J. Laryngol.-2001.-Vol. 115, №7- P. 563-566.
284. Sagan Z., Dwile-wicz-Trojaczek J., Kendziorek A. Niektóre wskaźniki odporności u ludzi starych.//Pol. Tyg.lek. 1990.- № 35.- P. 1409-1411.
285. Stefanopulos P.K. The clinical significance of anaerobic bacteria in acute orofacial odontogenic infections. / P.K. Stefanopulos, A.E. Kolokotronis. // Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2004. – Vol.98, N4. – P.398-408.

286. Stefanopoulos P.K. Controversies in antibiotic choices for odontogenic infections. / P.K. Stefanopoulos, A.E. Kolokotronis. // Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2006. – Vol.101, N6. – P.697-698.
287. Storoe W. The changing face of odontogenic infections. / W. Storoe, R.H. Haug, T.T. Lillich. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2001. – Vol.59, N7. – P.739-748.
288. Swift J.Q. Antibiotic therapy: managing odontogenic infections. / J.Q. Swift, W.S. Gulden. // Dent. Clin. North Am. – 2002. – Vol.46, N4. – P.623-633.
289. Trieger N. The surgical treatment of periodontal infections. // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am. – 2003. – Vol.15, N1. – P.123-128.
290. Wang J. A five-year retrospective study of odontogenic maxillofacial infections in a large urban public hospital. / J. Wang, A. Ahani, M.A. Pogrel. // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol.34, N6. – P.646-649.
291. Wood P., Gooz W. // Oral and maxillofacial lesions.-New York, 1997.-P. 3-39.
292. Yoshii T. Evaluation of oral antimicrobial agent levels in tooth extraction sites. / T. Yoshii, T. Yoshikawa, S. Furudoi et al. // Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2001. – Vol.91, N6. – P.643-648.