

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Мальшева Людмила Юрьевна

**КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ОДОНТОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО
СИНУСИТА**

14.01.14 — Стоматология

диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Латюшина Лариса Сергеевна

доктор медицинских наук, доцент.

Научный консультант:

Долгушин Илья Ильич

член-корреспондент РАН,

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор.

Челябинск - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОДОНТОГЕННЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНУСИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Эпидемиология и вопросы этиопатогенеза хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита.....	15
1.2. Особенности клинической картины и современные методы диагностики хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита.....	20
1.3. Иммунологические нарушения при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите: особенности локальной иммунной защиты.....	23
1.4. Методы иммунотерапии при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите в современном аспекте.....	29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОДОНТОГЕННЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНУСИТОМ.....	36
2.1. Характеристика обследованного контингента больных хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.....	36
2.2. Оценка стоматологического статуса и клинического течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита.....	41
2.3. Рентгенологическое исследование.....	44
2.4. Лабораторные методы исследования.....	45
2.4.1. Гематологический анализ.....	45
2.4.2. Оценка микробной обсемененности верхнечелюстной пазухи при хроническом одонтогенном	

	верхнечелюстном синусите.....	45
	2.4.3. Иммунологические методы исследования течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита.....	46
	2.5. Принципы комплексного лечения обследуемых больных.....	49
	2.6. Статистическая обработка результатов.....	51
Глава 3.	КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОДОНТОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА В ПРОЦЕССЕ ТРАДИЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	52
	3.1 Анализ частоты встречаемости и структуры хронических одонтогенных верхнечелюстных синуситов.....	52
	3.2 Особенности стоматологического статуса пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.....	54
	3.3 Особенности клинического течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита	56
	3.4 Оценка интегральных гематологических индексов у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.....	57
	3.5 Микробиологические показатели пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.....	58
Глава 4	ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОДОНТОГЕННЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНУСИТОМ В ПРОЦЕССЕ ТРАДИЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	64
	4.1 Оценка показателей мукозального иммунитета пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.....	64

	4.2	Иммунологические показатели периферической крови пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом	69
Глава 5		РЕЗУЛЬТАТЫ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОДОНТОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА.....	76
	5.1	Клиническая эффективность локальной иммункоррекции циклофероном у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.....	76
	5.2	Исследование влияния местной иммунотерапии циклофероном на микробиологические показатели пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.....	79
	5.3	Оценка воздействия локальной иммункоррекции циклофероном на показатели мукозального иммунитета пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.....	81
	5.4	Исследование влияния локальной иммункоррекции на иммунологические показатели периферической крови пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.....	87
		ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
		ВЫВОДЫ.....	120
		ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
		СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	123
		СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Проблема хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита (ХОВЧС) сохраняет свою актуальность в связи с высокой распространенностью и ростом числа осложнений данного заболевания. Вызывает интерес поиск новых методов комплексного лечения одонтогенного гайморита, в том числе медикаментозное сопровождение хирургического вмешательства [107, 108, 246].

В настоящее время все чаще течение хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита имеет «стертую» симптоматику, поэтому отмечается позднее обращение пациентов за специализированной помощью. Одним из факторов, способствующих первично-хроническому течению одонтогенного верхнечелюстного синусита, могут быть нарушения в иммунной системе, в том числе на локальном уровне [3, 108, 112, 118].

В последние годы сформировалась новая концепция патогенеза одонтогенного воспаления, в которой тяжесть течения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области связывают с этиологическим фактором заболевания и состоянием врожденного и адаптивного иммунитета [79,145].

Известно, что одонтогенное воспаление верхнечелюстного синуса имеет значительное отличие от риногенного – наличие соустья между полостью рта и верхнечелюстным синусом приводит к постоянной контаминации пазухи оральной микрофлорой, что, в свою очередь, влияет на параметры мукозального иммунитета синуса и полости рта, прежде всего, создавая неблагоприятные условия для оперативного лечения и процессов заживления послеоперационной раны [111, 244].

Неоспоримым является тот факт, что ведущим методом лечения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита с oro-антральным сообщением является хирургический, ведь соустье всегда требует

пластического закрытия [17, 24, 41, 134]. Этому посвящено множество работ, в которых предлагаются различные методики закрытия oro-антральных сообщений, однако процент осложнений не снижается [130, 135, 207, 236, 231].

В клинической практике при лечении синуситов активно внедряют различные схемы иммуотропной терапии, в том числе и локальную иммунокоррекцию [2, 177]. Перспективность метода местной иммунотерапии не вызывает сомнений, и он активно внедряется в практику оториноларингологов [2, 7, 173], однако в комплексном лечении одонтогенных синуситов способы локальной иммунокоррекции разработаны недостаточно.

Указанные предпосылки определили цель и направление настоящего исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность комплексного лечения пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом путем местной иммунотерапии циклофероном.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита по данным специализированного учреждения здравоохранения Челябинской области.
2. Выявить у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом особенности стоматологического статуса и клинического течения заболевания в зависимости от длительности процесса.
3. Проанализировать показатели местного иммунитета и микрофлоры отделяемого верхнечелюстной пазухи, а также иммунологические параметры периферической крови у пациентов с хроническим

одонтогенным верхнечелюстным синуситом с различными сроками болезни.

4. Определить клиническую эффективность локальной иммунокоррекции циклофероном и ее влияние на микрофлору содержимого верхнечелюстной пазухи при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите.
5. Установить влияние местного иммуностропного лечения циклофероном на иммунологические показатели верхнечелюстного синуса и периферической крови у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.

Научная новизна

Впервые проведено изучение клинического течения, микробиологических показателей и параметров мукозального иммунитета отделяемого верхнечелюстного синуса, а также иммунологическое исследование периферической крови в процессе комплексного лечения больных хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом в зависимости от длительности заболевания. В результате исследования впервые установлены различные изменения клинических характеристик пациентов с ХОВЧС, микробиологического и иммунологического статуса отделяемого верхнечелюстного синуса, а также иммунологических показателей периферической крови, влияющие на течение и исход болезни, зависящие от длительности заболевания. У пациентов с ХОВЧС определены показания к местной иммуностропной терапии, что позволило разработать метод локальной иммунокоррекции циклофероном (патент РФ на изобретение № 2460528). С помощью использования данного метода впервые определено положительное влияние местной иммуноотерапии циклофероном на клиническое течение и исход хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита. Доказано позитивное воздействие циклоферона на микробиологические и иммунологические показатели в зоне

верхнечелюстного синуса. Выявлено изменение ряда иммунологических параметров периферической крови пациентов с ХОВЧС при местном применении циклоферона в процессе комплексного лечения. Перспективным направлением дальнейшей разработки темы является совершенствование метода иммунокоррекции циклофероном одонтогенных верхнечелюстных синуситов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в том, что проведенное исследование позволило расширить имеющиеся данные о сдвигах в системе врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом с различным сроком болезни и выявить положительное влияние местной терапии циклофероном на иммунный и микробиологический статус гайморовых пазух.

Практическая значимость заключается в том, что предложенная в исследовании схема локальной иммунокоррекции циклофероном в комплексной терапии пациентов с ХОВЧС позволяет нормализовать послеоперационное клиническое течение болезни и сократить число осложнений оперативного этапа лечения за счет воздействия на местный иммунитет верхнечелюстного синуса и ускорения его деконтаминации.

Методология и методы исследования

В данной диссертации использована совокупность общенаучных и специальных методов, релевантных задачам, определенным в ходе формирования цели исследования. Для изучения клинико-иммунологических особенностей течения ХОВЧС и эффективности местного применения циклоферона в зависимости от длительности воспалительного процесса, было применено стоматологическое, общеклиническое обследование 94 пациентов с ХОВЧС, также использованы микробиологические и иммунологические методы исследования [10, 11, 65, 66, 188, 191].

Работа проведена в соответствии с принципами доказательной медицины и не противоречит положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.) с учетом разъясняющего примечания к параграфу 29, внесенного Генеральной Ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002). План исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (Протокол № 11 от 14.11.2008 г.).

В процессе исследования изучали клинические данные пациентов: жалобы, анамнез заболевания и жизни; выявляли функциональные нарушения и одонтогенный источник инфицирования.

Стоматологическое обследование пациентов проводили по общепринятым методикам, включавшим клинические и рентгенологические методы. Оценка стоматологического статуса определялась распространенностью (%) и интенсивностью кариеса — индексом КПУ и его компонентами: «К» (кариес), «П» (пломба), «У» (удаленный). Для объективной оценки гигиенического состояния полости рта применен упрощенный индекс гигиены полости рта Грина-Вермильона (Oral Hygiene Index Simplified, Green-Vermilion, 1964) [4].

Общеклиническое обследование включало в себя изучение ряда физиологических функций: температура тела; артериальное давление; ЧСС; ЧД; общий анализ крови методом кондуктометрии на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT – 2000i» (Sysmex® Corporation, Япония) и мочи; биохимическое исследование крови; рентгенологическое исследование верхнечелюстных пазух. На основании полученных результатов производился подсчет интегральных индексов – лейкоцитарного индекса (ЛИ) и индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИЛСОЭ) на 1-е и 12 - 14-е сутки) [151].

Для объективной оценки течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита, помимо клинических показателей (сроки исчезновения отека, экссудации, наличие гиперемии и инфильтрации краев

раны), проводили: микробиологическое изучение отделяемого верхнечелюстного синуса на 1-е и 12 - 14 -е сутки лечения с идентификацией возбудителя, его чувствительности к антибактериальным препаратам и степени обсемененности раны в колониеобразующих единицах микроорганизмов в 1 мл среды (КОЕ/мл, данные представлены в виде логарифма числа микробов) [24, 96]; цитологическое исследование отделяемого верхнечелюстного синуса с подсчетом относительного содержания нейтрофилов на 2, 6, 12-е сутки лечения [76]. Также изучали функциональные показатели нейтрофилов содержимого верхнечелюстной пазухи (ВЧП) (в эти же сроки) и периферической крови (2-е и 12 – 14-е сутки лечения): фагоцитарную активность и интенсивность на модели поглощения частиц латекса [76]; НСТ-редуцирующую активность и интенсивность по спонтанному и индуцированному тестам [138]; функциональный резерв клеток [76]. Кроме этого определяли концентрацию РАИЛ; ИЛ - 1 β ; ИЛ-2; ИЛ-8; ИФ – α ; ИФ- γ (тест- системы для ИФА производства ООО «Цитокин» (СПб.) [101].

Полученные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке общепринятыми методами вариационной статистики представлены как медиана и 25; 75 процентиля (M [Q1; Q2]), n – количество наблюдений в выборке) в соответствии с современными требованиями доказательной медицины [186]. О статистической значимости различий судили при помощи непараметрических критериев Уилкоксона (в случае связанных выборок), Манна-Уитни (в случае межгрупповых выборок). Различия считали значимыми только при $p \leq 0,05$ [56]. Исходную сопоставимость сформированных групп по качественным показателям оценивали с помощью критерия χ^2 . Результаты исследований обрабатывались при помощи пакета прикладных программ «Биостат» и «STATISTICA 6.0».

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом имеются особенности стоматологического статуса, клинического течения заболевания и состава микрофлоры верхнечелюстной пазухи, зависящие от длительности заболевания.
2. Локальная иммунокоррекция циклофероном в комплексном лечении пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом является патогенетически обоснованным методом и позитивно воздействует на клиническое течение и исход заболевания.
3. Местная иммунотерапия циклофероном оказывает влияние на микрофлору местного очага воспаления и иммунный статус больных с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании (автоматический иммуноферментный анализатор Personal LAB, микропланшетный ридер Anthos, термостат электрический суховоздушный ТС-1/80 СПУ, микроскоп бинокулярный Zeiss, флюоресцентный микроскоп Nikon eclipse 50i, центрифуга медицинская ELMi CM-6M, гематологический анализатор «Sysmex XT – 2000i», мультиспиральный компьютерный томограф Siemens SOMATOM Definition AS 64, Kodak CS 9000 3d). Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по представленной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ «Biostat» и «Statistica 6,0».

Основные положения работы доложены на: I международной научно-практической конференции молодых ученых ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (Челябинск, 2010); конференции

стоматологического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (Барнаул, 2010); научно-практической конференции «Актуальные проблемы практической медицины» (Челябинск, 2010, 2011, 2012); общероссийской научно-практической конференции челябинской областной общественной организации «Ассоциация стоматологов» и стоматологического факультета ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (Челябинск, 2010); международном научном е-симпозиуме «Стоматология: шаг в будущее» (Киров, 2013); внутривузовской научно-практической конференции «Основные достижения научных школ ЮУГМУ», посвященной 70-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, 2014); научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Челябинск, 2014); XV-м Всероссийском научном форуме с международным участием им. академика В. И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015); научно-практической конференции «Актуальные вопросы практической стоматологии» (Челябинск, 2015); Международном конгрессе «Стоматология большого Урала – 2015» (Екатеринбург, 2015).

Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводилось совместно с научным руководителем Латюшиной Л.С., д.м.н., доцентом, заведующим кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России и научным консультантом член-корреспондентом РАН, Заслуженным деятелем науки РФ, д.м.н., профессором Долгушиным И.И., заведующим кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный

медицинский университет» Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором. Сформулированы цель, задачи исследования и выбраны оптимальные методы исследования. В соответствии с поставленной целью проведен отбор пациентов для анализа, изучены и внесены в специальные тематические карты данные медицинской документации всех пациентов.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии во всех этапах научной работы. Автором лично осуществлялось обследование, лечение, забор материала, проспективное наблюдение больных, включенных в исследование, а также интерпретация клиничко-анамнестических, инструментальных данных больных ХОВЧС и работа с архивными данными. Лабораторные исследования проводились при участии научного сотрудника, к.м.н. Плехановой Е.В., младшего научного сотрудника, к.б.н. Маркиной В.А. (НИИ иммунологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации).

Внедрение результатов исследования в практику

Диссертационное исследование выполнено на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и в научно-исследовательском институте иммунологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», результаты работы включены в педагогический процесс кафедр хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

Основные положения настоящего исследования включены в тематику учебных изданий, методических рекомендаций для студентов стоматологического факультета, ординаторов, врачей-стоматологов.

Публикации

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 15 научных работ общим объемом 4,1 печатных листа, в том числе 7 публикаций (5 статей, 1 тезис) в российских рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, в том числе 1 патент РФ на изобретение. Соискателем опубликовано 7 работ в материалах всероссийских и международных конференций, издано 1 учебное пособие.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 155 страницах текста, иллюстрирована 24 таблицами, 8 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 287 источников, в том числе 250 отечественных и 37 зарубежных.

Глава 1. Клиническая характеристика, иммунологические нарушения и современные способы их коррекции у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом (обзор литературы)

1.1 Эпидемиология и вопросы этиопатогенеза хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита

По данным Г.З. Пискунова и С.З. Пискунова, представленным в 2002 году, заболеваемость на 1000 населения Российской Федерации хроническим синуситом увеличилась почти в три раза, а удельный вес госпитализированных по поводу болезней носа и околоносовых пазух увеличивается ежегодно на 1,5–2%. На долю одонтогенной формы синусита приходится от 13 до 40 % случаев синусита [16, 17, 37, 38]. И этот процент имеет тенденцию к повышению, несмотря на внедрение высоких технологий в медицину.

Многие исследователи пришли к выводу, что верхнечелюстной синусит - это одно из самых распространенных заболеваний человека, далеко не полностью учитываемое медицинской статистикой. Редко являясь непосредственной причиной смерти, оно является началом целого ряда серьезных заболеваний, которые могут приводить пациентов к инвалидизации [15].

История изучения одонтогенного гайморита насчитывает более 100 лет. Впервые описал верхнечелюстную пазуху носа английский врач - анатом Гаймор - (Highmore) Натаниел (1613-1685). В 1965 году было обнаружено описание краковского врача, относящееся к 1828 году, в котором приводятся примеры воспаления верхнечелюстной пазухи от верхнего коренного зуба. Незнание этого явления и боязнь удаления причинного зуба приводили к длительным страданиям и, в итоге, к разрушению верхней челюсти.

З.С. Дмоховский в 1898 году считал одонтогенный гайморит большой редкостью, объясняя его возникновение распространением процессов из

слизистой оболочки полости носа. Но П.П. Заблоцкий-Десятовский в своей диссертации «О болезнях челюстной пазухи» (1851) указывал, что «нарывы челюстной пазухи чаще всего зависят от костоеды зубов». По утверждению А. И. Кудряшова (1896), врачи мало внимания обращают на зубы как причину эмпиемы (так в то время называли гнойное воспаление верхнечелюстной пазухи).

Ю.И. Бернадский и Н.И. Заславский (1968) приводят сводные данные различных авторов о частоте одонтогенных гайморитов. Так, по сведениям И. В. Корсакова и В.В. Шапунова (1934), частота одонтогенных гайморитов по сравнению с риногенными составляет от 2 до 6%, В. П. Уварова (1962) и В. В. Лузина с соавторами (1986) — от 24 до 50%.

Е. Д. Лисицын (1979), говоря о частоте одонтогенных синуситов, справедливо ставит их на второе место после риногенных. И до настоящего времени преобладает мнение, что верхнечелюстной синусит чаще имеет риногенное происхождение. Это объясняется тем, что диагноз ХОВЧС выявляется лишь у больных, где связь между зубами и синуситом является совершенно очевидной. Но заболевания зубов верхней челюсти часто протекают бессимптомно, поэтому при обследовании этих больных ЛОР-врачами по поводу верхнечелюстного синусита процесс в околоносовых пазухах трактуется как риногенный. По мнению ряда авторов, одонтогенный верхнечелюстной синусит (ОВЧС) обнаруживается у 12-50% больных хроническим синуситом, из них большинство перфоративных [29, 134, 245]. Такие пациенты поступают на лечение как в стоматологические, так и оториноларингологические стационары. По наблюдениям оториноларингологов частота одонтогенного верхнечелюстного синусита колеблется в среднем от 2 до 25% от общего числа больных с патологией верхнечелюстных пазух [23, 158, 164, 239]. По мнению А.В. Бускиной и В.Х. Гербер (2000) такие разноречивые данные обусловлены не истинным соотношением одонтогенных и риногенных гайморитов, а особенностями обследованных больных.

Г.З. Пискунов (2002), изучая заболеваемость синуситами, пришел к выводу, что удельный вес больных, госпитализированных по поводу болезней околоносовых пазух, составляет примерно 2/3 от общего количества пациентов специализированных стационаров. Но вопрос о частоте одонтогенных синуситов по-прежнему остается нерешенным. При этом основное число составляют люди трудоспособного возраста, что, несомненно, сказывается на экономике страны. ХОВЧС зачастую имеет «стертую» симптоматику, поэтому нередко отмечается поздняя обращаемость пациентов за специализированной помощью, периодически хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит выявляется случайно при рентгенологическом исследовании костей лицевого черепа по поводу другой патологии [14, 31, 40, 231].

Некоторыми авторами [62, 202, 206] отмечено, что рост числа пациентов с воспалительными осложнениями челюстно-лицевой области представляется парадоксальным, так как он происходит на фоне увеличения числа врачей-стоматологов, улучшения условий их труда, повышения качества используемых материалов и инструментария, внедрения в лечебный процесс новых препаратов и технологий. В 2002 году Н.Н. Бажанов, М.Т. Александров отметили, что тенденция к увеличению числа таких пациентов стала наблюдаться еще в 60—70-е годы и, несмотря на принимаемые меры, остановить этот процесс не удастся.

Возможность развития одонтогенного верхнечелюстного синусита обусловлена анатомо-топографической близостью периапикальных тканей зубов верхней челюсти (премоляров и моляров) к верхнечелюстной пазухе. О том, что сложное анатомо-физиологическое строение этой области и близость жизненно важных органов обуславливают особенности течения воспалительного процесса и возможность возникновения тяжелых осложнений, писали В.Ф. Войно-Ясенецкий, 1956; Ю.И. Бернадский, Н.И. Заславский, 1968; А. Г. Шаргородский, 2002. Ближе всего к пазухе прилежит первый моляр, реже – второй моляр и второй премоляр, еще реже –

третий моляр и первый премоляр [22]. Если учесть общность иннервации, кровообращения, в частности, венозного, и лимфооттока от зубов верхней челюсти и верхнечелюстной пазухи, то анатомические предпосылки развития гайморита, связанного с патологией полости рта, становятся очевидными [61].

Инфицирование пазухи может произойти при ошибках в лечении (выведение инструментов для обработки каналов и пломбировочного материала за верхушку корня зуба в просвет пазухи), но чаще всего пазуха повреждается во время удаления зубов верхней челюсти [15]. Статистический анализ, проведенный Ф.И. Шульман (2003), показал, что за период с 1997 года по 2001 год в десять раз возросла частота одонтогенных верхнечелюстных синуситов, развившихся в результате проникновения в полость верхнечелюстной пазухи (ВЧП) пломбировочного материала после эндодонтического лечения зубов, что свидетельствует о значительном влиянии ятрогенного фактора на развитие и прогрессирование данной патологии.

Г.В. Кручинский (1994), Н.А. Неделько. (2001), В.В. Кравченко (2003), Л.Н. Мубаракова (2008) и многие другие исследователи считают, что любой леченый, а тем более нелеченый зуб верхней челюсти, даже запломбированный или покрытый коронкой, может инфицировать верхнечелюстную пазуху, поэтому, если у такого больного диагностирован верхнечелюстной синусит, то он имеет одонтогенную природу. Возможно также распространение одонтогенной инфекции в верхнечелюстной синус лимфогенным и гематогенным путем, а так же вследствие хронического остеомиелита верхней челюсти.

Большое значение в хронизации процесса в верхнечелюстной пазухе имеет бактериальная сенсibilизация организма [158, 165]. При одонтогенном верхнечелюстном синусите обнаруживается разнообразная аэробная и анаэробная инфекция, не чувствительная к большинству применяемых медикаментозных средств.

Специфического возбудителя гайморита в целом и одонтогенного, в частности, не выявлено. Возбудителями инфекционного синусита могут быть как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы. Именно присутствие условно-патогенной микрофлоры при бактериальном синусите доказывают положение, что при любом синусите в той или иной степени страдает иммунитет [24, 158, 165, 254].

В последние годы сформировалась новая концепция патогенеза одонтогенного воспаления [3, 25, 122]. В настоящее время большое внимание уделяется патогенетическим механизмам одонтогенного воспалительного процесса, в частности состоянию неспецифической иммунологической реактивности организма. В меньшей, но не менее значимой степени, тяжесть воспаления связывают с этиологическим фактором заболевания: изменением спектра микрофлоры, вариабельностью ее патогенных свойств, появлением антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [2, 111, 128, 142, 145, 177].

Работ, посвященных изучению особенностям течения и исхода заболевания в зависимости от иммунного статуса пациента, крайне недостаточно. На сегодняшний день данное направление заслуживает внимания, так как вопрос роста заболеваемости хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом остается актуальным.

1.2. Особенности клинической картины и современные методы диагностики хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита

Патоморфологические особенности воспалительного процесса в верхнечелюстной пазухе, наряду с клиническими проявлениями заболевания, легли в основу большинства современных классификаций синуситов вообще и одонтогенного в частности [38]. А.В. Бускина утверждает, что большинство попыток систематизировать формы ХОВЧС предложены стоматологами и основаны на изучении, чаще всего, небольшого числа больных. Они слишком детальны и громоздки, так как классифицируют не по одному, а сразу по

нескольким признакам, сочетая этиологию с характером изменений в области "причинного" зуба, клиническим течением и патогистологическими изменениями в слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи. Поэтому эти классификации редко находят практическое применение [206, 239].

По характеру патологоанатомических изменений М. Азимов (1977) выделяет катаральную, гнойную, полипозную и гнойно-полипозную формы гайморитов.

В различной редакции предлагается выделять общую, подострую, хроническую стадии заболевания, обострение хронического воспалительного процесса, а также серозную, катаральную, гнойную, гиперпластическую, полипозную и смешанную формы [188, 206, 239].

В медицинской литературе предлагается классификация Г.З. Пискунова, С.З. Пискунова (1997), которая отражает источник инфицирования (риногенный, одонтогенный), возбудитель, поражаемые пазухи (гемисинусит, пансинусит). Г.Н. Марченко (1996) делит все ОВЧС по отношению к полости рта на открытые (перфоративные) и закрытые (неперфоративные). А.Б. Мамытова (1989) и соавторы, обследовавшие 42 больных, выделили 5 клинических групп ОВЧС. Они считают, что при сохранении целостности дна верхнечелюстной пазухи течение ОВЧС может быть острым и подострым, а по характеру изменений слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи выделяют катаральный, гнойный, гиперпластический, полипозный и гнойно-полипозный гайморит.

А.В. Бускина, В.Х. Гербер (2001) предлагают свою классификацию ХОВЧС, в которой выделяют следующие клинические формы: закрытая форма (неперфоративная), латентная (вялотекущая), явная (с выраженными симптомами), открытая форма (перфоративная).

В своей работе мы использовали классификацию Л.Ф. Азнабаевой (2008), которая делит гаймориты на синуситы с затяжным течением (до 3 недель) и синуситы с хроническим течением (более двух месяцев). Позволив себе применить данную классификацию к хроническим одонтогенным

верхнечелюстным синуситам и немного ее модифицировать, мы выделили две формы: ХОВЧС с затяжным течением (от 3 недель до 2 месяцев) и с континуальным (от лат. *continualis* – непрерывный, постоянный) течением (от 2 и более месяцев).

Клиническая картина ОВЧС определяется стадией воспалительного процесса, источником инфицирования пазухи и наличием, или отсутствием, сообщения полости рта с верхнечелюстной пазухой [55]. Важное значение при этом имеет состояние иммунной и нервной систем больного [57, 61, 77, 84, 88, 111].

А.Г. Шаргородский (2002) и большинство исследователей считают, что наиболее часто инфекция или токсины попадают в верхнечелюстную пазуху из очага хронического воспаления в полости рта, поэтому для ХОВЧС характерно постепенное развитие первично-хронического воспаления без выраженной клинической симптоматики. Жалобы больного в этом случае незначительные, а иногда вообще отсутствуют. Поэтому в стадии хронического воспаления ОВЧС не всегда своевременно распознается, а диагностируется обычно в стадии обострения или при вскрытии пазухи во время удаления зуба [113, 115, 136].

Т.К. Супиев (2001), З.Н. Ловпаче (2003), анализируя свои клинические исследования, пришли к выводу, что при обострении хронического синусита на головную боль жалуются 39 % больных; на боль в области верхнечелюстной пазухи – 28,5 %; на выделения из носа – 47,5 %; затруднение носового дыхания – 36,6 %; нарушение обоняния – 19 % больных, выделение гнойного отделяемого из лунки удаленного зуба – 35%.

Е.В. Фомичёв (1999), М.А. Чибисова (2009) писали, что клиническая картина заболевания верхнечелюстной пазухи, при наличии сообщения ее через лунку удаленного зуба, характеризуется более спокойным и малосимптомным течением: отмечается прохождение воздуха изо рта в нос, попадание жидкости при еде из полости рта в нос.

А.Г. Шаргородский (2002) совершенно справедливо утверждает, что при ОВЧС важно выяснить степень распространения процесса и источник инфицирования синуса (периодонтит, одонтогенная киста, остеомиелит и др.).

Г.И. Голубева (1988), А.Н. Дорошенко (1989), А.Г. Шаргородский (2002) и ряд других исследователей считают, что наибольшее значение для решения этого вопроса имеет анамнез, клинические проявления заболевания, динамическое рентгенологическое исследование, диагностическая пункция пазухи.

А.И. Богатов (1998) утверждает, что для диагностики и оценки результатов лечения синусита достаточно рентгенографии придаточных пазух носа в полуаксиальной проекции.

А.Г. Шаргородский, З.Н. Ловпаче (2003) пишут, что внутриротовая рентгенография дает представление об изменениях костной структуры в области верхушек корней зубов и позволяет выявить все формы периодонтита, небольшие одонтогенные кисты, прилежащие к верхнечелюстной пазухе, деструктивные и пролиферативные изменения альвеолярного отростка в зоне патологического процесса, но она не дает суммарной картины состояния верхнечелюстной пазухи и зубов.

Ортопантомография позволяет получить развернутое, увеличенное, непрерывающееся томографическое изображение исследуемой области: всего альвеолярного отростка, всех зубов верхней челюсти и верхнечелюстных пазух [22, 59].

Р.И. Габуня (1995), Т.С. Есикова (1996), М.А. Чибисова (2013), утверждают, что только компьютерная томография позволяет судить о характере анатомических нарушений и их влиянии на развитие патологического процесса, оценить характеристику тканей по их рентгеновской плотности, а главное - компьютерные томограммы служат картой для планирования хирургического вмешательства и путеводителем для хирурга во время операции [50].

А.С. Лопатин (2000), В.С. Нефедов (2000), А.М. Сипкин (2005), Р.С. Зекерьяев (2009), активно внедряя эндоскопический метод исследования полости носа и околоносовых пазух, доказали в своих работах, что благодаря появлению современных оптических систем, оснащенных не только высокоразрешающими линзами, но и фото- и видеоаппаратурой, эндоскопия стала незаменимой в руках оториноларингологов.

1.3. Иммунологические нарушения при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите: особенности локальной иммунной защиты

Многие исследователи в своих работах доказали, что состояние здоровья человека в значительной степени зависит от полноценности иммунной защиты [3, 11, 33, 36, 39]. По мнению Л.Р. Ковальчук (1990), А.Н. Чередыева (1990), иммунологические механизмы не только определяют общую резистентность организма к инфекциям, но и в значительной мере обуславливают местную тканевую защиту на уровне слизистых оболочек и кожи, что получило отражение в концепции местного иммунитета.

Слизистые оболочки верхних дыхательных путей относятся к числу пограничных тканей [39, 53]. На уровне этих тканей осуществляются взаимодействия различных биологических агентов и развиваются защитные приспособления, обеспечивающие защиту от патогенов. Самой первой линией защиты организма служат анатомические барьеры. Они обеспечиваются морфологической целостностью покровных тканей. Нормальная слизистая оболочка фактически непроницаема для большинства патогенов и продуктов их жизнедеятельности [2, 5, 6, 94, 110, 166].

Ю.С. Андреева (2010) пишет, что в условиях нормы слой клеток эпителия действует как селективный барьер, надежно отделяющий ткани макроорганизма от проникновения бактерий и вирусов. Резистентность слизистых оболочек к микробному заражению путем уменьшения доступности рецепторов эпителия для патогенных факторов за счет блокирования их микробами сапрофитной флоры, антимикробными

веществами секретов слизистой оболочки (лизоцим, секреторные антитела, лактоферрин и др.) и мукоцилиарного транспорта обозначают как «колонизационный иммунитет».

М.А. Малахова (2005), С.Э. Честникова (2008) и многие другие авторы пришли к выводу, что наличие соустья между полостью рта и верхнечелюстным синусом приводит к постоянной контаминации пазухи микрофлорой полости рта и ее дериватами, что, в свою очередь, влияет на параметры местного мукозального иммунитета синуса и полости рта, создавая неблагоприятные условия для оперативного лечения и процессов заживления послеоперационной раны.

О том, что состояния иммунной недостаточности или гиперчувствительности слизистой оболочки способствуют затяжному течению воспаления и его хронизации описывают в своих работах С.З. Пискунов (1999), Л.Ф. Азнабаева (2000), Н.А. Арефьева (2000), А.С. Симбирцев (2000), С.А. Королинский (2003). Многочисленные исследования показали, что при инфекционно-воспалительных процессах ЛОР-органов вторичные иммунодефицитные состояния возникают прежде всего местно. Нарушение неспецифической резистентности характеризуется изменением количества нейтрофилов, снижением их фагоцитарной активности, снижением уровня комплемента в секретах слизистых оболочек, также происходит резкое угнетение IgG и снижение количества секреторного IgA [111, 177, 180, 195, 229].

Н.А. Арефьева (1997) пишет, что эффективная защита поверхности верхних дыхательных путей обеспечивается благодаря взаимодействию механизмов местного и системного иммунитета. Л.Ф. Азнабаева (2000) с А.С. Симбирцевым (2002) полагают, что при адекватном воспалении формируется преимущественно один (клеточный или гуморальный) путь иммунного ответа. Воспаление, развивающееся на слизистых, приводит к ослаблению контактов между эпителиоцитами, что приводит к увеличению проницаемости эпителиального барьера. Однажды внедрившись в

эпителиальную клетку, бактерии способны распространяться в пределах эпителия, перемещаясь из одной клетки в другую. Этот процесс межклеточного распространения позволяет бактериям размножаться внутри инфицированных тканей, избегая при этом факторов гуморального иммунного ответа. Некоторые виды бактерий, попадающие на слизистые, атакуют эпителиальные клетки и вынуждают их продуцировать медиаторы воспаления. Другие виды бактерий проходят через слизистые оболочки и оказывают активирующее действие на лимфоциты и дендритные клетки, расположенные в подслизистом слое [7, 20, 158, 165].

В 2004 году был открыт новый механизм противoinфекционной защиты, осуществляющийся нейтрофильными гранулоцитами [2]. Ученые установили, что нейтрофилы могут выбрасывать наружу свой хроматин, с образованием ДНК сетей, в которые также входят компоненты нейтрофильных гранул, обладающие антимикробными свойствами. При внедрении микробов нейтрофилы активируются и сначала становятся фагоцитами. *In vitro* показано, что в течение первых 60 минут фагоцитоз является главным механизмом по устранению микробов, затем фагоцитарная способность истощается. В это время включается второй антимикробный механизм, связанный с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [258].

Формирование нейтрофилами внеклеточных ловушек – важный механизм врожденного иммунного ответа, новая «тропа смерти» клеток, когда, погибая, нейтрофил защищает организм от инфекционных патогенов [266]. НВЛ формируются в крови и в мукозальных секретах при различных инфекционных, неинфекционных или аутоиммунных заболеваниях, также в последние годы показано, что значительная часть гранулоцитов мигрирует на поверхность слизистых оболочек, где они и реализуют свои основные функции [76, 196].

Существует все больше доказательств того, что образование внеклеточных сетей играет важную роль в патогенезе инфекционных и

неинфекционных заболеваний. На сегодняшний день, установлено, что НВЛ уничтожают грамположительные (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*), грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *Salmonella enterica*, *Shigella flexneri*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas luminescens*), микобактерии (*M. tuberculosis*), грибы (*C. albicans*), паразиты (*L. amazonensis*) [266, 258].

Изучая роль нейтрофилов в регуляции воспаления, И.Е. Третьякова и И.И. Долгушин (2004) показали, что результатом воздействия бактериальных эндотоксинов на нейтрофилы является усиление основных эффекторных реакций последних – хемотаксиса, кислородного взрыва, адгезии, фагоцитоза, ингибирование апоптоза, а также активная секреция цитокинов. Сходные данные были получены И.Н. Швыдченко с соавт. (2005). Цитокины, являясь основными сигнальными молекулами, обеспечивают специфический и неспецифический ответ макрофагов и лимфоцитов, и, следовательно, оказывает опосредованное влияние на свёртывание крови и фибринолиз [243].

Среди многочисленных цитокинов, обладающих контрольно-регуляторными функциями, особое место отводят интерферонам. К настоящему времени известно около 20 интерферонов, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющих три типа (α , β , γ), объединенных в два вида: 1-й - α и β , 2-й - γ . Они относятся к классу индуцибельных белков и представляют собой гликопротеиды с молекулярной массой 20-30 кД [7, 8, 49, 198].

Интерфероны (ИФ) защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, потенцируют лимфокины, ингибируют рост злокачественных клеток. Противовирусное действие интерферонов осуществляется через систему клеточного синтеза нуклеиновых кислот с помощью ряда ферментов и ингибиторов, приводящих к деградации чужеродной генетической информации [7, 198].

Основные механизмы действия ИФ заключаются в следующем: после связывания молекулы ИФ со специфическим рецептором сигнал передается внутрь клетки и потенцирует появление нескольких ферментативных активностей. В результате этого происходит формирование одного из факторов инициации трансляции, что блокирует процессы синтеза белка. С другой стороны, активируется специфическая внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к быстрой деградации матричных рибонуклеаз (РНК). В совокупности эти процессы приводят к обратимой приостановке синтетических процессов в клетке. Опираясь на такое обобщенное представление о механизмах действия ИФ, довольно легко объяснить антивирусные и антипролиферативные эффекты ИФ: ингибированием процессов транскрипции и трансляции обуславливается прекращение репликации вирусов (антивирусный эффект) или торможение размножения клеток (антипролиферативный эффект). Эти эффекты, присущие ИФ, делают его универсальным фактором неспецифической резистентности, обеспечивают защиту организма от внутриклеточных агентов, таких как: вирусы, хламидии, микоплазмы; воздействуя на чужеродные нуклеиновые кислоты путем их распознавания и элиминации, опосредованно поддерживающим нуклеиновый гомеостаз [82, 266].

Контрольно-регуляторные функции ИФ многообразны и направлены на сохранение гомеостаза. Широко известно противовирусное, антимикробное, антипролиферативное, гормоноподобное, радиопротекторное и иммуномодулирующее действие [2].

Исследования последних лет открывают новые свойства системы ИФ, напрямую или косвенно связанные с функционированием иммунной системы, нейроэндокринные функции, регуляция роста и дифференцировки клеток [7, 33]. Антивирусные свойства в большей степени выражены у ИФ- α и ИФ- β , в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные - у ИФ- γ . Посредством реализации этих свойств и сочетания их с функциями ингибирования основных клеточных репродуктивных процессов достигается

высокая эффективность и универсальность ИФ как факторов, обеспечивающих защиту организма от широкого спектра инфекционных агентов (вирусы, микроорганизмы, грибы), а также при аутоиммунной и неопластической патологии. По значимости система ИФ приближается к системе иммунитета, а по универсальности превосходит ее.

И.С. Фрейдлин (1995) доказала, что ИФ- γ резко усиливает эффекторные функции макрофагов, их антимикробную и противоопухолевую активность за счет повышения продукции супероксидных и нитрооксидных радикалов. Очевидно, это участие ИФ-системы в поддержании гомеостаза обусловлено антигенами, подключающими эту систему к активной функциональной деятельности [82].

При перфорации дна гайморовой пазухи вследствие удаления зуба, слизистая оболочка пазухи постоянно подвергается воздействию агрессивных факторов (микрофлора полости рта и ее дериваты), что, в свою очередь, влияет на параметры местного мукозального иммунитета синуса и полости рта, создавая неблагоприятные условия для оперативного лечения и процессов заживления послеоперационной раны [134, 135].

Многочисленные исследования продемонстрировали нарушение неспецифической резистентности, которое характеризуется изменением количества нейтрофилов, снижением их фагоцитарной активности и уровня комплемента в секретах слизистых оболочек, нарушением секреции IgG и количества секреторного IgA [47, 48, 177, 180, 195, 229].

Специфические защитные механизмы слизистых оболочек, формирующие барьер, предохраняющий микроорганизм от болезнетворного воздействия различной патогенной и условно-патогенной микрофлоры, получили название иммунной системы слизистых, включающей иммунокомпетентные и вспомогательные клетки, иммуноглобулины различных классов, в том числе секреторные, цитокины [42, 54, 70, 72, 141, 143, 159, 169, 171]. Состояния иммунной недостаточности или

гиперчувствительности слизистой оболочки способствуют затяжному течению воспаления и его хронизации [111, 112, 172].

А.А. Григорьева (2004) пишет, что возникновение синусита сопровождается резким угнетением локального интерферонового статуса, а также изменением местной реактивности, проявляющейся увеличением секреции и трансудации иммуноглобулинов G, A, M и sIgA в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух, но оно не связано со значительным нарушением общего иммунитета. А.И. Конопля, С.В. Будяков, Н.А. Конопля в своем исследовании 2009 года доказали, что при хроническом синусите в меньшей степени изменены показатели функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, цитокинового звена и системы комплемента периферической крови, что, вероятно, обусловлено истощением компенсаторно-приспособительных механизмов поддержания иммунного гомеостаза у больных в условиях хронического иммунного воспаления [36].

1.4. Методы иммунотерапии при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите в современном аспекте

В настоящее время, несмотря на множество проведенных исследований и предложенных методов лечения, ОВЧС остается проблемной и нерешенной патологией в современной челюстно-лицевой хирургии [29, 31, 173, 175, 231].

Актуальность проблемы лечения синуситов обусловлена не только частотой данной патологии, тяжестью течения, возможностью развития орбитальных и внутричерепных осложнений, неблагоприятными исходами, развитием часто рецидивирующих форм заболевания, которые, в ряде случаев, приобретают затяжной, хронический характер, но и тем, что разработанные и используемые в практике средства и методы терапии этого воспалительного процесса не всегда эффективны [36, 37, 41, 60, 170].

Недостаточная осведомленность врачей в смежных вопросах стоматологии и оториноларингологии нередко приводит к диагностическим ошибкам при обследовании больных с гайморитом. Что в свою очередь приводит к стандартному подходу в выборе метода лечения, иногда к неоправданному расширению показаний к радикальному хирургическому лечению.

В целом методы лечения ХОВЧС можно разделить на консервативные (общая медикаментозная терапия; местная медикаментозная терапия; пункция; катетеризация) и хирургические (открытые вмешательства (радикальные, щадящие) и эндоскопические (трансназальные, трансоральные) [16, 44, 116, 138, 206, 239,].

Лечение больных одонтогенным верхнечелюстным синуситом в настоящее время складывается из следующих основных этапов: применение антибактериальной терапии, введение лекарственных веществ непосредственно в пазуху, устранение источника инфицирования пазухи – санация полости рта, удаление из пазухи патологически измененной слизистой оболочки, повышение общей реактивности организма (иммунокоррекция) [217, 236, 24, 245, 250].

Системная антибактериальная терапия проводится при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите перед и после хирургического вмешательства. Препаратами выбора являются: имидазолы, линкозамиды, амоксициллин/клавуланат, макролиды; резервными - цефалоспорины, тетрациклины, ципрофлоксацин [165, 216]. По мнению В.Н. Царева (2004) целесообразно сочетать назначение этих препаратов с местным антибактериальным лечением.

Одним из основных методов хирургического лечения ХОВЧС остается модифицированная методика синусотомии по Колдуэлл-Люку - операция травматична, и в 40-80% наблюдений приводит к возникновению послеоперационных осложнений [59, 63, 114, 135].

Критикуя классические экстраназальные операции на верхнечелюстных синусах, ряд авторов отмечает, что у больных в послеоперационном периоде возникают боли невралгического характера, появляется западение мягких тканей лица в области дефекта в передней стенке и втягивание их в пазуху. В последующем может возникать сращение тканей с медиальной и задней стенками пазухи, при этом в ряде случаев пазуха разделяется на несколько полостей, которые могут заполниться патологическим экссудатом, не имея сообщения с полостью носа, что приводит к рецидивам заболевания [63, 115].

На основании анализа результатов оперативного лечения больных по поводу хронического синусита верхней челюсти в оториноларингологической клинике Московского медицинского стоматологического института И.Т. Батюнин (1976) отмечает многочисленные осложнения, наступающие во время операции, в послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после радикальных операций. У 24 % больных имело место кровотечение из сосудов костных стенок и слизистой оболочки пазухи, у 6 % возникли выраженные гематомы. У всех больных наблюдали образование инфильтратов в мягких тканях щеки, повышение температуры тела от 37,5 до 39°C в период от 5 до 12 дней. Излечение после операции по Колдуэллу—Люку отмечено у 54 % больных одонтогенными и риногенными синуситами.

Еще менее благоприятные результаты данной операции в отдаленные сроки отмечены М.М. Соловьевым и соавт. (1985). Ими был проведен контрольный осмотр 32 больных через 1—6 лет после радикальных операций на верхнечелюстной пазухе, произведенных по поводу хронического одонтогенного синусита. Все 32 человека из 100, явившихся на осмотр, отмечали периодическое появление в области верхней челюсти на стороне операции неприятных ощущений в виде тяжести, распираания, а иногда и пульсирующих болей; 25 человек предъявляли жалобы на слизистые и слизисто-гнойные выделения из полости носа. У 26 на рентгенограммах

выявили утолщение слизистой оболочки пазух, у 17— нарушение прозрачности клиновидной пазухи, у 11 — лобной пазухи.

Проблематичен вопрос устранения ороантральных перфораций и свищей. Статистические данные показывают, что рецидивы заболевания возникают в 9-50% случаев [147, 152, 127].

Наряду с традиционными хирургическими методами лечения одонтогенных синуситов в последние десятилетия активно развивается и внедряется практически во всех регионах нашей страны эндоназальная микрохирургия.

Этот малоинвазивный метод, основанный на принципах щадящей органосохраняющей хирургии, значительно расширил возможности диагностики и лечения одонтогенных заболеваний верхнечелюстных пазух. Данный метод позволяет вскрыть пораженную пазуху, восстановить ее нормальный дренаж, аэрацию и удалить патологическое содержимое [31, 134, 173].

Хирургическое лечение воспалительных заболеваний околоносовых пазух в большинстве случаев должно заканчиваться восстановлением утраченных анатомических структур, что предопределяет полноценное функционирование органа, отсутствие осложнений и снижение числа рецидивов [169, 171, 173]. В связи с этим остается актуальной разработка и модернизация доступных, малотравматичных методов диагностики и лечения патологии ВЧП.

Н.А. Арефьева, Л.Ф. Азнабаева (1999) в своих работах доказали, что традиционные схемы лечения синуситов нередко оказываются малоэффективными, приводящими к хронизации процесса. Объяснением этому может быть устойчивая к антибактериальным препаратам флора, бактериальная сенсibilизация, общая алергизация населения. На современном этапе рациональным лечением синусита может быть комплексная терапия, обеспечивающая иммунный ответ слизистых оболочек и функционирование мукоцилиарного транспорта. Многочисленные

исследования показали, что при инфекционно-воспалительных процессах вторичные иммунодефицитные состояния возникают, прежде всего, местно [7, 39, 43, 86]. Поэтому многие исследователи посвятили свои работы местной иммунотерапии [7, 43, 121, 173].

К настоящему моменту разработано множество схем местного иммуностропного лечения больных с верхнечелюстным синуситом. За последнее время появилось достаточно большое количество публикаций, которые касаются применения медицинского озона. Повышенный интерес к озонотерапии связан со свойствами свободного озона и связанный с ним бактерицидный, антигипоксичный, дезинтоксикационный, иммунокорректирующий эффекты [47].

Исследователи обращают внимание, что наиболее сильное корректирующее действие озона обнаруживается при наиболее выраженных иммунологических нарушениях. А.И. Воложин с соавт. (2001) заключили, что в механизме лечебного воздействия озона важная роль принадлежит активации фагоцитарной активности лейкоцитов.

Интерес к применению иммуномодуляторов в ЛОР-практике отмечается с конца 70-х годов [87]. Большой интерес представляют препараты с иммуностимулирующей, а точнее — с иммуномодулирующей активностью, так как они могут быть использованы для лечения вторичных иммунодефицитных состояний при инфекционно-воспалительных процессах.

М.С. Плужников (2005) сообщает, что эффективность местной монотерапии Ронколейкином при неосложненных формах гнойного риносинусита составила 95,2% при обследовании и лечении более 200 больных. Этот же автор рекомендует при одонтогенном верхнечелюстном синусите вводить пункционно в пазуху Полидекс с фенилэфрином, водные растворы прополиса, коллоидное серебро, Траумель С.

Г.В. Лавренова, Е.Б. Катинас (2003) в своей клинической практике активно используют местное применение беталейкина при синуситах, обладающих резистентностью к традиционной терапии.

В ринологии имеется также опыт местного применения сыворотки крови, аутоплазмы и лейкоцитарной массы [168, 169]. Механизмом эффективности свежей аутоплазмы и лейкоцитарной массы служит полный набор естественных антибактериальных компонентов (сывороточные иммуноглобулины, нейтрофилы, моноциты). Методика заключается во введении в полость пазухи свежеприготовленной лейкоцитарной массы, сыворотки или плазмы из крови пациента. Возможно применение донорской крови. Данный метод используется при лечении хронических гнойных синуситов.

К.Н. Прозоровская (1990) показала эффективность местного применения (аппликации на слизистую оболочку носа) стафилококкового анатоксина (предназначен для активной иммунизации, стимулирует синтез антитоксических антител) при лечении хронических риносинуситов в комплексе с антимикробной терапией.

Для лечения длительных вялотекущих хронических синуситов М.С. Плужников (2005) рекомендует использовать ИРС-19. С.В. Рязанцев (2001) отмечает эффективность применения препаратов «Отофа», «Изофра», «Полидекса».

Н.А. Арефьева, Л.Ф. Азнабаева (2000) использовали Циклоферон при рецидивирующих риносинуситах. Они вводили пациентам с риносинуситом 12,5%-ный раствор циклоферона инъекционно в мышцу в количестве 2 мл по схеме: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни. Всего на курс использовали 10 мл. Результаты лечения оценивали непосредственно по окончании курса. Эти ученые пришли к следующим выводам: уменьшались отечность ткани и объемы полипозных разрастаний в верхнечелюстном синусе, устранялись признаки острого воспаления, что позволило им применять циклоферон по показаниям и при остром и при хроническом воспалении верхнечелюстных синусов. Л.Р. Кучерова и Г.В. Лавренова (2006) доказали эффективность 5% линимента циклоферона у больных с острыми и хроническими синуситами, который они вводили во время пункции пазухи в объеме 2 мл на 1-е, 3-е и 5-е

сутки лечения. Они определили, что в результате терапии с применением циклоферона, наряду с положительной клинической динамикой, отмечалось значительное улучшение показателей бактериологического обследования больных.

Несмотря на множество литературных источников, посвященных проблеме местной иммунотерапии риносинуситов, работ, изучающих эффективность местной иммунотерапии при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите недостаточно. На сегодняшний день нет четко разработанной схемы местной иммунотерапии, применимой к хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситам.

Глава 2. Материалы и методы исследования больных хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом

2.1 Характеристика обследованного контингента больных хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом

Исследование проводилось на клинической базе кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России отделения челюстно-лицевой хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», центральной научно-исследовательской лаборатории, научно-исследовательского института иммунологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В диссертации рассмотрены сведения о находившихся на лечении 94 пациентов в возрасте от 18 до 54 лет с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом, госпитализированных в отделение челюстно-лицевой хирургии ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница» с 2008 по 2013 год. Средний возраст больных составил 34 [28; 52,75] года, среди обследуемых было 53 женщины (56 %) и 41 мужчина (44 %). Диагноз ставился в соответствии с международной статистической классификацией болезней (МКБ 10, 1995: J32.0 Хронический верхнечелюстной синусит).

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Наличие клинически и лабораторно подтвержденного диагноза «хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит, ороназальное сообщение».
2. Отсутствие указаний в анамнезе тяжелой хронической соматической патологии.
3. Возраст от 18 лет.
4. Согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

1. Злокачественные новообразования любой локализации.
2. Тяжелая соматическая патология.
3. Инфекционные гепатиты и ВИЧ-инфекция.
4. Аутоиммунные заболевания
5. Беременность и лактация,
6. Тяжелые гормональные нарушения.
7. Психические заболевания.
8. Одновременное поражение других околоносовых пазух.
9. Отказ пациента от участия в исследовании.

В процессе работы пациенты подразделены на две группы в зависимости от длительности заболевания [7, 38]. У 50 (53%) пациентов продолжительность заболевания была менее 2-х месяцев (затяжное течение); у 44 (47%) - от 2-х месяцев и более (континуальное течение).

Больным проводился одинаковый по объему и характеру комплекс базисных лечебных мероприятий: плановое оперативное вмешательство – гайморотомия, с пластическим закрытием oro-антрального сообщения и медикаментозное лечение. Принципы комплексного лечения подробно изложены в 2.5.

Группу контроля составили 28 человек, из них 14 клинически здоровых донора и 14 добровольцев без соматической и стоматологической патологии, давших согласие на забор биологического материала, сопоставимых с больными по гендерным и возрастным признакам. Средний возраст контрольной группы составил 32 [27; 54] года, 15 женщин (53 %) и 13 мужчин (47 %).

Помимо результатов клинико-иммунологического обследования больных, в работе представлены данные ретроспективного анализа 303 историй болезни пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом архива ГМЛПУЗ «ЧОКБ» (отделение

челюстно-лицевой хирургии) в возрасте от 18 до 54 лет, находившихся на лечении с 1999 по 2007 год.

Проводимое исследование характеризовалось двухкомпонентным дизайном. *Первый этап* связан с выявлением особенностей течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в зависимости от длительности заболевания у пациентов, получавших общепринятый комплекс лечебных мероприятий [116]. Проведено проспективное клинко-иммунологическое обследование 49 человек с ХОВЧС: женщин – 28 (57%); мужчин 21 (43%); средний возраст – 34 [30; 53] года. Больные распределялись на группы в зависимости от длительности хронического одонтогенного воспалительного процесса: 1-я группа с затяжным течением ХОВЧС (до 2-х месяцев) (n=26; 53%); 2-я группа - с континуальным течением (от 2-х месяцев и более) (n=23; 47%). Распределение пациентов по полу, возрасту, одонтогенному источнику представлены в таблицах.

Исследованные группы больных ХОВЧС имели практически равноценное распределение по половому признаку (таблица 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по полу

Пациенты с ХОВЧС (n=49)	Мужчины		Женщины	
	%	абс. число	%	абс. число
Затяжное течение (n= 26)	42	11	58	15
Континуальное течение (n=23)	43	10	57	13

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

Все пациенты с ХОВЧС это люди трудоспособного возраста (таблица 2).

Таблица 2

Распределение пациентов по возрасту

Возраст пациентов	Пациенты с ХОВЧС (n=49)
-------------------	-------------------------

	абс., чел.	%
20-29	2	4
30-39	24	49
40-49	20	41
50-59	3	6
Всего	49	100

Наиболее частой локализацией оро-антрального сообщения являлись лунки первых моляров верхней челюсти – 47% случаев (таблица 3).

Таблица 3

Частота локализации оро-антрального сообщения

Пациенты с ХОВЧС	Групповая принадлежность зубов верхней челюсти					Итого
	1.4, 2.4	1.5, 2.5	1.6, 2.6	1.7, 2.7	1.8, 2.8	
абс. чел.	2	2	23	18	4	49
%	4	4	47	37	8	100 %

На втором этапе исследования проводилось изучение эффективности иммуностропного препарата циклоферон. Проведено краткосрочное, проспективное, простое, «слепое», плацебоконтролируемое, рандомизированное исследование влияния циклоферона на клинические и лабораторные показатели пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом. Было обследовано 94 человека с ХОВЧС.

Путем рандомизации «последовательных номеров» были сформированы две группы пациентов: группа сравнения (n=49) и основная группа (n=45) [167]. Пациенты группы сравнения получали традиционный

комплекс лечебных мероприятий, больным основной группы местно применяли иммунопрепарат циклоферон.

Пациенты обеих групп, а также здоровые лица были сопоставимы по полу, возрасту, стоматологическому статусу (таблицы 4, 5, 6).

Таблица 4

Средний возраст пациентов различных групп

Группы	Женщины	Мужчины
Группа сравнения (n= 49)	34 [28; 53]	34 [30; 52]
Основная группа (n= 45)	35 [30; 52]	33 [29; 52,5]
Контрольная группа (n=28)	32 [28; 54]	33 [27; 53]
Примечание - Статистически значимых различий по критерию χ^2 между группами не выявлено.		

Таблица 5

Распределение пациентов различных групп по гендерному признаку

Группы	Женщины	Мужчины	Всего
Группа сравнения	28 (57%)	21 (43%)	49 (100%)
Основная группа	25 (55%)	20 (45%)	45 (100%)
Контрольная группа	15 (53%)	13 (47%)	28 (100%)
Примечание - Статистически значимых различий по критерию χ^2 между группами не выявлено.			

Таблица 6

Частота локализации ороантрального сообщения у пациентов различных групп

Пациенты с ХОВЧС	Групповая принадлежность зубов верхней челюсти					Итого
	1.4, 2.4	1.5, 2.5	1.6, 2.6	1.7, 2.7	1.8, 2.8	
Группа сравнения	2 (4%)	2 (4%)	23(47%)	18(37%)	4 (8%)	49(100%)
Основная группа	2(5%)	1(2%)	21(46,5%)	18(40%)	3(6,5%)	45(100%)
Примечание - Статистически значимых различий по критерию χ^2 между группами не выявлено.						

2.2 Оценка стоматологического статуса и клинического течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита

Стоматологическое обследование больных хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом проводили по общепринятым методикам, включавшим клинические и рентгенологические методы.

Во время приема выясняли жалобы пациента, проводили объективное обследование зубочелюстной системы. Определяли сроки (в сутках) следующих клинических показателей после проведенного хирургического лечения:

1. Исчезновение послеоперационного отека мягких тканей челюстно-лицевой области (определяли пальпаторно и визуально).
2. Исчезновение краевого отека и гиперемии послеоперационной раны (определяли пальпаторно и визуально).
3. Прекращение экссудации из полости носа (определяли визуально).
4. Инфильтрация краев послеоперационной раны (определяли визуально).
5. Расхождение краев послеоперационной раны (определяли визуально).

При осмотре полости рта у изучаемой группы пациентов проводился подсчет индексов КПУ и Грина - Вермиллиона (таблица 7, 8).

Индекс КПУ (з) – сумма кариозных («К»), пломбированных («П») и удаленных («У») зубов у одного обследованного. Осматриваются все зубы, начиная с 1.8 и заканчивая 4.8, с помощью зонда и зеркала. Используются следующие коды (цифровые обозначения для постоянных зубов, буквенные - для молочных):

0 (А) - Здоровый зуб. Зуб без признаков кариозного процесса. Зубы с белыми или меловидными пятнами, пигментированными фиссурами, но без размягчения дна, стенок, подрывтой эмали регистрируются как здоровые.

1 (В) - Кариозный. Кариес регистрируют, когда зуб имеет определяемое размягчение дна, подрывтую эмаль или размягченную стенку. Сюда относят и зубы с временными пломбами. При оценке апроксимальных поверхностей должна быть уверенность, что зонд введен в очаг поражения. При наличии каких-либо сомнений не следует регистрировать зуб как кариозный.

2 (С) – Пломбированный с кариесом. Зубы с постоянными пломбами и участками, пораженными кариесом.

3 (D) - Пломбированный без кариеса. Зубы с постоянными пломбами при условии отсутствия участков, пораженных кариесом. К данной категории относят зубы с коронками, поставленными в связи с предшествующим кариозным разрушением. Зубы с коронками, поставленными по другим причинам (после травмы или как опора мостовидного протеза), в этом коде не учитывают.

4 (Е) - Удален по причине кариеса. Этот код не используют для молочных зубов в период их физиологической смены.

6 (F) - Покрыт герметиком. Этот код обозначает постоянные зубы, имеющие на окклюзионной поверхности герметик.

7 (G) – Покрыт искусственной коронкой. Зубы с коронками, поставленными после травмы или как опора мостовидного протеза.

Индекс кариозных, пломбированных и удаленных зубов (КПУ зубов) подсчитывается при суммировании компонентов "К", "П" и "У"

Компонент "К" включает все зубы, закодированные цифрой 1 и 2. Компонент "П" включает только зубы, отнесенные к коду 3. Компонент "У" включает зубы с кодом 4.

Таблица 7

Интерпретация значений КПУ

Значение КПУ	Уровень интенсивности кариеса постоянных зубов
0-1,1	Очень низкий
1,2-2,6	Низкий
2,7-4,4	Средний
4,5-6,5	Высокий
>6,6	Очень высокий

Таблица 8

Критерии оценки индекса Грина—Вермиллиона

Количество баллов	Зубной налет	Зубной камень
0	отсутствует	отсутствует
1	мягкий зубной налет покрывает до 1/3 коронки и/или любое количество плотного пигментного налета	наддесневой зубной камень до 1/3 коронки
2	налет покрывает от 1/3 до 2/3 поверхности	наддесневой зубной камень от 1/3 до 2/3 коронки и/или поддесневой зубной камень в виде отдельных глыбок
3	мягкий налет покрывает более 2/3 поверхности	наддесневой зубной камень более 2/3 коронки и/или поддесневой зубной камень циркулярно охватывает шейку зуба

Индекс Грина—Вермиллиона (Green, Vermillion, 1964) — упрощенный индекс гигиены полости рта (ОИИ—S), заключается в оценке

площади поверхности зуба, покрытой налетом и/или зубным камнем, и не требует использования специальных красителей [4].

С помощью зонда исследуются индексные зубы: щечная поверхность 16, 26, язычная поверхность 36, 46 и губная поверхность 11, 31. Движение зондом производят от режущего края к десне.

2.3 Рентгенологическое исследование

В Челябинской областной клинической больнице для диагностики используется компьютерная томография костей лицевого скелета и придаточных пазух в трех проекциях. Это наиболее точная и информативная методика, позволяющая определить состояние верхнечелюстных синусов. Также оценивалось состояние лабиринтов решетчатой кости, лобных пазух.

Был использован мультиспиральный компьютерный томограф Siemens SOMATOM Definition AS 64 (Германия) в режиме: ток рентгеновской трубки (переменный параметр) 5-10 мА, напряжение – 120 кВ, время экспозиции 20 – 60 секунд, средняя нагрузка на пациента 1мЗв, масштаб передачи изображения 1: 0,45.

По данным Международной комиссии по рентгеновской защите, лучевая нагрузка на пациента в 1 мЗв, не представляет высокой опасности для здоровья.

Для объективной оценки состояния тканей пародонта (высота альвеолярного гребня, структура костной ткани, состояние твердых тканей зубов и корневых каналов) применялась ортопантомография, внутриротовые снимки, денальная томография. Использовали аппарат Kodak CS 9000 3d (США).

2.4 Лабораторные методы исследования

2.4.1 Гематологический анализ

Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT – 2000i» (Sysmex® Corporation, Япония). На основании полученных результатов производился подсчет интегральных индексов – лейкоцитарного индекса (ЛИ) и индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИЛСОЭ) на 1-е и 12 - 14-е сутки) [151].

1. Лейкоцитарный индекс (ЛИ) определяли по формуле $ЛИ = Л / сН$, где Л – относительное количество лимфоцитов, сН - относительное количество сегментоядерных нейтрофилов. Индекс отражает соотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы [151].

2. Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) По показателям ИЛСОЭ можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение индекса) или аутоиммунным (повышение индекса) процессом [151].

$$ИЛСОЭ = Л \times СОЭ / 100$$

Результаты выражали в условных единицах.

2.4.2 Оценка микробной обсемененности верхнечелюстной пазухи при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите

У всех больных ХОВЧС проводилось микробиологическое исследование отделяемого верхнечелюстного синуса. Исследование проводили соответственно приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микро-биологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Забор материала осуществлялся в день оперативного вмешательства и на 10-е сутки послеоперационного течения с помощью стерильного тампона, который помещали в стандартную транспортную пробирку. Посев осуществляли на питательные среды (мясо-пептонный агар, мясо-пептонный бульон) и инкубировали при температуре 37°C от 18 до 24 часов в термостате ТС-80 (Россия). Степень обсемененности

образца выражали в колониеобразующих единицах микроорганизмов, находившихся в 1 мл среды (КОЕ/мл). Общую обсемененность выражали в виде логарифма числа микробов [140].

2.4.3 Иммунологические методы исследования течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита

Метод забора клеток содержимого верхнечелюстной пазухи. С помощью стерильного шприца с затупленной иглой проводили забор материала через оро-антральное соустье, в послеоперационном периоде – через сформированное соустье в нижнем носовом ходу. Затем с помощью дозатора материал распределялся в эпиндорфы со стерильным физиологическим раствором. Исследование проводили на 2-е, 6-е, 12-е сутки лечения.

Забор исследуемого материала и выделение клеток из периферической крови. В пробирку Vacuette для клинических исследований плазмы с Li-гепарином с гелем помещали 5 мл крови, взятой из локтевой вены. Забор материала для исследования проводили на 2-е и 10-12-е сутки лечения.

Для подсчета общего количества лейкоцитов крови в сухую пробирку наливали 0,4 мл 3-5 % раствора уксусной кислоты, вносили 0,02 мл крови, тщательно перемешивали и заполняли камеру Горяева. Подсчитывали лейкоциты в 100 больших квадратах, затем, учитывая разведение, проводили пересчет [8].

Для подсчета лейкоцитарной формулы - процентного соотношения различных видов лейкоцитов - микроскопировали сухие и окрашенные по Романовскому-Гимзе мазки крови с дифференцированием следующих форм лейкоцитов: нейтрофилов, лимфоцитов и прочих клеток, подсчитывали 100 лейкоцитов, затем определили процент нейтрофилов и лимфоцитов.

Для получения сыворотки, с целью определения концентрации цитокинов, кровь забирали из локтевой вены в пробирку Vacuette для клинических исследований с активатором образования сгустка и центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин.

Метод исследования фагоцитарной активности нейтрофилов. Изучение способности нейтрофилов к захвату частиц производили на модели поглощения частиц латекса. Для оценки фагоцитоза клетки смешивали с 10 мкл взвеси частиц латекса [76, 221]. С помощью иммерсионной микроскопии учитывали активность фагоцитоза - процент фагоцитов, захвативших хотя бы одну частицу латекса, интенсивность фагоцитоза - число поглощенных микросфер латекса в 100 подсчитанных фагоцитов и фагоцитарное число - число поглощенных микросфер латекса на один фагоцит. Забор крови производили на 2-е и 10-12-е сутки лечения.

Метод исследования нейтрофильных внеклеточных ловушек. После выделения нейтрофилов клеточную взвесь наносят на стекло и высушивают. Для фиксации используют 96% этиловый спирт, который наносят на мазок в количестве 100 мкл, после испарения спирта мазок считается фиксированным.

Для окрашивания нейтрофильных ловушек на фиксированный препарат наносят 200 мкл рабочего раствора акридинового оранжевого и выдерживают при комнатной температуре в течение 2 минут в темноте [73]. Раствор акридинового оранжевого предварительно готовят по следующей схеме: 5 мг сухого красителя растворяют в 5 мл физиологического раствора, полученный таким образом маточный раствор (1мг/мл) сохраняют при $T=+4^{\circ}\text{C}$. Перед использованием 0,2 мл раствора смешивают с 4,8 мл физиологического раствора, получая рабочий раствор.

Учет проводят с помощью люминесцентного микроскопа, используя фильтры, обеспечивающие возбуждающий свет с длиной волны не более 490 нм и эмиссию с длиной волны 520 нм.

При таком способе окраски ядра нейтрофилов окрашиваются в ярко-зеленый цвет, цитоплазма гранулоцитов не окрашивается, нейтрофильные ловушки представлены тонкими ярко-зелеными нитями, занимающими пространство, в 2-3 раза превосходящее диаметр неизмененного нейтрофила, а бактерии-активаторы имеют ярко-оранжевый цвет.

Способ обнаружения нейтрофильных экстрацеллюлярных ловушек при окраске акридиновым оранжевым позволяет количественно оценить образующиеся структуры, так как хорошо различимы нейтрофилы с различной морфологией ядра, которые объединяют в 3 группы: 1 - клетки с сегментированным ядром, 2 - клетки с недифференцированным ядром, и к 3 группе отнесли свободнолежащие ярко зеленые волокна, представляющие собой нити ДНК нейтрофила (нейтрофильные ловушки). Проводят подсчет 100 структур разных групп и определяют процентное содержание каждой морфологической формы.

Метод оценки внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ-тест). В процессе фагоцитоза в нейтрофиле резко возрастает интенсивность метаболических процессов (усиливается окисление глюкозы, потребление клеткой кислорода, возрастает уровень активных форм кислорода) – происходит метаболический взрыв [76].

НСТ-тест является одним из наиболее распространённых тестов, отражающих кислородзависимый метаболизм нейтрофилов. Принцип метода заключается в восстановлении нитросинего тетразолия в диформаза при столкновении с активированным нейтрофилом.

Мы осуществляли метод в модификации А.Н. Маянского и М.К. Виксмана (1979). Параллельно с помощью НСТ-теста определяли способность фагоцитов отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию частицами латекса и рассчитывали функциональный резерв клеток.

Функциональный резерв клеток определяли как разницу между числом (интенсивностью) индуцированных НСТ-позитивных клеток и числом (интенсивностью) спонтанных НСТ-положительных клеток [76].

Определение концентрации цитокинов РАИЛ, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, ИФ- α , ИФ- γ (пкг/мл). Были использованы соответствующие тест-системы для иммуноферментного анализа, произведенные ТОО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) [101]. Определение концентрации цитокинов проводили строго по инструкциям, которые прилагались к каждой тест-системе. На спектрофотометре «Multiscan» определяли оптическую плотность всех проб, результаты концентрации цитокинов получали в пкг/мл, умножали полученные данные на 50 (в соответствии с концентрацией раствора отделяемого).

2.5. Принципы комплексного лечения обследуемых больных

На лечение в челюстно-лицевой стационар пациенты поступали в среднем на 53 [28,5; 66] сутки. Позднее поступление в стационар было связано со стертой клинической картиной, с несвоевременным обращением за медицинской помощью, самолечением.

Всем больным с хроническим одонтогенным гайморитом проводилось плановое оперативное вмешательство – гайморотомия по Калдвелл — Люку, с пластическим закрытием oro-антрального сообщения. Комплекс базовых медикаментозных мероприятий включал в себя предоперационную антибактериальную профилактику [71], в послеоперационном периоде пациенты получали терапию нестероидными противовоспалительными средствами и сосудосуживающие препараты в полость носа [116] .

Промывание пазухи предоперационном периоде проводили раствором фурациллина (№ ЛСР-009026/10) 1:5000. Во время операции после удаления измененной слизистой проводилось орошение верхнечелюстной пазухи октенисептом (Октенидина дигидрохлорид регистрационный № 013953/01 – 2002, "Шюльке и Майр" ГмбХ, Германия). Пациентам группы сравнения, проводилась плацеботерапия [1], которая заключалась в введении в синус во время операции стерильного тампона на 24 часа, пропитанного октенисептом, а после операции - орошение верхнечелюстной пазухи через

соустье в нижнем носовом ходе 2-мя мл стерильного физиологического раствора (0,9% NaCl), назначался сосудосуживающий препарат 0,1 % раствор Нафтизина (№ ЛС-001463) в полость носа по 2 капли- 3 раза в день, 5-7 дней). Интраоперационно и в послеоперационном периоде пациентам основной группы применялся циклоферон (меглумина акридонацетат, регистрационный № 001049/01-2002, НТФФ «Полисан», СПб.)

Циклоферон - доступная и применяемая в медицинской практике соль акридонуксусной кислоты. Индуктор эндогенного интерферона, с широким спектром биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др.), не вызывает многочисленных осложнений, характерных для генноинженерных и лейкоцитарных интерферонов. Данный препарат отличается рядом положительных фармакологических свойств, характерных для «идеального» индуктора интерферона, сочетающего высокую биологическую активность с низкой токсичностью и отсутствием аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм человека.

Применялся препарат в двух формах – в виде раствора в концентрации 6,25% и в виде линимента 5% (патент РФ на изобретение № 2460528). Во время операции после удаления измененной слизистой проводилось орошение верхнечелюстной пазухи октенисептом (Октенидина дигидрохлорид регистрационный № 013953/01 – 2002, "Шюльке и Майр" ГмбХ, Германия), вводился стерильный тампон, пропитанный раствором циклоферона. Раствор готовили непосредственно перед введением. Две ампулы по 2 мл 12,5% раствора циклоферона разводили 8 мл антисептического раствора октенисепта, пропитывали полученным раствором тампон, который сохранялся в верхнечелюстной пазухе сутки. В послеоперационном периоде на 2-е, на 3-и, 4-е, 7-е, 8-е сутки после операции вводился 5% линимент циклоферона в объеме 2 мл стерильным шприцом с затупленной иглой через соустье в нижнем носовом ходу.

2.6 Статистическая обработка результатов

Полученные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке общепринятыми методами вариационной статистики представлены как медиана и 25;75 процентиля (М [Q1; Q2]), n – количество наблюдений в выборке). О статистической значимости различий судили при помощи непараметрических критериев Уилкоксона (в случае связанных выборок), Манна-Уитни (в случае межгрупповых выборок). Различия считали значимыми только при $p < 0,05$ [56, 167]. Исходную сопоставимость сформированных групп по качественным показателям оценивали с помощью критерия χ^2 . Результаты исследований обрабатывались при помощи пакета прикладных программ «Биостат» и «STATISTICA 6.0».

Глава 3. Клинические особенности течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в процессе традиционного лечения в зависимости от длительности заболевания

3.1 Анализ частоты встречаемости и структуры хронических одонтогенных верхнечелюстных синуситов

Для проведения анализа частоты встречаемости и структуры ХОВЧС проводилось ретроспективное исследование: было проанализировано 4273 статистических талонов пациентов, поступивших в плановом порядке и находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» за период с 1999 по 2007 гг. Из их числа было 330 больных с установленным с диагнозом хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит (ХОВЧС), оро-антральное соустье (МКБ-10: J32.0) и в процессе исследования были проанализированы их истории болезни. Изучали: отношение количества больных с ХОВЧС к общему числу больных в челюстно-лицевом стационаре в динамике девяти лет; гендерные и возрастные характеристики пациентов с ХОВЧС; сроки их поступления в стационар для проведения планового оперативного лечения; распределение по частоте встречаемости причинных зубов; число осложненных случаев лечения.

Результаты анализа частоты встречаемости хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита, полученные за 9-летний период работы отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ ЧОКБ № 1, указывают, что данная патология составляет от 7,8 % от общего числа плановых пациентов (таблица 9).

Таблица 9

Динамика числа пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом от количества плановых больных челюстно-лицевого профиля

Год	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Абс. число	516	509	425	512	504	482	416	382	527

ПЛАНОВЫХ БОЛЬНЫХ (чел.)										
Абс. число с ХОВЧС (чел.)	41	49	36	46	48	28	27	28	27	
Отн. число с ХОВЧС (%)	7,9%	9,6%	8,4%	8,9%	9,5%	5,8%	6,5%	7,3%	6,1%	

Результаты гендерного распределения выявили, что пациенты с ХОВЧС практически равномерно представлены женщинами и мужчинами: женщины – $n=174$, 52,7%; мужчины – $n=156$, 47,3%. Средний возраст больных составил 34 [28; 52,75] года, т.е. преобладают пациенты молодого возраста (ВОЗ, 2012).

На лечение в челюстно-лицевой стационар пациенты поступали в среднем на 53 [28,5; 66] сутки. 60 % ($n= 198$) исследуемых поступало на лечение в стационар в сроки до 2-х месяцев (затяжное течение синусита), 40 % ($n= 132$) – обращались за помощью после 2-х месяцев от начала заболевания (континуальное течение синусита). Позднее поступление в стационар было связано со стертой клинической картиной, с несвоевременным обращением за медицинской помощью, самолечением.

Одонтогенной причиной ХОВЧС чаще всего являлись первые моляры верхней челюсти (1.6; 2.6) – 55,1% от общего числа случаев, затем по убыванию вторые моляры (1.7; 2.7) - 20,8%, третьи моляры -13,8%, первые премоляры (1.4; 2.4) - 6,9%, вторые премоляры (1.5; 2.5) - 3,4%. Разницы в поражении правой и левой верхнечелюстной пазухи не отмечалось.

Изучение социального статуса пациентов показало, что 96 % ($n= 317$) больных составили лица, занятые в общественном производстве, 4% ($n=13$) - неработающие граждане, что свидетельствует о социально-экономической проблеме ХОВЧС. Процент осложнений (расхождение швов, рецидив заболевания) в среднем составил 9,5 % и оставался стабильным (рисунок 1).

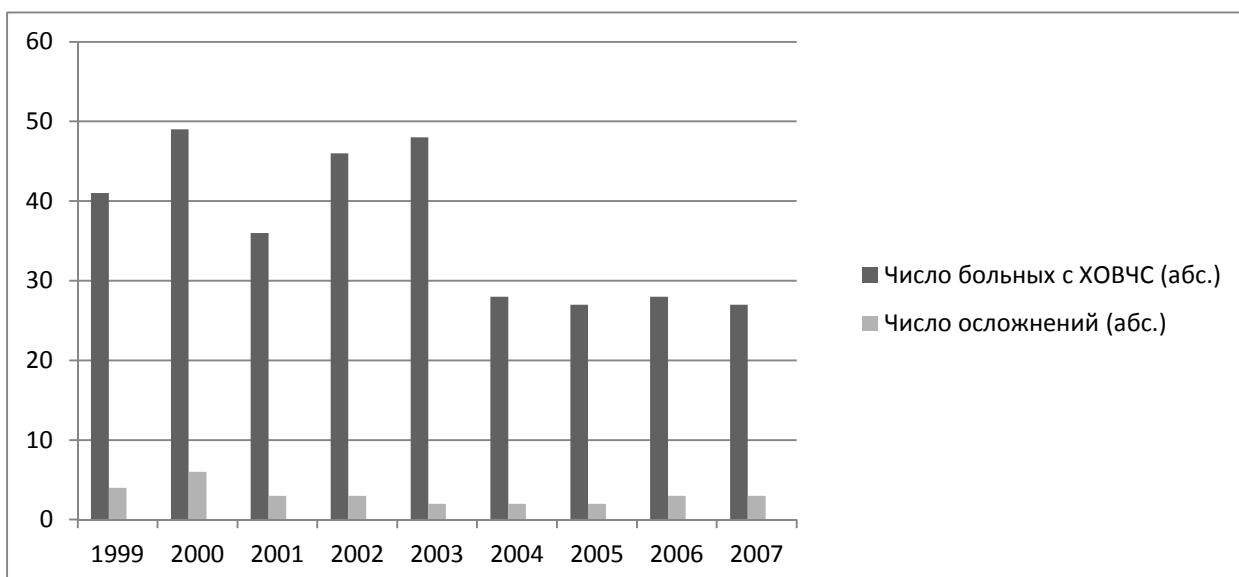


Рис. 1. Динамика абсолютного количества пациентов с осложнениями после лечения от общего числа больных хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.

3.2. Особенности стоматологического статуса пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом

При оценке показателей стоматологического статуса пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом было выявлено статистически значимое увеличение индекса КПУ по сравнению с контрольной группой (таблица 10). Также был проведен структурный анализ индекса КПУ, который выявил преобладание компонента «У». На втором месте в структуре индекса КПУ находился показатель санированных зубов («П»). Показатель кариеса («К») был достаточно низким, вероятно потому, что пациенты с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом поступали в стационар планово и госпитализировались только при наличии справки о санации полости рта.

Таблица 10

Значения и структура индекса КПУ у обследуемых

Пациенты с	К	П	У	КПУ
ХОВЧС				

Затяжное течение (n= 26)	2,65 [2,35; 3]	5,85[5,65; 6,7]	10,4[10, 12,3]*	19,3 [18,5; 20,9]*
Континуальное течение (n=23)	2,6 [2,4;3,2]	5,8 [5,6; 7]	10,4[10,2;12,4]*	19,6 [18,5;21,1]*
Контрольная группа (n=28)	2,3 [1,5; 4,1]	4,9[4; 5,9]	3,6 [2,9; 4,6]	11,1 [9,8;12,8]
.Примечание. *-Статистическая значимость различий с группой контроля ($p \leq 0,05$).				

Гигиенический уход за полостью рта является первичной и ведущей мерой профилактики одонтогенных заболеваний. Нами была проведена оценка гигиены полости рта у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом. На основании анализа показателя ОНІ-S установлено, что у пациентов с ХОВЧС, уровень гигиены полости рта был очень низким (таблица 11).

Таблица 11

Уровень гигиены полости рта (индекс ОНІ-S) обследуемых

Пациенты с ХОВЧС		Контрольная группа (n=28)
Затяжное течение (n= 26)	Континуальное течение (n=23)	
1,6[1,4;1,8]*	1,7 [1,5;1,9]*	0,1[0;0,4]
Примечание. *-Статистическая значимость различий с группой контроля ($p \leq 0,05$).		

Вероятно, это связано с недостаточным знанием и владением навыками гигиены.

Таким образом, у лиц с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом в структуре индекса интенсивности кариеса преобладали удаленные зубы и регистрировался низкий уровень гигиены полости рта. Со всеми пациентами проведена беседа и обучение правильной чистке зубов,

даны разъяснения о необходимости профессиональной гигиены полости рта для профилактики возникновения кариеса и его осложнений.

3.3. Особенности клинического течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита

Для изучения особенностей клинического течения ХОВЧС у пациентов с различными сроками течения болезни проведено проспективное исследование. 49 больных челюстно-лицевого стационара с диагнозом хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит были разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания [3, 38]. 1-я группа с затяжным течением ХОВЧС (до 2-х месяцев) (n=26); 2-я группа - с континуальным течением (от 2-х месяцев и более) (n =23).

При изучении клинических показателей больных с ХОВЧС оценивалось клиническое течение послеоперационного периода по срокам купирования (сутки): отека мягких тканей лица (подглазничной и щечной областей); гиперемии и отека слизистой оболочки в области раны (альвеолярный отросток верхней челюсти); экссудации из носового хода.

У пациентов с ХОВЧС обеих групп исчезновение отека мягких тканей лица наблюдалось на 5 [4; 5] сутки. Гиперемия и отек слизистой оболочки в области краев раны не регистрировались у пациентов с затяжным течением на 5 [5; 6] сутки, в то время как у больных с континуальным течением, данные симптомы сохранялись достоверно дольше - до 7 [6; 7] суток ($p = 0,04$). Отсутствие экссудации из полости носа у пациентов с затяжным течением отмечалось на 6 [5; 7] сутки, у больных с континуальным течением отделяемое из носа сохранялось на протяжении 7 [6; 8] суток, статистической разницы в сроках выявлено не было ($p = 0,06$). У 1 пациента с затяжным течением (6%) и 3-х пациентов (13%) с континуальным течением на 5 [4; 5] сутки послеоперационного периода регистрировалось расхождение краев раны с рецидивом oro-антрального сообщения.

Всем пациентам проводилось рентгенологическое исследование для верификации диагноза. У всех пациентов обнаружены рентгенологические признаки оро-антрального сообщения, пристеночное (в области дна) затемнение верхнечелюстного синуса со стороны удаленного зуба, патологий других придаточных пазух не выявлено.

3.4. Оценка интегральных гематологических индексов у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом

При госпитализации в стационар, и на 12-14-е сутки послеоперационного лечения, пациентам проводился подсчет лейкоцитарного индекса и индекса соотношения лейкоцитов к скорости оседания эритроцитов (таблица 12).

Лейкоцитарный индекс, отражающий соотношение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, у пациентов с ХОВЧС был статистически снижен в сравнении с нормальными значениями. Снижение данного показателя связано с преобладанием в клеточном составе крови нейтрофильных гранулоцитов.

Индекс ИЛСОЭ при поступлении в стационар был статистически снижен у пациентов с ХОВЧС обеих групп, в динамике лечения данный показатель нормализовался в группе пациентов с затяжным течением ХОВЧС.

Таблица 12

Динамика гематологических индексов у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом

Гематологические	Сутки исследования	Клинически здоровые	Группа сравнения n=49	
			Затяжное	Континуальное

индексы		доноры n= 14	течение n= 26	течение n= 23
ЛИ	1 сутки	0,41 [0,2; 0,72]	0,34 [0,17;0,5] #	0,3 [0,12;0,45] #
	12-14 сутки		0,35 [0,17;0,68]#	0,34 [0,2;0,5]#
ИЛСОЭ	1 сутки	1,85 [0,9; 2,7]	1,4 [0,7;1,8]#	1,25 [0,48; 1,4]#
	12-14 сутки		1,7 [0,86; 2,6]^	1,4 [0,73;2,0]# *
Примечание - Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни (p < 0,05). p#-статистическая значимость различий между показателями больных с показателями доноров; p*- статистическая значимость различий показателей между группами больных (сроки соответствуют); p^ - статистическая значимость различий в группе в динамике лечения.				

3.5 Микробиологические показатели пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом

Одним из важных факторов, определяющих исход послеоперационного течения ХОВЧС, является микробная флора. Результаты микробиологического исследования отделяемого верхнечелюстного синуса, из которого забор материала проводили во время операции и на 10-е сутки лечения, отличались в зависимости от длительности заболевания.

Рост микроорганизмов на питательной среде из материала получили в 100 % случаев. При первичном исследовании общая обсемененность зоны верхнечелюстного синуса (КОЕ/мл) при длительности заболевания до 2-х месяцев составила – 4 [3;5], более 2-х месяцев - 5,5 [4,5;6]. К 10-м суткам

лечения общая обсемененность верхнечелюстной пазухи снижалась до 1,5 [1;2,5] в группе пациентов с затяжным течением, до 2 [1,5;2] в группе с континуальным течением (таблица 13).

Таблица 13

Динамика показателей общей обсемененности верхнечелюстной пазухи (КОЕ/мл) у больных хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом в процессе комплексного лечения*

Сроки исследования	Группа сравнения (n=49)	
	Затяжное течение (n =26)	Континуальное течение (n =23)
День оперативного вмешательства	4 [3;5]	5,5 [4,5;6]^
10-е сутки лечения	1,5 [1;2,5]#	2 [1,5;2]#

*-данные представлены в виде логарифма числа микробов.
Примечание - Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни $p < 0,05$. ^ – статистическая значимость различий между показателями группами (сроки соответствуют); #- статистическая значимость различий между показателями в группе (сроки соответствуют).

Результаты изучения микробного пейзажа отделяемого верхнечелюстной пазухи у пациентов с ХОВЧС представлены на рисунках 2, 3, 4, 5.

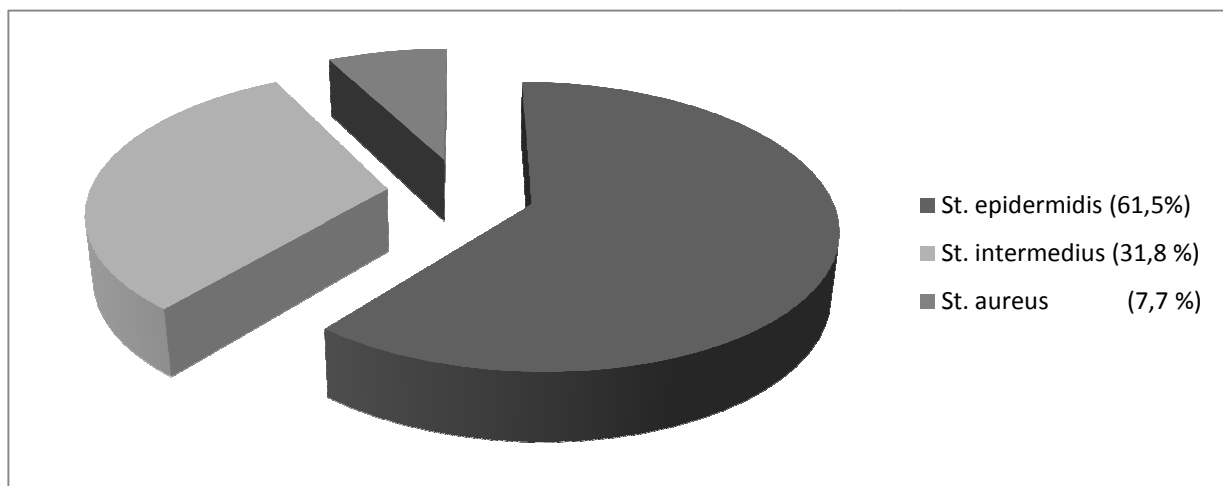


Рис. 2. Микробный пейзаж содержимого верхнечелюстной пазухи у пациентов с затяжным течением ХОВЧС до лечения (n=26)

У больных с континуальным течением был определен иной спектр возбудителей. В равной степени был определен рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры - *St. intermedius* – у 43,5 % пациентов, *St. aureus* – 34,8 %, *St. epidermidis* - 21,7%.

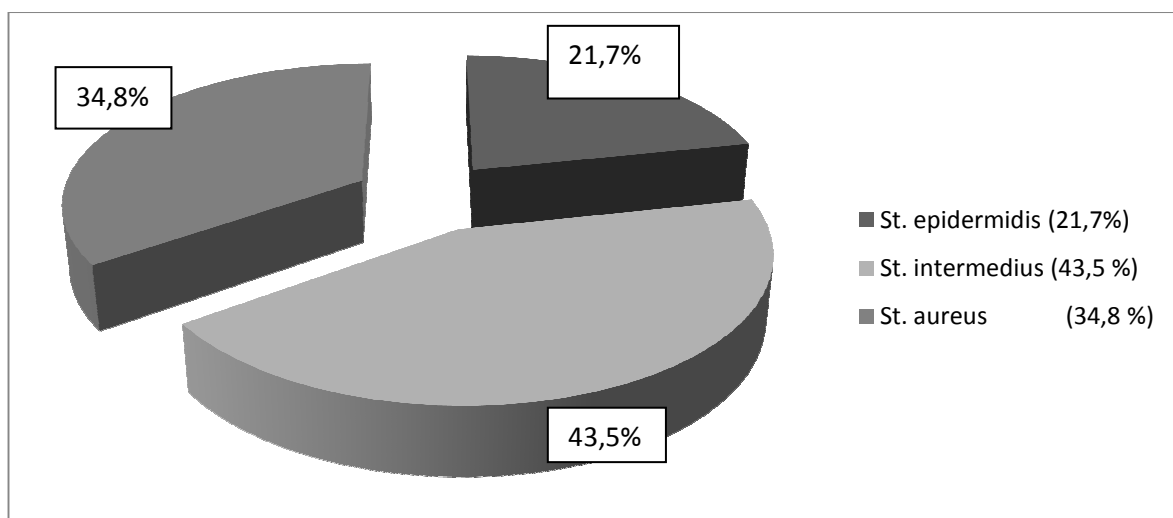


Рис. 3. Микробный пейзаж содержимого верхнечелюстной пазухи у пациентов с континуальным течением ХОВЧС до лечения (n=23)

К концу лечения в первой группе наблюдалось продолжение роста - *St. epidermidis* - в 77% посевов, *St. intermedius* - 19,2 %, *St. aureus* - 3,8 % (рисунок 4).

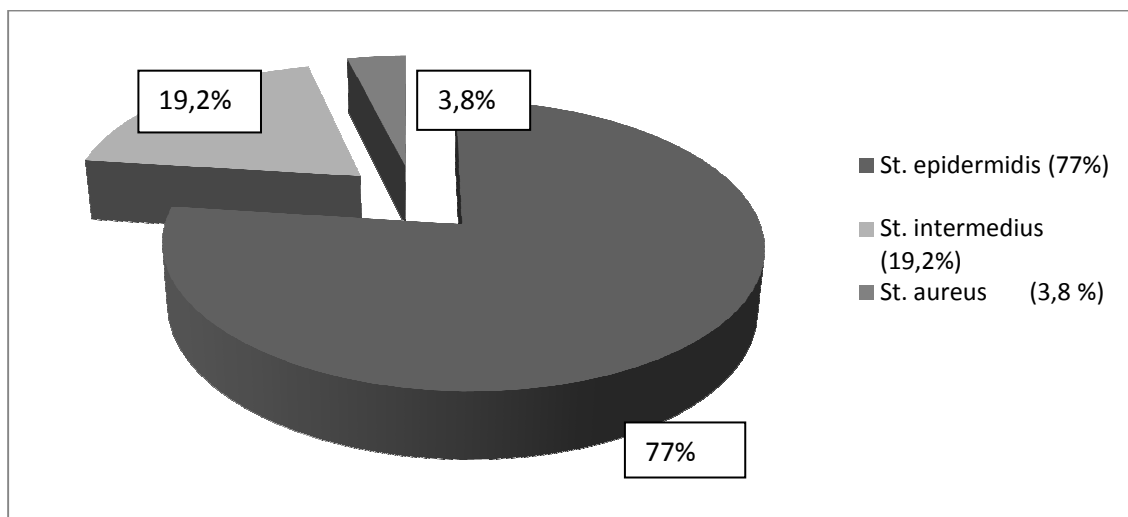


Рис. 4. Микробный пейзаж содержимого верхнечелюстной пазухи у пациентов с затяжным течением ХОВЧС на 10-е сутки лечения (n=26)

Во второй группе наблюдалась смена доминирующего возбудителя в сторону условно-патогенной флоры. В микробном спектре определялось в 60,8 % случаев - *St. epidermidis*, 21,7 % - *St. aureus* и 17,4 % - *St. intermedius* (рисунок 5).

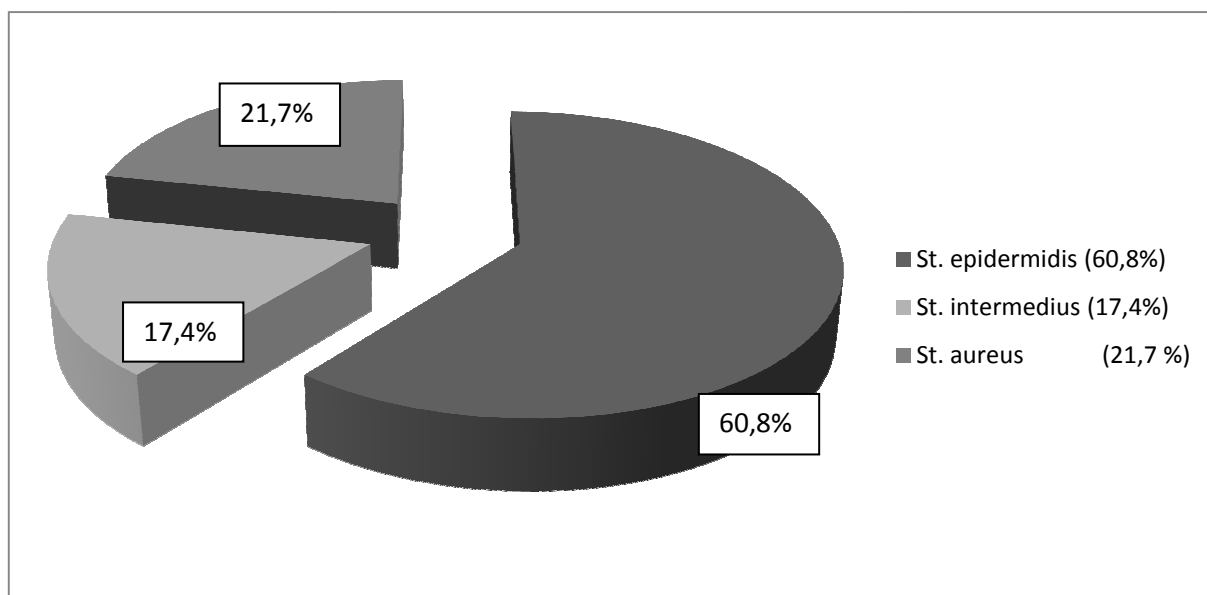


Рис. 5. Микробный пейзаж содержимого верхнечелюстной пазухи пациентов с континуальным течением ХОВЧС после лечения (n=23).

Таким образом, у пациентов с ХОВЧС наблюдались неблагоприятные клинические признаки послеоперационного течения болезни, вероятно этому способствовали низкий уровень гигиены полости рта и сохранение

патогенной микрофлоры в воспалительном очаге. Так же у пациентов с ХОВЧС были обнаружены особенности стоматологического статуса, в частности - высокая интенсивность кариеса зубов с преобладанием в структуре КПУ удаленных зубов.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Малышева, Л. Ю. Клинико-иммунологические особенности хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита при различных исходах оперативного лечения [Текст] / Л. Ю. Малышева, Л. С. Латюшина, Ю. В. Павлиенко, А. П. Финадеев // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2011. – № 2 (13). – С. 42–44.

2. Малышева, Л. Ю. Особенности клинико-иммунологического течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в зависимости от продолжительности заболевания [Текст] / Л. Ю. Малышева, И. И. Долгушин, Л. С. Латюшина // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 05 (110). – С. 65–67.

3. Малышева, Л. Ю. Оценка клинических, иммунологических и микробиологических показателей у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом различной продолжительностью заболеваний [Текст] / Л. Ю. Малышева, Л. С. Латюшина, И. И. Долгушин // Актуальные вопросы хирургии: сборник научно-практических работ. – 2014. – № 10. – С. 184–186.

4. Латюшина, Л. С. Динамика микробиологических показателей и уровня цитокинов у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом при различной давности заболевания [Текст] / Л. С. Латюшина, Л. Ю. Малышева, И. И. Долгушин // Российский иммунологический журнал. – 2015. – № 3 (1). – С. 123–125.

5. Малышева Л. Ю. Анализ частоты встречаемости и структуры хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в Челябинской области [Текст] /Л.Ю. Малышева, Л.С. Латюшина // IV Всероссийское

рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии. Международный конгресс «Стоматология Большого Урала». Сборник статей. Под редакцией д.м.н. Мандра Ю.В. — Екатеринбург: Издательство УГМУ, 2016. — С. 238-240.

Глава 4. Иммунологическая характеристика пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом в процессе традиционного лечения в зависимости от длительности заболевания.

4.1. Оценка показателей мукозального иммунитета пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.

Для выявления особенностей факторов врожденного иммунитета отделяемого верхнечелюстной пазухи больных ХОВЧС изучали функциональную активность нейтрофилов (активность и интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число) и определяли количество нейтрофильных внеклеточных ловушек (%); исследован цитокиновый профиль. Забор отделяемого верхнечелюстного синуса проводился на 2 сутки (при поступлении в стационар), 6 и 12 сутки послеоперационного лечения. При поступлении содержимое пазухи собирали через oro-антральное соустье, в послеоперационном периоде – через соустье в нижнем носовом ходу. В контрольной группе забор материала осуществляли через средний носовой ход.

Анализ иммунологических показателей отделяемого верхнечелюстного синуса (таблица 14) выявил повышение уровня нейтрофилов, что может быть связано с микробной обсемененностью зоны верхнечелюстного синуса. Наряду с этим, у нейтрофилов секрета присутствовали следующие функциональные признаки: исходно низкий показатель активности фагоцитоза имел тенденцию к снижению у пациентов обеих групп, но наиболее выражено у больных с континуальным течением хронического процесса. Интенсивность фагоцитоза к концу лечения у пациентов с длительностью болезни более 2-х месяцев статистически значимо снижалась, в сравнении с данными больных с затяжным течением.

Спонтанный НСТ-тест позволяет оценить степень активации кислородзависимых механизмов киллинга неактивированных фагоцитов, данный показатель характеризует степень активации внутриклеточных микробоцидных систем. Повышение спонтанного НСТ-теста у всех пациентов с ХОВЧС, вероятно, связано с напряженностью данной составляющей эффекторных возможностей нейтрофильных гранулоцитов. Индуцированный НСТ-тест демонстрирует функциональный резерв нейтрофилов и рассматривается как биохимический критерий готовности нейтрофила к завершеному фагоцитозу [70, 73, 74]. Чем выше индекс

стимуляции, тем выше переваривающая способность нейтрофила. В группе с затяжным течением показатель индуцированного НСТ-теста достоверно повышался в динамике лечения, в то время как во второй группе данный показатель оставался на исходном уровне. Отсутствие статистически значимых различий индуцированного НСТ-теста с контрольными данными и в динамике лечения у пациентов с континуальным течением ХОВЧС, вероятно, может свидетельствовать о «перераздражении» нейтрофилов микроорганизмами, и, в итоге, может приводить к снижению их поглотительной способности.

Формирование внеклеточных ловушек может осуществляться только активными нейтрофилами. Образование НВЛ - это механизм защиты, работающий в тканях и на поверхности слизистых оболочек. Отсутствие статистически значимых различий уровня НВЛ в динамике лечения может свидетельствовать о гипореактивности данного механизма системы мукозального иммунитета [73].

Известно, что интенсивность реакций нейтрофилов снижается при рестимуляции, и с этой точки зрения, возможно, именно длительная контаминация верхнечелюстной пазухи микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности может быть причиной снижения их реактивности [5, 73, 253, 258]. Подобная тенденция особенно опасна на хирургическом этапе комплексного лечения ХОВЧС – операции гайморотомии с пластическим закрытием оро-антрального сообщения.

Таблица 14

Функциональная активность нейтрофилов отделяемого верхнечелюстной пазухи

Показатели местного иммунитета	Пациенты с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом						Контроль (n=14)
	Затяжное течение (n=26)			Континуальное течение (n=23)			
	2-е	6-е сутки	12-е	2-е сутки	6-е	12-е	

	сутки		сутки		сутки	сутки	
Отн. содержание нейтрофилов, %	66,5 [65;68] *	64,5 [63;67] *#	62 [61;67] * ^^	68 [66;69] *	67 [66;68] *	64 [62;64] *^^	48 [42;52]
Фагоцитарное число, %	1,9 [1,2;2,7] *	2,3 [1,5;2,8] *	2,3 [1,8;3] *	1,76 [1,3;2,3] *	1,88 [1,5;2,8] *	2,2 [1,9;3,1] *	1,16 [1,13;1,20]
Активность фагоцитоза, %	48 [25;51]*	40 [34;51] *^	43 [32;52] *#^^	45 [32; 46] *	40 [32;54] *	31 [19;45] *^^	65 [60; 78]
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	0,94 [0,44;1,87] *	1,1 [0,78;1,56] *	1,16 [0,7;1,74] *#	0,5 [0,3;0,85] *	0,64 [0,4; 1] *	0,67 [0,4;1,24] *	2,3 [1,2; 3]
НСТ-спонт.,%	33 [17;44]*	32 [27;41]*	32 [28; 40] * #	27 [15;34]*	28 [17;31] *	27 [15;32] *	20 [16;29]
НСТ-индуц.,%	22 [20;40]	31 [26;42] *#^	32,5 [35;55] *#^^	21 [17; 38]	23 [18; 40]	23 [20; 41]	22 [18;31]
НВЛ,%	29 [13,25;35]	27,5 [22,5; 37]	27 [20;34]	28 [12; 32]	27 [16; 29]	27 [18; 28]	27 [24; 35]
Примечание. *- Статистическая значимость различий между пациентами и контролем; #- статистическая значимость различий между группами, (сроки лечения соответствуют); ^ - статистическая значимость различий на 2-е и 6-е сутки лечения в группе; ^^ - статистическая значимость различий на 2-е и 12-е сутки лечения в группе.							

Результаты исследования уровня цитокинов отделяемого верхнечелюстной пазухи представлены в таблице 15. При поступлении в стационар был выявлен дисбаланс цитокинового профиля в локальном очаге воспаления: достоверное превышение значений концентрации рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ), ИЛ-2 и основного хемоаттрактанта для нейтрофилов ИЛ-8 при снижении уровня ИФ-α и ИФ-γ. Указанные сдвиги в

выработке цитокинов были наиболее выражены у пациентов с континуальным течением, у больных этой подгруппы также отмечен низкий уровень основного медиатора воспалительных реакций - ИЛ-1 β . Синтез ИЛ - 1 β начинается в ответ на внедрение микроорганизмов, либо при повреждении тканей, и необходим для осуществления всего комплекса защитных реакций, именуемых острофазовым ответом [198]. Известно, что снижение концентрации ИЛ-1 β довольно типично для хронического воспаления и может быть результатом его недостаточной продукции макрофагами и нейтрофилами, являясь одной из причин неэффективной воспалительной реакции [3, 6, 73]. Радикальная гайморотомия достаточно травматичная операция, включающая в себя разрез, удаление измененной слизистой оболочки верхнечелюстного синуса, иссечение и пластику свищевого хода. В данной ситуации важно контролировать уровень ИЛ - 1 β , так как снижение этого показателя может так же свидетельствовать о низком уровне регенерации послеоперационной раны, а повышение – о риске возникновения осложнений [2, 3, 10].

В послеоперационном периоде наблюдалось сохранение повышенных концентраций РАИЛ, ИЛ-2, ИЛ-8 и углубление дефицита уровней ИФ- α и ИФ- γ в отделяемом верхнечелюстной пазухи. Очевидно, что выявленные сдвиги демонстрируют сохранение воспалительной реакции в локальном очаге воспаления: высокие значения рецепторного антагониста ИЛ-1 могут быть предиктором тяжелого и затяжного течения инфекционных процессов и блокировать развитие острого воспалительного ответа, снижать его основную функцию - элиминацию патогена и привлечение нейтрофилов, макрофагов, тормозить в итоге развитие репаративной фазы воспалительной реакции.

Таблица 15

Уровень цитокинов отделяемого верхнечелюстной пазухи

Показатель пкг/мл	ХОВЧС с затяжным течением n=26	ХОВЧС с континуальным течением n=23	Группа контроля
----------------------	-----------------------------------	--	--------------------

	2-е сутки	6-е сутки	12-е сутки	2-е сутки	6 -е сутки	12-е сутки	n=14
РАИЛ	671,5 [567,23; 750] *	670 [567,48; 765, 44] *	568 [566,0; 765,4] *^^	912 [788,75; 1217,9] *#	853,9 [728,75; 970,5] *#	778 [643; 790,25] *^^	481,045 [423,1; 631,4]
ИЛ -1β	44 [33,5; 68,05]	46,5 [45,45; 68,225]	57,6 [45,8; 76,4]*^^	35,6 [23,7; 54,6]*#	45,6 [25,8; 64,625]	50,8 [44,225; 68,675]*	46,55 [35,35; 68,4]
ИЛ -2	0,56 [0,1125; 1,26] *	2,115 [1,23; 2,95] *^	3,25 [1,24; 5,6] *^^	0,1 [0,08; 0,129] *#	0,38 [0,17; 0,4] *	0,5 [0,129; 1,2] *#	0 [0; 0,04]
ИЛ-8	231,32 [217,6; 345,625] *	224,33 [208,6; 267,56] *	217 [189,4; 240,1] *	273,23 [231,3; 456,32] *#	246,58 [225; 398,12] *#	228 [124,5; 234] *	188,55 [61,3; 192,11]
ИФ-α	8,3 [6,52; 10,3] *	9,9 [8,35; 12,14] *	10,95 [8,99; 12,74] *	6,5 [4,3; 8,29] *	8,76 [6,28; 9,8] *	9 [8,5; 11,68] *	18,4 [15,9; 30,2] *
ИФ -γ	0,02 [0,003; 0,09]*	0,009 [0,002; 0,105]*	0,02 [0,006; 0,09]*	0,019 [0,002; 0,05]*	0,004 [0,003; 0,008]*	0,009 [0,003; 0,01]*	0,2 [0,03; 0,29]

Примечание - Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. *- статистическая значимость различий с контролем $p \leq 0,05$ #- статистическая значимость различий $p \leq 0,05$ между группами (сроки лечения соответствуют); ^ - статистическая значимость различий $p \leq 0,05$ на 2-е и 6-е сутки лечения; ^^ - статистическая значимость различий $p \leq 0,05$ на 2-е и 12-е сутки лечения.

Многие авторы [6, 10, 33, 122, 154, 199] указывают на то, что цитокины задействованы в поддержании избыточного хронического воспаления, в частности, повышение концентрации хемоаттрактанта нейтрофилов ИЛ-8 способствует хронизации одонтогенного верхнечелюстного синусита. Интерферон гамма – плеiotропный цитокин, с достаточно большим спектром эффективности, синтезируется Т-хелперами, относящихся к субпопуляции Th1. Стойкое снижение уровня данного

цитокина, вероятно, свидетельствует о длительном влиянии возбудителя на слизистую оболочку синуса.

В динамике лечения у пациентов с ХОВЧС уровень ИЛ-1 β превысил контрольные значения, что, вероятно, связано с процессами регенерации в области пазухи. При снижении уровня данного цитокина тормозится запуск иммунного ответа [11].

4.2. Иммунологические показатели периферической крови пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом

При изучении функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у пациентов с затяжным и континуальным течением ХОВЧС были выявлены некоторые особенности (таблица 16). Исходно повышенное содержание нейтрофилов сохранялось в динамике лечения у всех пациентов. Первоначальные показатели активности фагоцитоза не имели статистически значимых различий с группой здоровых лиц. К 14-м суткам комплексного лечения был выявлен рост активности фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов крови в группе больных с затяжным течением ХОВЧС ($p = 0,006$).

У больных с затяжным течением ХОВЧС активность спонтанной НСТ-реакции нейтрофилов исходно, и в динамике лечения, была статистически значимо более высокой, в сравнении с контрольными значениями ($p = 0,01$). Статистически значимых различий в группе пациентов с континуальным течением с пациентами первой группы и с контролем отмечено не было.

Таблица 16

Функциональная активность нейтрофилов периферической крови

Показатели иммунитета	Затяжное течение n= 26	Континуальное течение n=23	Группа контроля [доноры] n=14

	2 сутки лечения	14 сутки лечения	2 сутки лечения	14 сутки лечения	
Содержание нейтрофилов, %	69 [66; 77]*	70,0 [67,0;77,0]*	69,0 [55,0;73,0]*	68,5 [66; 73]*	60 [49; 64]
Содержание нейтрофилов, 10 ⁹ /л	4,8 [3,56; 8,7]*	5 [4,42; 6,69]*#	4,90 [4,00;7,70]*	3,60 [2,80;4,30]	3,2 [2,3; 4,00]
Активность фагоцитоза, %	48 [39; 57]	55 [48; 62]*	42,0 [34,0;48,0]	51,0 [46,5;57,0]	49 [43; 55]
Интенсивность фагоцитоза, у.е	1,63 [0,89;2,22]	1,79 [1,2; 2,4]	1,28 [0,86;1,80]	1,79 [1,32;2,22]	1,71 [1,11; 2,14]
НСТ спонтанная, %	18 [15; 21]*	18,5 [17; 32]*	15,0 [11,0;17,5]	16,0 [12,0;24,0]	14 [9,5; 23,5]
НСТ спонтанная, у.е.	0,24 [0,2; 0,25]	0,28 [0,24; 0,52]	0,28 [0,24;0,55]	0,29 [0,16;0,38]	0,18 [0,13;0,36]
НСТ индуцированная, %	38 [29; 50]	54 [35; 75]*^	30,0 [20,5;38,0]	34,0 [28,0;45,0]	36 [18,75;47,75]
НСТ индуцированная, у.е.	0,56 [0,46; 0,83]	0,63 [0,56; 1,04]	0,70 [0,49;1,00]	0,52 [0,33;0,65]	0,46 [0,23; 0,66]
НВЛ, %	9,00 [7,00;16,00] *	10,0 [8,70;16,0]*	11 [6; 20] *	11,0 [8,0;18,0]*	7 [4,5; 10]
Функциональный резерв нейтрофилов, у.е.	2,2 [2; 3,05]	1,94 [1,6; 2,2]	1,00 [0,7;1,7]	1,65 [1,09;2,0]	2,0 [1,4; 3,5]
Примечание - *- Статистическая значимость различий между пациентами и контролем; #- статистическая значимость различий между группами, (сроки лечения соответствуют); ^ - статистическая значимость различий на 2-е и 14-е сутки лечения в группе.					

При изучении интенсивности НСТ-спонтанной реакции, на всем протяжении исследования у больных ХОВЧС, статистически значимых различий со здоровыми лицами не выявлено.

Анализируя данные активности НСТ-индуцированной реакции, был выявлен выраженный рост этого показателя у пациентов с затяжным течением ХОВЧС (p=0,009). Показатели интенсивности НСТ-

индуцированной реакции не отличались от данных контроля у всех пациентов с ХОВЧС.

Показатель функционального НСТ редуцирующего резерва нейтрофилов периферической крови статистически значимо не отличался в динамике лечения и от группы контроля.

Образование нейтрофильных внеклеточных ловушек на 2 и 14 сутки лечения статистически значимо не отличалось, однако у всех пациентов с ХОВЧС этот показатель исходно был статистически значимо выше группы доноров ($p < 0,05$).

Анализируя данные системного иммунитета можно заключить, что течение послеоперационного периода у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом сопровождается высокой реактивностью нейтрофилов периферической крови. Тем не менее, отсутствие статистически значимых различий с контролем в показателе резерва нейтрофилов, может свидетельствовать о тенденции к гипореактивности бактерицидной системы.

Уровень цитокинов сыворотки крови пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом представлены в таблице 17.

Уровень РАИЛ у пациентов с ХОВЧС исходно был статистически выше, чем в группе доноров, но в динамике лечения его значения снижались, особенно выражено в группе с затяжным течением ХОВЧС.

Наблюдалось снижение содержания ИЛ-1 β у всех пациентов с ХОВЧС, которое сохранялось на протяжении всего лечения, что свидетельствует о длительном хроническом воспалении.

Таблица 17

Уровень цитокинов сыворотки крови

Циток ины пкг/мл	Пациенты с ХОВЧС n=49		Группа контроля n=14
	Затяжное течение n=26	Континуальное течение n=23	

	2	14	2	14	
РАИЛ	12,00 [5,97; 23,5]*	10,25 [4,7; 32,9]*^	11,9 [4,85;25,1]*	10,8 [5,6;26,7]*	9,1 [6,7; 26,4]
ИЛ -1 β	21,2 [18,5; 31]*	20,9 [19,2;30,89]*	19,9 [18,2;29]*	19,7 [18,6;25,9] *	93 [46; 115]
ИЛ-2	9,76 [8,4; 12,3]*	10,56 [8,4; 12,3]*	8,98 [7,9; 11,4]*	9,0 [7,8; 13]*	2,50 [1,97; 4,25]
ИЛ-8	60,1 [53,5;76]*	55,1 [35,1; 65,9]*	59,5 [48; 62,3]*	53,2 [43; 58,6]*	117 [79; 334]
ИФ- α	0,94 [0,71; 1,85] *	0,19 [0,07; 0,95] *^	0,78 [0,34; 1,35] *	0,2 [0,05;0,76] *^	1,43 [1,08;1,78]
ИФ- γ	21,06[18,7;26,8]*	21,2[18,8;25,8]*	19,8 [16,54; 25]*	19,7 [15,7; 23,9]*	31,00[19,00; 61,00]
Примечание - Статистическая значимость $p \leq 0,05$ различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. * – статистическая значимость различий пациентов с группой контроля; ^ – статистическая значимость различий на 2-е и 14-е сутки лечения в подгруппе.					

У пациентов обеих групп наблюдалось значимое повышение уровня ИЛ-2 по сравнению с группой контроля.

Известно, что интерлейкин – 8 продуцируется на начальной стадии развития воспаления и способствует запуску иммунного ответа [11]. У пациентов с ХОВЧС обеих групп было выявлено снижение данного показателя, что подтверждает хроническое течение одонтогенного воспаления.

Показатель ИФ- α у пациентов с ХОВЧС изначально низкий, в динамике лечения имел тенденцию к дальнейшему снижению.

Понижение уровня ИФ- γ сохранялось на протяжении всего лечения у

пациентов с ХОВЧС обеих групп.

Проанализировав полученные результаты, можно сделать заключение о том, что у пациентов с ХОВЧС имеется диссонанс в показателях мукозального иммунитета на фоне снижения реактивности организма, особенно выраженное при континуальном течении заболевания. К тому же, полученные данные свидетельствуют о нарушении микробиоциноза слизистых, которое сохраняется и после лечения, в сторону активации условно-патогенных микроорганизмов. Это свидетельствует о неспособности мукозального иммунитета к полной элиминации патогенов, которые обладают высокой резистентностью к традиционной антибиотикотерапии. В тоже время рост условно-патогенной флоры, к концу лечения, может свидетельствовать о присоединении нозокомиальной инфекции. Таким образом, у пациентов с ХОВЧС были выявлены показания для проведения местной иммунотерапии, направленной, в первую очередь, на повышение функциональной активности клеток слизистой верхнечелюстного синуса.

В целом можно заключить, что у пациентов с ХОВЧС по результатам исследования клинических, микробиологических и иммунологических показателей были выявлены показания к проведению местной иммунотерапии, направленной на повышение функциональной активности нейтрофилов местного очага воспаления и нормализации цитокинового профиля.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Малышева, Л. Ю. Оценка функциональной активности нейтрофилов и образования нейтрофильных внеклеточных ловушек в периферической крови у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом [Текст] / Л. Ю. Малышева // Материалы I международной (VIII

итоговой) научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск, 2010. – С. 130–132.

2. Малышева, Л. Ю. Клинико-иммунологические особенности хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита при различных исходах оперативного лечения [Текст] / Л. Ю. Малышева, Л. С. Латюшина, Ю. В. Павлиенко, А. П. Финадеев // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2011. – № 2 (13). – С. 42–44.

3. Малышева, Л.Ю. Анализ эффекторных показателей нейтрофилов периферической крови и верхнечелюстной пазухи у больных с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом [Текст] / Л. Ю. Малышева, Л. С. Латюшина, Ю. В. Павлиенко, А. П. Финадеев // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2/1 (35). – С. 173–174.

4. Малышева, Л. Ю. Особенности клинико-иммунологического течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в зависимости от продолжительности заболевания [Текст] / Л. Ю. Малышева, И. И. Долгушин, Л. С. Латюшина // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 05 (110). – С. 65–67.

5. Малышева, Л. Ю. Оценка клинических, иммунологических и микробиологических показателей у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом различной продолжительностью заболеваний [Текст] / Л. Ю. Малышева, Л. С. Латюшина, И. И. Долгушин // Актуальные вопросы хирургии: сборник научно-практических работ. – 2014. – № 10. – С. 184–186.

6. Малышева, Л. Ю. Особенности показателей мукозального иммунитета у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом в зависимости от длительности заболевания [Текст] / Л. Ю. Малышева, Л. С. Латюшина, И. И. Долгушин // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – С. 226–227.

7. Латюшина, Л. С. Динамика микробиологических показателей и уровня цитокинов у пациентов с хроническим одонтогенным

верхнечелюстным синуситом при различной давности заболевания [Текст] / Л. С. Латюшина, Л. Ю. Малышева, И. И. Долгушин // Российский иммунологический журнал. – 2015. – № 3 (1). – С. 123–125.

8. Малышева Л. Ю.. Анализ частоты встречаемости и структуры хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в Челябинской области [Текст] /Л.Ю. Малышева, Л.С. Латюшина // IV Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии. Международный конгресс «Стоматология Большого Урала». Сборник статей. Под редакцией д.м.н. Мандра Ю.В. — Екатеринбург: Издательство УГМУ, 2016. — С. 238-240.

Глава 5. Результаты местного применения циклоферона в комплексном лечении хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита.

5.1. Клиническая эффективность локальной иммунокоррекции циклофероном у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.

Для оценки эффективности местного применения циклоферона было проведено краткосрочное, проспективное, простое, «слепое», плацебо-контролируемое, рандомизированное клиническое исследование. Распределение пациентов, методика применения циклоферона, критерии включения больных в группы и исключения из исследования, описаны в главе 2.

В процессе исследования был изучен ряд клинических признаков, которые позволяют судить о послеоперационном течении ХОВЧС (таблица 18). У больных, которым проводилась локальная иммунокоррекция циклофероном, в более ранние сроки, чем у пациентов с традиционным местным лечением, наблюдалось исчезновение отека мягких тканей лица, особенно выражено у больных с затяжным течением воспалительного процесса в пазухе.

В показателях купирования гиперемии и отека слизистой оболочки в зоне послеоперационной раны, статистически значимых различий между группами выявлено не было, однако, у пациентов, получавших циклоферон, наблюдалась четкая тенденция к более раннему исчезновению данных признаков.

Длительно сохраняющаяся экссудация из носовых ходов у больных группы сравнения проходила в более ранние сроки, чем у пациентов основной группы (с тенденцией в показателях).

В группе пациентов, получавших циклоферон побочных реакций, гнойно-воспалительных осложнений, выявлено не было – на 10-12 сутки раны заживали первичным натяжением, в то же время у 4-х больных группы сравнения зарегистрировали расхождение краев раны.

Клинические показатели пациентов с хроническим одонтогенным
верхнечелюстным синуситом в динамике лечения

Клинические симптомы (М [Q1; Q2])	Основная группа (n =45)		Группа сравнения (n = 49)	
	Затяжное течение (n =24)	Континуальное течение (n = 21)	Затяжное течение (n =26)	Континуальное течение (n =23)
Отек мягких тканей лица (сутки)	3 [2; 3] *	4 [3; 5]	5 [3; 5]	5 [4; 5]
Гиперемия и отек слизистой оболочки в области раны (сутки)	4 [3; 4]	5 [5; 6] *	5 [4; 6]	7 [6; 7] ^
Экссудация из полости носа (сутки)	3 [2; 3]	6 [5; 7]^	4 [3; 4]	7 [6; 8]^
Расхождение краев раны (абс. число)	0	0	1*	3*^
Примечание - Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни (p <0,05). p*- статистическая значимость различий показателей между группами больных (характер течения соответствует); p^ - статистическая значимость различий в группе.				

Известно, что любой воспалительный процесс независимо от распространенности и локализации оказывает влияние на организм в целом, проявляясь нарушением ряда физиологических параметров [142].

Выраженность влияния одонтогенного воспаления на лабораторные характеристики, отражающие наличие интоксикации у пациентов с ХОВЧС, оценивалась с помощью интегральных гематологических индексов (таблица 19). Определяли лейкоцитарный индекс и индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ.

Лейкоцитарный индекс определяет отношение лимфоцитов к нейтрофилам (миелоциты, метамиелоциты — юные, палочкоядерные, сегментоядерные), отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звена иммунной системы. Исходно, у всех обследуемых больных было

отмечено снижение лейкоцитарного индекса в сравнении с данными здоровых лиц. К 14-м суткам лечения у пациентов основной группы на фоне применения циклоферона отмечалась нормализация ЛИ.

Таблица 19

Динамика гематологических индексов у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом

Гематологический Индекс	Сутки исследования	Клинические здоровые доноры n= 14	Группа сравнения n=49		Основная группа n=45	
			Затяжное Течение n= 26	Континуальное течение n= 23	Затяжное течение n= 24	Континуальное течение n= 21
ЛИ	1 сутки	0,41 [0,2; 0,72]	0,34 [0,17;0,5]#	0,3 [0,12;0,45] #	0,32 [0,2; 0,43] #	0,33 [0,17;0,43] #
	12-14 сутки		0,35 [0,17;0,68]#	0,34 [0,2;0,5]#	0,38 [0,24;0,6] * ^	0,38 [0,26;0,65] * ^
ИЛСОЭ	1 сутки	1,85 [0,9; 2,7]	1,4 [0,7;1,8]#	1,25 [0,48;1,4] #	1,5 [0,65;1,85]#	1,3 [0,48; 1,5]#
	12-14 сутки		1,7 [0,86; 2,6]^	1,4 [0,73;2,0] #*	1,76 [0,87; 2,6] ^	1,68 [0,8; 2,4] * ^

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни ($p < 0,05$). p#-статистическая значимость различий между показателями больных с показателями доноров; p*- статистическая значимость различий показателей между группами больных (сроки соответствуют); p^ - статистическая значимость различий в группе в динамике лечения.

По показателям ИЛСОЭ можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение индекса) или аутоиммунным (повышение индекса) процессом [151]. Показатели ИЛСОЭ на первые сутки стационарного лечения у пациентов с ХОВЧС были ниже значений контроля.

В процессе лечения в группе сравнения у пациентов с затяжным течением ХОВЧС индекс ИЛСОЭ нормализовался, в то время как у группы с континуальным течением болезни - оставался статистически значимо сниженным. Однако в динамике лечения, с применением циклоферона, индекс ИЛСОЭ нормализовался у всех пациентов основной группы.

5.2. Исследование влияния местной иммунотерапии циклофероном на микробиологические показатели пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.

Для изучения микробиологических показателей пациентов с ХОВЧС проводили забор материала со стенок пазухи, во время оперативного лечения и после лечения, в области соустья в нижнем носовом ходе. Методика подробно описана главе 2.

При ХОВЧС с оро-антральным сообщением происходит постоянная контаминация верхнечелюстной пазухи микрофлорой полости рта и ее дериватами, что усугубляет течение воспалительного процесса и создает неблагоприятные условия для оперативного лечения, влияя на исход заболевания [16, 17, 31, 41]. К тому же через оро-антральное соустье в пазуху могут попадать пищевые остатки, подвергающиеся гниению и способствующие размножению микроорганизмов. Известно, что сапрофитирующие и условно-патогенные микроорганизмы проявляют свой патогенный потенциал, приобретая способность вызывать гнойно-воспалительный процесс, только при условии наличия иммунокомпроментированности организма. При адекватно реагирующей иммунной системе размножение условно-патогенных и сапрофитирующих бактерий сдерживается, и микроорганизмы, участвуя в формировании колонизационной резистентности, способствуют активации местных факторов защиты слизистых оболочек (выработке секреторных иммуноглобулинов, стимуляции функциональных свойств нейтрофилов) [3, 5, 146, 160].

Данные первичного обследования выявили высокую общую обсемененность в зоне верхнечелюстного синуса у всех пациентов с ХОВЧС.

Локальная иммунокоррекция циклофероном способствовала статистически значимому снижению общей обсемененности верхнечелюстного синуса в группе с континуальным течением и полной элиминации патогена у пациентов с затяжным течением ХОВЧС (таблица 20). В то же время, у больных группы сравнения и с затяжным, и с континуальным течением болезни, данный показатель оставался повышенным.

Таблица 20

Динамика показателей общей обсемененности верхнечелюстной пазухи (КОЕ/мл) у больных хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом в процессе комплексного лечения*

Сроки исследования	Группа сравнения (n=49)		Основная группа (n=45)	
	Затяжное течение (n =26)	Континуальное течение (n =23)	Затяжное течение (n =24)	Континуальное течение (n = 21)
1-е сутки	4 [3;5]	5,5 [4,5;6]	4 [3,5;5]	5 ,5[4;6]
10-е сутки	1,5[1;2,5] #	2[1,5;2]#	0 ^#	1[1;2]^ #

*-данные представлены в виде логарифма числа микробов.

Примечание - Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни $p < 0,05$. ^ – статистическая значимость различий между показателями группы сравнения и основной группы (сроки соответствуют); #- статистическая значимость различий между показателями в группе в динамике лечения (сроки соответствуют).

Анализируя полученные данные, можно сделать заключение о положительном влиянии местного применения циклоферона на клиническое течение ХОВЧС с уменьшением риска осложнений лечения. Циклоферон так же оказывает заметное влияние на микробную обсемененность зоны

верхнечелюстного синуса. Более выраженное действие иммунопрепарата реализуется у пациентов с ХОВЧС со сроком болезни до 2-х месяцев.

5.3. Оценка воздействия локальной иммунокоррекции циклофероном на показатели мукозального иммунитета пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.

Изучение функциональной активности нейтрофилов отделяемого верхнечелюстной пазухи проводилось на 2-е, 5–6-е, 10–12-е сутки лечения (таблица 21).

Было выявлено, что ХОВЧС протекает на фоне повышенного уровня нейтрофилов отделяемого пазухи на всем протяжении лечения. Воздействие агрессивных факторов приводит к развитию воспалительного процесса в верхнечелюстной пазухе, что проявляется, в частности, микробной обсемененностью слизистой, увеличением объема биологически активных веществ и медиаторов воспаления и способствует дальнейшей стимуляции нейтрофилов.

Первоначальное изучение активности фагоцитоза нейтрофилов позволило выявить статистически более низкие показатели, в сравнении с данными контроля у всех обследуемых пациентов. Динамическое исследование продемонстрировало статистически значимый рост данного показателя в основной группе пациентов, не достигающий значений контроля. Однако, в группе сравнения активность фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов выражено снижалась.

Аналогичная динамика выявлена в показателях интенсивности фагоцитоза нейтрофилов отделяемого верхнечелюстной пазухи - определены низкие значения на 2-е сутки лечения у всех обследуемых пациентов, особенно в группе больных с континуальным течением хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита. В процессе лечения у пациентов, получавших циклоферон, отмечен статистически значимый рост данного показателя, не достигающий значений контроля. В группе сравнения

значимых изменений в показателе интенсивности фагоцитарной реакции нейтрофилов выявлено не было.

Фагоцитарное число исходно превышало значения контрольной группы у всех пациентов с ХОБЧС, оно продолжало нарастать в процессе лечения у всех больных. Тем не менее, наиболее выраженное увеличение этого показателя отмечалось у пациентов основной группы.

Формирование внеклеточных ловушек может осуществляться только активными нейтрофилами [196, 258]. Внеклеточный захват и киллинг микроорганизмов, осуществляемый нейтрофильными гранулоцитами, является процессом не менее эффективным, чем фагоцитоз [73, 196]. При этом представители нормофлоры активно стимулируют образование ловушек, а те, в свою очередь, нормализуют микробиоциноз слизистых [5, 73]. Местное применение циклоферона привело к увеличению числа нейтрофильных внеклеточных ловушек в отделяемом верхнечелюстного синуса в динамике лечения у пациентов с затяжным течением, что по совокупности имеющихся клинических и иммунологических данных, может свидетельствовать о нормализации состава микрофлоры в области верхнечелюстного синуса.

Цитокины играют важную роль в активации и миграции в очаг воспаления нейтрофильных гранулоцитов. Содержание цитокинов (таблица 22) можно рассматривать как важнейшую характеристику иммунной системы, позволяющую точнее понять патогенез многих заболеваний и оценить эффективность иммуномодулирующих препаратов [9]. При исследовании уровня РАИЛ, установлено, что исходно этот показатель был значимо выше значений контроля у всех обследуемых пациентов.

Таблица 21

Содержание относительного и абсолютного числа нейтрофилов отделяемого верхнечелюстного синуса и их функциональная активность

Показатели местного иммунитета	Группа сравнения n=49						Основная группа n=45						Контроль n=14
	Затяжное течение n=26			Континуальное течение n=23			Затяжное течение n=24			Континуальное течение n=21			
	2	6	12	2	6	12	2	6	12	2	6	12	
Содержание нейтрофилов, %	66,5 [65;68]*	64,5 [63;67] *#	62 [61;67]* ^^	68 [66;69]*	67 [66;68]*#	64 [62;64]*#^^	65 [65;67]*	61,5 [60;63]*^	59 [58;60]*^^	67 [66;68]*	64 [63;64]*^	61 [59;61]*^^	48 [42;52]
Фагоцитарное число,%	1,9 [1,2;2,7]*	2,3 [1,5;2,8]*#	2,3 [1,8;3]*#	1,76 [1,3;2,3]*	1,88 [1,5;2,8]*#	2,2 [1,9;3,1]*#	1,82 [1,8;2,5]*	3,21 [2,4;3,38]*^	3,79 [2,93;3,9]*^^	1,7 [1,12;2,8]*	2,6 [2; 3,4]*^	3 [2,7;3,69]*^^	1,16 [1,13;1,20]
Активность фагоцитоза, %	48 [25;51]*	40 [34;51]*#^	43 [32;52]*#	45 [32;46]*	40 [32;54]*#	31 [19;45]*#^^	49 [28;50]*	52 [39;54]*	56 [49; 58]*^^	44 [29;47]*	47 [38; 4]*^	51 [48;56]*^^	65 [60; 78]
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	0,94 [0,44;1,87]*	1,1 [0,78;1,56]*	1,16 [0,7;1,74]*#	0,5 [0,3;0,85]*	0,64 [0,4; 1]*	0,67 [0,4;1,24]*#	0,87 [0,4;1,9]*	1,4 [0,6;1,8]*	1,7 [0,8; 2,0]*^^	0,47 [0,26;0,87]*	0,8 [0,5; 1]*^	1,2 [1; 1,34]*^^	2,3 [1,2; 3]
НВЛ,%	29 [13,25;35]*	27,5 [22,5; 37]#	27 [20;34]#	28 [12; 32]	27 [16;29]	27 [18; 28]#	29 [13; 36]	30 [22; 44]*	35 [31; 46]*^^	28 [13; 33]	29 [20; 31]*	31 [22;34]*^^	27 [24; 35]

Примечание - Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни (p < 0,05).

*- статистическая значимость различий между пациентами и контролем; #- статистическая значимость различий между группами, (сроки лечения и характер течения соответствуют); ^ - статистическая значимость различий на 2-е и 6-е сутки лечения в группе; ^^ - статистическая значимость различий на 2-е и 12-е сутки лечения в группе.

Таблица 22

Уровень цитокинов отделяемого верхнечелюстного синуса

Цитокины	Группа сравнения n=49						Основная группа n=45						Контроль n=14
	Затяжное течение n=26			Континуальное течение n=23			Затяжное течение n=24			Континуальное течение n=21			
	2	6	12	2	6	12	2	6	12	2	6	12	
РАИЛ	671,5 [567,23; 745]*	670 [567,4; 765,44] *	568 [566; 765,4] *^^	912 [788,75 ; 1217,9] * #	853,9 [728,7 ; 970,5] * #	778 [643; 790,25] * ^^	675,8 [589,2; 698,76] *	523 [462,3; 560,12]^ ¥	497 [456,7; 525,8]^^ ¥	897,13 [768,7;1156 ,8]*	513,9 [428,5; 650,9]^ ¥	479 [423; 620,1]^^ ¥	481,045 [423,1; 631,4]
ИЛ-1 β	44 [38,2; 68,05]	46,5 [45,5; 68,щ]	57,6 [45,8; 76,8]* ^^	35,6 [23,7; 54,6]*#	45,6 [25,8; 64,62 5]	50,8 [44,225; 68,675]^ ^	45,1 [34,2; 58,3]	51,6 [39,85; 69,341]	51,7 [46,3; 69,8]^¥	37,5 [24,3; 57,2]*	51,4 [35,1; 66,85]^	50,9 [44,35; 67,97]^^	46,55 [35,35; 68,4]
ИЛ-2	0,56 [0,1125; 1,26]*	2,115 [1,23; 2,95]*^	3,25 [1,24; 5,6]* ^^	0,1 [0,08; 0,129]* #	0,38 [0,17; 0,4]*#	0,5 [0,129; 1,2]*#	0,61 [0,2; 1,13]*	0,675 [0,33; 1,84]*¥	0,64 [0,26; 1,76]*¥	0,1 [0,08; 0,14]*	0,17 [0,09; 0,32]*¥	0,16 [0,09; 0,27]*¥	0 [0; 0,04]

Примечание - статистическая значимость $p \leq 0,05$ различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. * – статистическая значимость различий пациентов с группой контроля # - статистическая значимость различий между подгруппами в группе (сроки лечения соответствуют); ^ – статистическая значимость различий на 2-е и 6-е сутки лечения; ^^ – статистическая значимость различий на 2-е и 12-е сутки лечения, ¥ – статистическая значимость различий между основной и группой сравнения (сроки лечения и подгруппы соответствуют).

Таблица 22 (продолжение)

Уровень цитокинов отделяемого верхнечелюстного синуса

Цитокины пкг/мл	Группа сравнения n=49						Основная группа n=45						Контроль n=14
	Затяжное течение n=26			Континуальное течение n=23			Затяжное течение n=26			Континуальное течение n=23			
	2	6	12	2	6	12	2	6	12	2	6	12	
ИЛ-8	231,32 [217,6; 345,625]*	224,33 [208,6; 267,56] *	217 [189,4; 240,1] *	273,23 [231,3; 456,32] *#	246,58 [225; 398,12] *#	228 [124,5; 234] *	229,54 [213,8; 346,1] *	200,1 [186,3,; 215,0] ¥	198,32 [159,3; 230,5]^ ¥	267,32 [221,3; 342,12] *	206,58 [115; 298,12] ¥	190,5 [118,5; 204,8]^ ¥	188,55 [61,3; 192,11]
ИФ- α	8,3 [6,52; 10,3]*	9,9 [8,35; 12,14]*	10,95 [8,99; 12,74]*	6,5 [4,3; 8,29]*	8,76 [6,28; 9,8]*	9 [8,5; 11,68]*	7,98 [6,41; 11,0]*	16,7 [10,85; 28,17]^ ¥	12,35 [9,78; 13,67]* ^^¥	7,85 [6,5; 10,2]*	17,69 [15,8; 19,9] ^¥	15,1 [10,5; 18,83]* ^^¥	18,4 [15,9; 30,2]
ИФ- γ	0,02 [0,003; 0,09] *	0,009 [0,002; 0,105] *	0,02 [0,006; 0,09] *	0,019 [0,002; 0,05] *	0,004 [0,003; 0,008] *	0,009 [0,003; 0,01] *	0,02 [0,005; 0,087] *	0,18 [0,002; 0,105] ^¥	0,09 [0,016; 0,19]* ^^¥	0,019 [0,008; 0,11] *	0,194 [0,03; 0,28] ^¥	0,12 [0,073; 0,15]*^^ ¥	0,2 [0,03; 0,29]

Примечание - статистическая значимость $p \leq 0,05$ различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. * – статистическая значимость различий пациентов с группой контроля # - статистическая значимость различий между подгруппами в группе (сроки лечения соответствуют); ^ – статистическая значимость различий на 2-е и 6-е сутки лечения; ^^ – статистическая значимость различий на 2-е и 12-е сутки лечения, ¥ – статистическая значимость различий между основной и группой сравнения (сроки лечения и подгруппы соответствуют).

Под влиянием циклоферона в основной группе в динамике наблюдалось статистически значимое снижение уровня РАИЛ в локальном очаге воспаления, к 12-м суткам лечения с применением иммунопрепарата этот показатель не отличался от значений здоровых лиц. В группе сравнения уровень РАИЛ имел тенденцию к снижению, но сохранялся повышенным в сравнении с контролем.

При анализе уровня ИЛ-1 β было выявлено, что его исходные значения у больных обеих групп со сроком болезни до 2-х месяцев не отличались от контрольных, а у пациентов с длительностью заболевания более 2-х месяцев были статистически значимо ниже контроля. В процессе комплексного лечения у больных основной группы данный показатель сохранялся в коридоре нормальных значений, однако отмечен его рост к 6-12-м суткам. В группе больных, не получавших циклоферон, рост данного показателя отмечен к 12-м суткам лишь у пациентов с затяжным течением воспалительного процесса. Синтез ИЛ-1 β начинается в ответ на внедрение микроорганизмов, либо при повреждении тканей, и необходим для осуществления всего комплекса защитных реакций, именуемых острофазовым ответом [177, 198]. Радикальная гайморотомия достаточно травматичная операция, включающая в себя разрез, удаление измененной слизистой оболочки верхнечелюстного синуса, иссечение и пластику свищевого хода. В данной ситуации важно контролировать уровень ИЛ-1 β , так как снижение этого показателя может свидетельствовать о низком уровне регенерации послеоперационной раны, а повышение – о риске возникновения осложнений [6].

Значение ИЛ-2 исходно было выше контроля у всех обследуемых пациентов. Под влиянием циклоферона у пациентов основной группы было отмечено статистически значимое с группой сравнения снижение данного показателя к 6-12-м суткам лечения, но не достигающее значений клинически здоровых лиц.

У всех пациентов с ХОВЧС уровень ИЛ-8 был изначально выше контрольных значений. В динамике этот показатель оставался высоким у группы пациентов, получавших традиционное лечение, в то время как в основной группе этот показатель нормализовался уже к 6-м суткам местного применения циклоферона.

Уровень интерферонов в зоне верхнечелюстного синуса исходно был ниже, чем в контроле. В группе сравнения данные показатели статистически значимо не менялись в динамике лечения и оставались низкими после лечения. Под действием циклоферона в основной группе наблюдалось значительное повышение уровня ИФ - α и ИФ - γ к 6-му дню лечения, к 12-му дню эти показатели снижались, но статистически значимо были выше, чем в группе сравнения. Подобная динамика уровней интерферонов может свидетельствовать о максимальном влиянии циклоферона в ранние сроки после его применения и снижении его влияния после прекращения введения.

5.4. Исследование влияния локальной иммунокоррекции на иммунологические показатели периферической крови пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом

Исследование иммунологических показателей периферической крови пациентов с ХОВЧС проводили на 2-е и 14-е сутки лечения.

В процессе иммунологического исследования периферической крови (таблица 23) было определено, что исходно относительное и абсолютное содержание нейтрофилов у больных ХОВЧС сохранялось высоким в сравнении с контролем. В основной группе количество нейтрофилов в процессе лечения статистически значимо не отличается от группы контроля, и таким образом, можно предположить, что под воздействием циклоферона происходит нормализация уровня нейтрофилов в периферической крови.

Активность фагоцитоза в динамике лечения возрастала в группе сравнения с затяжным течением, у остальных пациентов их число было приближено к показателям доноров. Можно предположить, что в группе сравнения с затяжным течением ХОВЧС продолжается активация нейтрофилов. М.Г. Ильяшенко (2012) в своих работах доказала важность того, чтобы активность фагоцитоза и «переваривающая» способность нейтрофилов соответствовали возросшему количеству бактериальных и тканевых антигенов и не вызывали повреждения слизистого эпителия. Можно предположить, что повышение активности и «перераспределение» нейтрофилов оказывает влияние на развитие рецидива заболевания.

Формирование внеклеточных ловушек является одним из важных механизмов участия нейтрофила в противомикробной защите слизистых оболочек [73]. Увеличение числа нейтрофильных ловушек в процессе лечения у пациентов обеих групп может свидетельствовать об ответной реакции на оперативное вмешательство и активном процессе «очищения» раны и ее регенерации.

При первичном исследовании уровень цитокинов сыворотки крови пациентов с ХОВЧС имел статистически значимые отличия от контроля: наблюдались низкие концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФ- α , ИФ- γ и высокие значения РАИЛ, ИЛ-2 (таблица 24).

ИЛ-1 β – многофункциональный цитокин с широким спектром действия, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов, уменьшение его продукции может говорить о вялом хроническом течении заболевания. Изменение соотношения продукции ИЛ-1 β и РАИЛ в сторону увеличения уровня РАИЛ на системном уровне и в очаге внедрения инфекционного агента способствует торможению эффектов ИЛ-1 β и может быть признаком хронизации воспалительного процесса в верхнечелюстных синусах [11].

Таблица 23

Содержание относительного и абсолютного числа нейтрофилов периферической крови и их функциональная активность

Показатели иммунитета	Группа сравнения n=49				Основная группа n=45				Группа контроля (доноры) n=14
	Затяжное течение n= 26		Континуальное течение n=23		Затяжное течение n= 24		Континуальное течение n=21		
	2 сутки лечения	14 сутки лечения	2 сутки лечения	14 сутки лечения	2 сутки лечения	14 сутки лечения	2 сутки лечения	14 сутки лечения	
Содержание нейтрофилов, %	69 [66; 77]*	70,0 [71,0;77,0]*	69,0 [55,0;73,0]*	68,5 [66; 73]*	71 [62;74]*	60 [54;63]	70 [61;75]*	62 [55;68]	60 [49; 64]
Содержание нейтрофилов, 10 ⁹ /л	4,8 [3,56; 8,7]*	5 [4,0; 6,69]*	4,90 [4,00;8,70]*	3,60 [3,4;4,3]*	5,0 [4,5;7,0]*	3,4 [3,0;4,0]	4,9 [4,2;6,9]*	3,5 [2,5;4,1]	3,2 [2,3;4,0]
Активность фагоцитоза, %	48 [42; 57]	55 [48; 62]*	42,0 [34,0;48,0]	51,0 [46,5;57,0]	47,5 [35,0; 50,0]*	52,0 [41,0;54,0]	42,0 [34,0;48,0]*	50,0 [41,0;58,0]	49 [43; 55]
Интенсивность фагоцитоза, у.е	1,63 [0,89;2,22]	1,79 [1,2; 2,4]	1,18 [0,86;1,80]	1,79 [1,32;2,0]	1,54 [0,87;1,70]	1,8 [1,32;2,2]	1,2 [0,96;1,90]	1,8 [1,4;2,1]	1,71 [1,11; 2,14]
Примечание - Статистическая значимость $p \leq 0,05$ различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. * – статистическая значимость различий пациентов с группой контроля; ^ – статистическая значимость различий на 2-е и 14-е сутки лечения в подгруппе, ¥ – статистическая значимость различий между основной и группой сравнения (сроки лечения и подгруппы соответствуют).									

Таблица 23 (продолжение)

Содержание относительного и абсолютного числа нейтрофилов периферической крови и их функциональная активность

Показатели иммунитета	Группа сравнения n=49				Основная группа n=45				Группа контроля (доноры) n=14
	Затяжное течение n= 26		Континуальное течение n=23		Затяжное течение n= 24		Континуальное течение n=21		
	2 сутки лечения	14 сутки лечения	2 сутки лечения	14 сутки лечения	2 сутки лечения	14 сутки лечения	2 сутки лечения	14 сутки лечения	
НСТ спонтанная,%	18 [15; 21]*	18,5 [17; 32]*	15,0 [11,0;17,5]	16,0 [12,0;24,0]	17,8,0 [14,0;24,0]	16,0,0 [12,0;21,0]	14,7 [12,0;18,0]	15,9,0 [13,0;22,0]	14 [9,5; 23,5]
НСТ спонтанная, у.е.	0,24 [0,2; 0,25]	0,28 [0,24;0,52]	0,28 [0,24;0,55]	0,29 [0,16;0,38]	0,3 [0,2;0,3]*	0,29 [0,17;0,37] *	0,27 [0,21;0,4]	0,25 [0,17;0,4]	0,18 [0,13; 0,36]
НСТ индуцированная, %	38 [29; 50]	54 [35; 75]*^	30,0 [20,5;38,0]	34,0 [28,0;45,0]	38,0 [28,0;47,0]	36,0 [27,0;49,0]	31,0 [23,0;46,0]	34,5 [27,5;46,5]	36 [18,75;47,7]
НСТ индуцированная, у.е.	0,56 [0,46; 0,83]	0,67 [0,56; 1,04]	0,70 [0,49;1,0]	0,52 [0,33;0,65]	0,6 [0,48;0,9]	0,62 [0,43;0,75]	0,76 [0,51;0,98]	0,65 [0,38;0,7]	0,46 [0,23; 0,66]
НВЛ, %	9,10 [7,0;16,2]	10,0 [8,7;16]*	11 [6; 20] *	11,0 [8,0;18,0]*	8,5 [6,5; 19,0]	10,0 [8,0;14,0]*	10,8 [7,0; 21,0]*	11,5 [8,7;19,01] *	7 [4,5; 10]
Функциональный резерв нейтрофилов, у.е.	2,2 [2; 3,05]	1,94 [1,6; 2,2]	1,00 [0,7;1,7]	1,65 [1,09;2,0]	2,0 [0,68;2,1]	2,1 [1,4;2,7]	1,3 [0,7;1,8]	1,75 [1,23;2,78]	2,0 [1,4; 3,5]

Примечание - Статистическая значимость $p \leq 0,05$ различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. * – статистическая значимость различий пациентов с группой контроля; ^ – статистическая значимость различий на 2-е и 14-е сутки лечения в подгруппе, ¥ – статистическая значимость различий между основной и группой сравнения (сроки лечения и подгруппы соответствуют).

Известно, что ИЛ-2 является важным иммунорегулятором и повышение продукции данного цитокина свидетельствует об активации иммунитета под воздействием инфекционного фактора [198]. Исходно высокий уровень данного цитокина сыворотки крови пациентов с ХОВЧС снижался у больных, получавших местное лечение циклофероном. Это может быть опосредовано тем, что в локальном очаге одонтогенного воспаления под воздействием циклоферона происходила нормализация микробиоценоза.

Дефицит ИЛ-8 при воспалительном процессе может свидетельствовать о снижении фагоцитарной активности нейтрофилов, что ведет к уменьшению противобактериальной защиты и хронизации процесса [125]. Это может быть следствием реакции организма на операционную травму в контаминированном очаге воспаления.

Интерфероны - это ключевые цитокины, выполняющие роль регуляции кооперации клеток, участвующих в иммунном ответе, выявленный дефицит продукции ИФ- γ может свидетельствовать о недостаточной эффективности защитных сил организма, что способствует персистированию воспалительного процесса. Статистически значимого влияния местного применения циклоферона на уровень ИФ- γ сыворотки крови больных синуситом не выявлено. Исходно повышенный уровень ИФ- α в послеоперационном периоде снижался у пациентов, получавших базовую терапию, однако в основной группе пациентов с ХОВЧС отмечалось повышение уровня изучаемого цитокина и его значения превышали контроль.

В основной группе, в динамике комплексного лечения, сохранялись выявленные в дооперационном периоде изменения уровней изучаемых цитокинов сыворотки крови. В динамике лечения с применением циклоферона повысились концентрации ИЛ-1 β , ИФ- α , снизился уровень ИЛ-

2, а значения РАИЛ приблизились к группе контроля, что, вероятно, связано с позитивными сдвигами в купировании воспаления локального очага.

Анализируя полученные результаты можно заключить, что местное применение циклоферона у пациентов с ХОВЧС не оказывает выраженного системного влияния. Однако, в динамике лечения, под влиянием циклоферона, были зафиксированы изменения уровней цитокинов ИФ- α , ИФ- γ .

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Малышева, Л. Ю. Изучение влияния местного применения циклоферона на формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек у пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом [Текст] / Л. Ю. Малышева, Л. С. Латюшина, Е. Е. Леонова, В. А. Маркова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2/1 (29). – С. 169.

2. Малышева, Л. Ю. Изменение уровня цитокинов под влиянием циклоферона в процессе комплексного лечение пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом [Текст] / Л. Ю. Малышева, И. И. Долгушин, Л. С. Латюшина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. – Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2014. – Вып. 14, № 1. – С. 62–68.

3. Патент № 2460528 Российская Федерация, мпк А 61 К. Способ местной иммунотерапии хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита [Текст] / Малышева Л.Ю., Долгушин И.И., Латюшина Л.С.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России. – № 2010143928/15; заявл. 26.10.2010; опубл. 10.09.2012, Бюл. № 25. – 7с.

Таблица 24

Уровень цитокинов сыворотки крови пациентов с ХОБЧС

Цитокины пкг/мл	Группа сравнения n=49				Основная группа n=45				Группа контроля n=14
	Затяжное течение n=26		Континуальное течение n=23		Затяжное течение n=24		Континуальное течение n=21		
	2	14	2	14	2	14	2	14	
РАИЛ	12,00 [5,97;23,5]*	10,25 [4,7;32,9]*^	11,9 [4,85;25,1]*	10,8 [5,6;26,7]*	11,8 [5,21;21,97]*	9,2 [3,8;18,9]^¥	11,7 [4,9;23,6]*	9,15 [4,2;21,0]^¥	9,1 [6,7; 26,4]
ИЛ-1β	21,2 [18,5; 31]*	20,9 [19,2;30,89]*	19,9 [18,2;29]*	19,7 [18,6; 25,9]*	23,1 [19,2; 34]*	31,9 [28,2;40,43]*^¥	19,67 [16,2;35]*	30,7 [28,8; 48,9]* ^¥	93,0 [46,0; 115,0]
ИЛ-2	9,76 [8,4; 12,3]*	10,56 [8,4;12,3]*	8,98 [7,9; 11,4]*	9,0 [7,8; 13]*	8,96 [8,9; 13,1]*	5,56 [4,4; 9,5]* ^¥	8,0 [6,9; 12,3]*	4,1 [3,8; 8,7] * ^	2,50 [1,97; 4,25]
ИЛ-8	60,1 [53,5;76]*	55,1 [35,1;65,9]*	59,5 [48; 62,3]*	53,2 [43; 58,6]*	59,7 [50,5;78]*	48,9 [36,1; 66,1]*	60,5 [47,8; 64,1]*	53,3 [39,6; 59,7]*	117,0 [79,0; 334,0]
ИФ -α	0,94 [0,71; 1,85]*	0,19 [0,07;0,95]*^	0,78 [0,34; 1,35] *	0,2 [0,05;0,76]*^	0,89 [0,69; 1,8]*	0,78 [0,4; 0,98]*¥	0,69 [0,56;1,2]*	0,65 [0,35;0,98]*¥	1,43 [1,08;1,78]
ИФ-γ	21,06 [18,7;26,8]*	21,2 [18,8; 25,8]*	19,8 [16,54; 25]*	19,7 [15,7; 23,9]*	23,0 [16,7;27,2]*	21,0[17,4; 26,8]*	20,8 [16,43; 26,1]*	19,9 [16,0; 25,2]*	31,0 [19,0;61,0]

Примечание - Статистическая значимость $p \leq 0,05$ различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. * – статистическая значимость различий пациентов с группой контроля; ^ – статистическая значимость различий на 2-е и 14-е сутки лечения в подгруппе, ¥ – статистическая значимость различий между основной и группой сравнения (сроки лечения и подгруппы соответствуют).

Клинический случай

В качестве примеров предоставляем выписки из историй болезни двух пациентов.

Пример 1

Пациентка Ш., 29 лет, история болезни № 588/154, поступила 27.02.2010 г.

При поступлении в стационар пациентка предъявляла жалобы на попадание воды и жидкой пищи из полости рта в нос.

Анамнез. 2 дня назад удалила зуб 2.8. в поликлинике по месту жительства (г. Копейск). Зуб был удален по поводу хронического периодонтита. После удаления пациентка почувствовала прохождение воздуха при чихании из полости носа в полость рта. Обратилась к врачу-стоматологу по месту жительства, была направлена в стационар с диагнозом «хронический одонтогенный левосторонний верхнечелюстной синусит, ороназальное соустье через лунку 2.8».

St. localis. Конфигурация лица не изменена. Рот открывает в полном объеме. При осмотре собственно полости рта обнаружена лунка зуба 2.8., носо-ротовая проба Вальсальвы положительна, слизистая оболочка в области лунки гиперемирована, умеренно отечна.

КПУ = 14

ОНИ-S = 1,6 (удовлетворительная гигиена полости рта)

St. communis. Общее состояние удовлетворительное. Температура 36,6°C.

Лабораторная диагностика.

На компьютерной томограмме (рис.6) определяется дефект дна верхнечелюстного синуса в проекции лунки 2.8. Визуализируется значительное утолщение слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи в зоне удаленного 2.8.

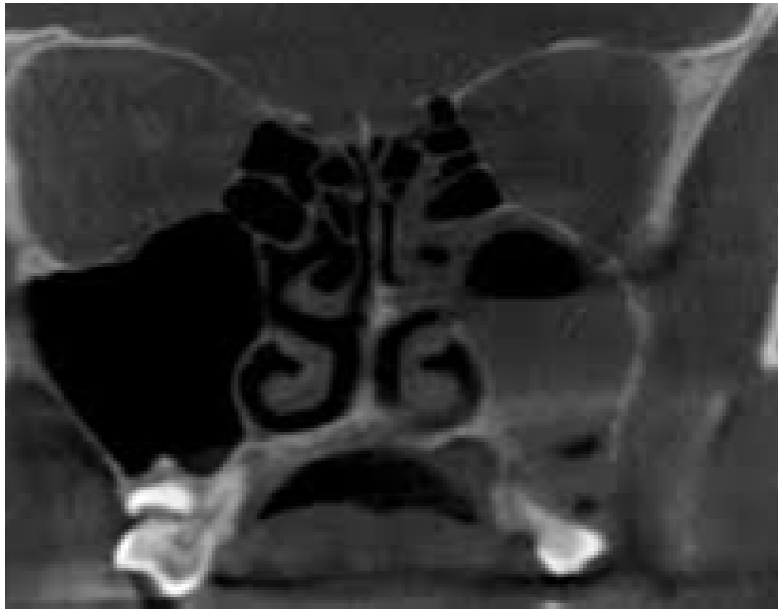


Рис. 6. Компьютерная томография придаточных пазух носа: аксиальный срез.

Гематологический анализ выявил снижение лейкоцитарного индекса ЛИ = 0,2 (контроль 0,41[0, 2; 0,72] и индекса ИЛСОЭ (0,8, контрольные значения = 1,85 [0,9; 2,7]).

Микробиологический анализ отделяемого верхнечелюстного синуса: *St. intermedius*, общая обсемененность $3 \cdot 10^3$ КОЕ/мл.

Иммунологический статус: повышение содержания нейтрофилов (66 %, контроль = 48 [42; 52]), снижение активности и интенсивности фагоцитоза (32 % и 0,9 у.е., контроль 65[60; 78] и 2,3 [1,2; 3] соответственно).

Интерфероновый статус: повышение РАИЛ (598 пкг/мл; контроль 481,045 [423,1; 631,4]. Снижение ИФ- γ (0,04 пкг/мл; контроль 0,2 [0,03; 0,29]).

В периферической крови изменений иммунологических показателей в сравнении с контролем не выявлено.

Диагноз: «Хронический одонтогенный левосторонний верхнечелюстной синусит. Оро-антральное сообщение через лунку зуба 2.8.».

Лечение:

1. Предоперационная подготовка, включающая в себя антибактериальную профилактику, промывание

верхнечелюстной пазухи через соустье в полости рта раствором фурациллина (№ ЛСР – 009026/10) 1:5000.

2. 08.09.2009 г. была проведена радикальная гайморотомия с пластическим закрытием oro-антрального сообщения по общепринятой методике. Во время операции после удаления измененной слизистой проводилось орошение верхнечелюстной пазухи октенисептом (Октенидина дигидрохлорид регистрационный № 013953/01 – 2002, "Шюльке и Майр" ГмбХ, Германия), вводился стерильный тампон, пропитанный раствором циклоферона. Раствор готовили непосредственно перед введением. Две ампулы по 2 мл 12,5% раствора циклоферона разводили 8 мл антисептического раствора октенисепта, пропитывали полученным раствором тампон, который сохранялся в верхнечелюстной пазухе сутки.

3. Послеоперационный период:

Медикаментозное лечение:

- Амоксициллин 0,5 - 3 раза в день 6 дней.
- Метронидазол 0,25 – 3 раза в день 6 дней.
- Найз 0,1 -2 раза в день 3 дня.

Местное лечение:

- Нафтизин 0,1 % по 2 капли в каждую ноздрю 3 раза в день 5 дней.
- В послеоперационном периоде на 2-е, на 3-и, 4-е, 7-е, 8-е сутки после операции вводился 5% линимент циклоферона в объеме 2 мл стерильным шприцом с затупленной иглой через соустье в нижнем носовом ходу.

29.02.2010 г. была проведена радикальная верхнечелюстная синусотомия слева с пластическим закрытием oro-антрального сообщения.

Послеоперационный период проходил благоприятно. Гиперемия и отек краев раны, экссудация из полости носа исчезли к 4 суткам послеоперационного наблюдения. Нормализовались гематологические показатели.

Микробиологический анализ отделяемого верхнечелюстного синуса: роста микрофлоры не обнаружено.

Иммунологический статус: снижение в 1,1 раз содержания нейтрофилов (в сравнении с исходными данными), повышение активности в 1,5 раза и интенсивности фагоцитоза в 1,6 раз (в сравнении с исходными данными).

Интерфероновый статус: нормализация уровня РАИЛ. Повышение концентрации ИФ- γ в 2 раза (в сравнении с исходными данными).

В периферической крови изменений иммунологических показателей в сравнении с контролем и исходными данными не выявлено.

12.03. 2010 г. швы сняты, рана зажила первичным натяжением. Пациентка выписана.

Рекомендовано: соблюдение режима труда и отдыха, гигиена полости рта 2 раза в день, явка на контрольный осмотр через 1 месяц.

Контрольный осмотр через 1 месяц. Общее состояние удовлетворительное. Конфигурация лица не нарушена. Носовое дыхание свободное. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка в зоне 2.8. гладкая, бледно-розовая. Пальпация по переходной складке безболезненна.

Рекомендовано: соблюдение гигиены полости рта. Осмотр у врача-стоматолога не реже двух раз в год. Контрольный осмотр через 6 месяцев.

Контрольный осмотр через 6 месяцев. Жалобы со стороны верхнечелюстного синуса отсутствуют. Признаков верхнечелюстного синусита не выявлено.

Пример 2.

Пациент Р., 28 лет, история болезни 11598, поступил 04.09.09.

Жалобы при поступлении на попадание воды и жидкой пищи в полость носа.

Анамнез. В середине мая 2009 года удалил зуб 2.6 в поликлинике по месту жительства (г. Златоуст) по поводу обострения хронического периодонтита. Через 4 дня почувствовал дискомфорт в области лунки 2.6., попадание жидкости в полость носа. Полоскал полость рта содосолевым раствором. Обратился к врачу-стоматологу по месту жительства в конце мая 2009 года. Был направлен в отделение челюстно-лицевой хирургии ГМЛПУЗ «ЧОКБ» с диагнозом «хронический одонтогенный левосторонний верхнечелюстной синусит, оро-антральный свищ через лунку 2.6». Пациент обратился за специализированной помощью по направлению в сентябре 2009 года. Причины позднего обращения назвать не может.

St. localis. Конфигурация лица не изменена. Рот открывает в полном объеме. При осмотре собственно полости рта обнаружено оро-антральное соустье через лунку 2.6, носо-ротовая проба Вальсальвы положительна, слизистая оболочка в области лунки не изменена.

КПУ = 15

ОНИ-S = 1,5 (удовлетворительная гигиена полости рта)

St. communis. Общее состояние удовлетворительное. Температура 36,6°C.

Лабораторная диагностика. На ортопантограмме (рис.7) визуализируется отсутствующий зуб 2.6. В области лунки определяется дефект костной ткани, сообщающийся с верхнечелюстной пазухой. Незначительное затемнение левого верхнечелюстного синуса в проекции лунки.



Рис. 7. Ортопантомограмма пациента Р.

Гематологический анализ выявил снижение лейкоцитарного индекса ЛИ = 0,15 (контроль 0,41[0, 2; 0,72] и индекса ИЛСОЭ (0,9, контрольные значения = 1,85 [0,9; 2,7]).

Микробиологический анализ отделяемого верхнечелюстного синуса: *St. epidermidis*, общая обсемененность $5 \cdot 10^3$ КОЕ/мл.

Иммунологический статус: повышение содержания нейтрофилов (67 %, контроль = 48 [42; 52]), снижение активности и интенсивности фагоцитоза (28 % и 0,86 у.е., контроль 65[60; 78] и 2,3 [1,2; 3] соответственно).

Интерфероновый статус: повышение РАИЛ (623 пкг/мл; контроль 481,045 [423,1; 631,4]. Снижение ИФ- α (7,1пкг/мл; контроль 18,4 [15,9;30,2] и ИФ- γ (0,007 пкг/мл; контроль 0,2 [0,03; 0,29]).

В периферической крови было выявлено повышенное содержание нейтрофилов (73 %; контроль = 60[49; 64]).

Диагноз: «Хронический одонтогенный правосторонний верхнечелюстной синусит. Оро-антральное сообщение через лунку зуба 2.6.».

Лечение:

1. Предоперационная подготовка, включающая в себя антибактериальную профилактику, промывание верхнечелюстной пазухи через соустье в полости рта раствором фурациллина (№ ЛСР – 009026/10) 1:5000.
2. 08.09.2009 г. была проведена радикальная гайморотомия с пластическим закрытием oro-антрального сообщения по общепринятой методике. Во время операции после удаления измененной слизистой проводилось орошение верхнечелюстной пазухи октенисептом (Октенидина дигидрохлорид регистрационный № 013953/01 – 2002, "Шюльке и Майр" ГмбХ, Германия), в синусе на 24 часа оставляли стерильный тампон, пропитанный октенисептом.
3. Послеоперационный период:

Медикаментозное лечение:

- Амоксициллин 0,5 - 3 раза в день 6 дней.
- Метронидазол 0,25 – 3 раза в день 6 дней.
- Найз 0,1 -2 раза в день 3 дня.

Местное лечение:

- Нафтизин 0,1 % по 2 капли в каждую ноздрю 3 раза в день 5 дней.
- Введение 0,9 % стерильного физиологического раствора на 2-е, 3-и, 4-е, 7-е, 8-е сутки.

Послеоперационное течение заболевания.

Послеоперационный период проходил благоприятно. Гиперемия и отек краев раны, экссудация из полости носа исчезли к 6 суткам послеоперационного наблюдения (рис.8). Гематологические показатели сохранялись на прежнем уровне.

Микробиологический анализ отделяемого верхнечелюстного синуса: продолжение роста *St. epidermidis*, общая обсемененность снизилась в 0,3 раза в сравнении с исходными данными.

Иммунологический статус: снижение в 0,2 раза содержания нейтрофилов (в сравнении с исходными данными), повышение активности в 0,3 раза и интенсивности фагоцитоза в 0,1 раз (в сравнении с исходными данными).

Интерфероновый статус: сохранение повышенного уровня РАИЛ. Повышение концентрации ИФ – α в 0,05 раз и ИФ- γ в 0,1 раз (в сравнении с исходными данными).

В периферической крови изменений иммунологических показателей в сравнении с исходными данными не выявлено.



Рис. 8. Вид послеоперационной раны на 6 сутки.

19.09.2009 г. швы сняты, рана зажила первичным натяжением. Пациент выписан.

Рекомендовано: соблюдение режима труда и отдыха, гигиена полости рта 2 раза в день, явка на контрольный осмотр через 1 месяц.

Контрольный осмотр через 1 месяц. Общее состояние удовлетворительное. Конфигурация лица не нарушена. Носовое дыхание

свободное. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка в зоне 1.6. гладкая, бледно-розовая. Пальпация по переходной складке безболезненна.

Рекомендовано: соблюдение гигиены полости рта. Осмотр у врача-стоматолога не реже двух раз в год. Контрольный осмотр через 6 месяцев.

Контрольный осмотр через 6 месяцев. Жалобы со стороны верхнечелюстного синуса отсутствуют. Признаков верхнечелюстного синусита не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфицирование верхнечелюстной (гайморовой) пазухи из очагов острого или хронического воспаления зубочелюстной области, по материалам стоматологических клиник, встречается у 20-40% больных. И данная проблема на сегодняшний день является актуальной. Анализ научной литературы свидетельствует о том, что значительный интерес вызывают причины высокой распространенности и процента осложнений одонтогенного синусита а, следовательно, и поиски новых методов лечения [29, 36, 245]. Некоторыми авторами [62, 156, 202, 206] отмечено, что рост числа пациентов с острыми и хроническими воспалительными осложнениями челюстно-лицевой области представляется парадоксальным, так как он происходит на фоне увеличения числа врачей-стоматологов, улучшения условий их труда, повышения качества используемых материалов и инструментария, внедрения в лечебный процесс новых препаратов и технологий.

Часто в клинической практике хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит имеет первично-хроническое течение, поэтому нередко отмечается поздняя обращаемость пациентов за специализированной помощью. Достаточно часто хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит (ХОВЧС) выявляется случайно при рентгенологическом исследовании костей лицевого черепа по поводу другой патологии [14, 31, 40, 231]. Одним из факторов, способствующих первично-хроническому течению одонтогенного верхнечелюстного синусита, может быть локальный иммунодефицит, являющийся следствием общей иммунологической недостаточности [2, 108, 111, 128, 142, 145, 177, 236].

В последние годы сформировалась новая концепция патогенеза одонтогенного воспаления, в которой тяжесть течения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой связывают с этиологическим фактором заболевания и состоянием врожденного и адаптивного иммунитета [79, 145].

Исследованиями ряда авторов установлено, что у больных с хроническим одонтогенным верхнечелюстным имеются снижение содержания или ослабление активности некоторых местных факторов антимикробной защиты, в результате чего воспаление не реализует одну из главных функций - полную элиминацию патогенов [15, 202].

В настоящее время в ЛОР-практике при лечении синуситов прибегают к иммуностропной терапии, в том числе к локальной иммунокоррекции [11, 43, 173, 230].

Циклоферон (меглумина акридоацетат, регистрационный № 001049/01-2002, НТФФ «Полисан», СПб.) – отечественный препарат из группы индукторов синтеза интерферона, относится к числу низкомолекулярных пептидов. Механизм действия циклоферона продолжает изучаться, однако, в настоящее время хорошо описаны прямой и опосредованный иммуностропные эффекты препарата [7].

Циклоферон оказывает выраженное терапевтическое действие при широком спектре заболеваний, в том числе инфекционно-аллергического характера, при которых наблюдается нарушение иммунного статуса организма [7, 235]. В публикациях последних лет исследователи демонстрируют значительную эффективность этого препарата при различных заболеваниях, в том числе при хроническом миелолейкозе с инфекционно-воспалительными осложнениями, рожистом воспалении [235].

Л. Р. Кучерова, Г. В. Лавренова (2006) провели изучение клинической эффективности линимента циклоферона 5% при острых и обострении хронических риносинуситов. В своих работах они пришли к выводам, что применение циклоферона показало хороший клинический результат у 95% больных, при этом, препарат обладает хорошей переносимостью, оказывает выраженное противовоспалительное действие и может применяться в качестве монотерапии [118].

Перспективность метода локальной иммунокоррекции не вызывает сомнений, и местная иммунотерапия активно внедряется в ЛОР-практику,

однако, на сегодняшний день в практике хирурга-стоматолога этот метод лечения находится в стадии разработки, данных о применении циклоферона при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите нет. Известно, что воспаление верхнечелюстного синуса одонтогенной природы имеет свои отличительные особенности. Наличие соустья между полостью рта и верхнечелюстным синусом приводит к постоянной контаминации пазухи микрофлорой полости рта и ее дериватами, что, в свою очередь, оказывают влияние на параметры местного мукозального иммунитета синуса и полости рта, создавая неблагоприятные условия для оперативного лечения и процессов заживления послеоперационной раны [111].

Основным методом лечения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита с оро-антральным сообщением является хирургический, ведь соустье всегда требует пластического закрытия. Этому посвящено множество работ, предлагаются различные методики закрытия оро-антральных сообщений [94, 130, 135, 231, 236]. Тем не менее, число осложнений остается высоким [115, 116, 134], что создает предпосылки к оптимизации лечения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита и в том числе путем разработки схем локальной иммунокоррекции. В связи с этим, целью настоящего исследования было определение клинико-иммунологической эффективности локальной иммунотерапии циклофероном в комплексном лечении хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита.

На базе отделения челюстно-лицевой хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» (клинической базы кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии), центральной научно-исследовательской лаборатории, научно-исследовательского института иммунологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации за период с 2008 года по 2013 год проведено клинико-иммунологическое обследование 94 человек в возрасте от 23 до 54 лет. В группу исследования были включены мужчины и женщины. Группу контроля составили 28 человек: 14 клинически здоровых донора и 14 добровольцев без соматической и стоматологической патологии, давших согласие на забор биологического материала, сопоставимых с больными по гендерным и возрастным признакам.

Первой задачей исследования был анализ частоты встречаемости и структуры хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита по данным специализированного учреждения здравоохранения. Для этого было проанализировано 303 истории болезни пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом архива Государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Челябинская областная клиническая больница" (отделения челюстно-лицевой хирургии) в возрасте от 23 до 54 лет за период с 1999 года по 2007 год. В рамках ретроспективного анализа изучали: показатель числа больных с ХОВЧС; гендерные, возрастные и социальные характеристики пациентов с ХОВЧС; длительность заболевания; распределение по частоте встречаемости причинных зубов; число осложненных случаев лечения.

Результаты ретроспективного исследования выявили следующее:

1. Число пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом за 9-летний период работы отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ ЧОКБ № 1 составило 7,8 % от общего числа плановых пациентов.

2. Пациенты с ХОВЧС практически равномерно представлены женщинами и мужчинами: женщины – n=174, 52,7%; мужчины – n=156, 47,3%. Средний возраст больных составил 34 [28; 52,75] года, т.е. преобладают пациенты молодого возраста (ВОЗ, 2012).

3. На лечение в челюстно-лицевой стационар пациенты поступали в среднем на 53 [28,5; 66] сутки. Позднее поступление в стационар было

связано со стертой клинической картиной, либо с несвоевременным обращением за медицинской помощью, самолечением.

4. Одонтогенной причиной ХОВЧС чаще всего являлись первые моляры верхней челюсти (1.6; 2.6) - 55,1% от общего числа случаев, затем по убыванию вторые моляры (1.7; 2.7) - 20,8%, третьи моляры (1.8; 2.8) -13,8%, первые премоляры (1.4; 2.4) - 6,9%, вторые премоляры (1.5; 2.5) -3,4%. Разницы в поражении правой и левой верхнечелюстной пазухи не отмечается.

5. Изучение социального статуса пациентов показало, что 96 % больных составили лица, занятые в общественном производстве, 4% - неработающие граждане, что свидетельствует о социально-экономической проблеме ХОВЧС.

6. Процент осложнений (расхождение швов, рецидив заболевания) в среднем составил 9,5 % и сохраняется стабильно высоким.

Полученные данные не противоречат результатам эпидемиологических исследований последних лет [14, 31, 40, 94, 128, 231].

Следующая задача исследования – изучить особенности стоматологического статуса пациентов с ХОВЧС, клинических проявлений ХОВЧС, микробиологические и иммунологические показатели пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом в зависимости от длительности заболевания. Для ее решения было проведено проспективное исследование. 49 больных челюстно-лицевого стационара с диагнозом: хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит были разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания. 1-я группа с затяжным течением ХОВЧС (до 2-х месяцев) (n = 26); 2-я группа - с континуальным течением (от 2-х месяцев и более) (n = 23) [7]. Все пациенты, включенные в обследование, при поступлении в стационар получали базовый комплекс лечебных мероприятий по общепринятым алгоритмам [116, 239].

Результаты исследования клинических, микробиологических и иммунологических показателей выявили ряд особенностей у пациентов с

хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом, зависящие от длительности заболевания.

Стоматологический статус у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом отличался высокой интенсивностью кариеса зубов с преобладанием в структуре КПУ удаленных зубов, неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта.

Клиническое течение хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита наиболее неблагоприятно протекало у пациентов со сроком заболевания более 2-х месяцев. Гиперемия и отек слизистой оболочки в области краев раны не регистрировались у пациентов с затяжным течением на 5 (5; 6) сутки, в то время как у больных с континуальным течением данные симптомы сохранялись до 7 (6; 7) суток. Отсутствие экссудации из полости носа у пациентов с затяжным течением отмечалось на 6 (5; 7) сутки, у больных с континуальным течением отделяемое из носа сохранялось на протяжении 7 (6; 8) суток.

При оценке ряда гематологических индексов пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом, которые демонстрируют напряженность защитных свойств организма, было выявлено, что лейкоцитарный индекс, отражающий соотношение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, у пациентов с ХОВЧС исходно был статистически значимо снижен в сравнении с нормальными значениями.

При изучении микробиологических показателей отделяемого верхнечелюстного синуса были выявлены отличительные особенности в спектре возбудителей, зависящие от сроков заболевания. У пациентов с длительностью заболевания до 2-х месяцев микробная картина отделяемого верхнечелюстного синуса была представлена условно-патогенной микрофлорой - высевался *St. epidermidis* в 61,5% и далее по убыванию были выделены *St. intermedius* - 31,8 %, *St. aureus* - 7,7 %, общая обсемененность составила – 4 (3; 5) КОЕ/мл. В группе больных с континуальным течением синусита (более 2-х месяцев) в равной степени был определен рост

патогенной и условно-патогенной микрофлоры: *St. intermedius* - 43,5 %; *St. aureus* – 34,8 %; *St. epidermidis* - 21,7%; общая обсемененность составила – 5,5 (4,5; 6) КОЕ/мл.

Анализ иммунологических показателей отделяемого верхнечелюстного синуса выявил признаки гипореактивности, связанный, прежде всего со снижением фагоцитарной функции нейтрофилов и изменением цитокинового профиля. В частности, исходно низкий показатель активности фагоцитоза имел тенденцию к снижению у пациентов обеих групп, но наиболее выражено у больных с континуальным течением хронического процесса. Интенсивность фагоцитоза к концу лечения у пациентов с длительностью болезни более 2-х месяцев статистически значимо снижалась, в сравнении с данными больных с затяжным течением. Подобная тенденция к снижению функциональной активности фагоцитов особенно опасна на хирургическом этапе комплексного лечения ХОВЧС – операции гайморотомии с пластическим закрытием оро-антрального сообщения. Низкая функциональная активность нейтрофилов отделяемого верхнечелюстной пазухи, вероятно, способствовала сохранению в очаге одонтогенного воспаления патогенной микрофлоры. К концу лечения у пациентов со сроком заболевания менее 2-х месяцев в отделяемом верхнечелюстного синуса наблюдался рост числа *St. epidermidis* у 77% пациентов, *St. intermedius* у 19,2 %, *St. aureus* у 3,8 %. К 10-м суткам лечения общая обсемененность верхнечелюстной пазухи снижалась до 1,5 [1; 2,5] КОЕ/ мл. У пациентов с континуальным течением наблюдалась смена доминирующего возбудителя в сторону условно-патогенной флоры - *St. epidermidis* высевался у 60,8 % больных, *St. aureus* у 21,7 % случаев, *St. intermedius* у 17,4 % пациентов. К 10-м суткам лечения общая обсемененность верхнечелюстной пазухи сохранялась в диапазоне 2 [1,5; 2] КОЕ/ мл. Длительная обсемененность верхнечелюстной пазухи оказывала негативное воздействие на регенерацию области послеоперационной раны, что, в конечном счете, проявилось осложнениями заболевания: в 6% случаев при затяжном течении

и 13% с континуальным течением на 5 [4; 5] сутки послеоперационного периода регистрировалось расхождение краев раны с рецидивом оронтального сообщения. Сохранение воспаления в локальном очаге отразилось на изучаемых гематологических показателях больных одонтогенным верхнечелюстным синуситом (ЛИ, ИЛСОЭ). Они сохранялись низкими на протяжении всего периода лечения, лишь в группе с длительностью заболевания менее 2-х месяцев наблюдалась нормализация уровня ИЛСОЭ.

Изучение уровня цитокинов локального очага воспаления при поступлении в стационар выявило дисбаланс в содержании цитокинов: достоверное превышение контрольных значений концентрации рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ), на фоне снижения уровней ИЛ-1, ИФ- α и ИФ- γ . При этом повышение уровней ИЛ-2 и ИЛ-8 может рассматриваться как компенсаторная реакция, но недостаточная для реализации острого воспалительного процесса.

В послеоперационном периоде наблюдалось сохранение повышенных концентраций РАИЛ, ИЛ-2, ИЛ-8 и усугубление дефицита уровней ИЛ-1, ИФ- α и ИФ- γ в отделяемом верхнечелюстной пазухи. Очевидно, что выявленные сдвиги демонстрируют сохранение недостаточно эффективной воспалительной реакции в локальном очаге воспаления: высокие значения рецепторного антагониста ИЛ-1 могут быть предиктором слабого острого воспалительного ответа, и как следствие, хронизации последнего, с развитием затяжного течения локального воспалительно-репаративного процесса.

В динамике лечения у пациентов 1-й подгруппы уровень ИЛ-1 β восстановился и превысил контрольные значения, что, вероятно, связано с процессами регенерации в области пазухи.

Выявленные признаки воспаления верхнечелюстного синуса на протяжении всего периода исследования нашли отражение в изучаемых показателях функциональной активности нейтрофилов периферической

крови. Исходно повышенное содержание нейтрофилов сохранялось в динамике лечения у всех пациентов. Активность фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов крови возрастала в процессе лечения в группе больных с затяжным течением ХОВЧС. Спонтанный НСТ-тест позволяет оценить степень активации кислородзависимых механизмов киллинга неактивированных фагоцитов, данный показатель характеризует степень активации внутриклеточных микробоцидных систем. Индуцированный НСТ-тест демонстрирует функциональный резерв нейтрофилов и рассматривается как биохимический критерий готовности нейтрофила к завершённому фагоцитозу [5, 76, 79]. Зарегистрированные высокие показатели спонтанной и индуцированной реакции нейтрофилов, возможно, связаны с активацией этих клеток микробными агентами. Исходно более высокий показатель НСТ-спонтанного теста, сохранялся на таком уровне к 14 суткам лечения у пациентов с затяжным течением. Показатель индуцированного восстановления НСТ у пациентов с затяжным течением ХОВЧС исходно не отличался от показателей контроля, но к 14 суткам лечения заметно повышался. У больных со сроком болезни более 2-х месяцев изучаемый показатель изначально превышал контрольный и снижался в динамике лечения. Повышенный уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек периферической крови, в сравнении с контролем, сохранялся в послеоперационном периоде. Отсутствие статистически значимых различий у больных с ХОВЧС и клинически здоровых лиц в показателе резерва нейтрофилов, может свидетельствовать о тенденции к гипореактивности бактерицидной системы изучаемых пациентов [5, 76, 79].

Отмечались изменения и в показателях цитокинового профиля периферической крови пациентов с ХОВЧС. Уровень РАИЛ у больных ХОВЧС был статистически выше, чем в группе клинически здоровых лиц, но в динамике лечения его значения снижались. Наблюдались низкие уровни ИЛ-1 β и ИЛ-8 у всех пациентов с ХОВЧС, сохраняющиеся на протяжении периода лечения. У обследуемых пациентов наблюдалось значимое

повышение уровня ИЛ-2 по сравнению с группой контроля, изначально низкая концентрация ИФ- α в динамике лечения продолжала снижаться, уровень ИФ- γ также сохранялся низким на протяжении всего лечения у пациентов с ХОВЧС обеих групп.

Таким образом, сдвиги в иммунологических показателях периферической крови у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом свидетельствовали о системной воспалительной реакции организма, возникшей в ответ на длительное хроническое воспаление в верхнечелюстной пазухе, менее выраженной у пациентов с затяжным течением одонтогенного процесса и более заметной при длительности ХОВЧС более 2-х месяцев.

Подводя итог этой части исследования, можно заключить, что несмотря на проводимое лечение, у больных с ХОВЧС имелся дисбаланс показателей местного иммунитета отделяемого верхнечелюстного синуса, который сохранялся к концу традиционного комплексного лечения. Возможно «перераздражение» нейтрофилов способствовало не только слабой элиминации патогена, но и развитию вторичной инфекции, о чем свидетельствуют результаты микробиологического исследования, клинические признаки длительно сохраняющейся воспалительной реакции в послеоперационном периоде у больных с ХОВЧС: наличие медленной или неполноценной регенерации краев послеоперационной раны, инфильтрация и гиперемия краев раны [142]. Исходя из вышеуказанного, у пациентов с ХОВЧС были выявлены показания к местной иммуотропной терапии, прежде всего нацеленной на повышение эффективности механизмов врожденного иммунитета.

Следующие задачи исследования были связаны с разработкой методики локальной иммунокоррекции препаратом циклоферон в комплексном лечении хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита и с изучением его эффективности на основании клинических, микробиологических и иммунологических показателей, а также выявлением

влияния локального применения препарата циклоферон на иммунологические показатели периферической крови.

Проведено краткосрочное, проспективное, простое, «слепое», плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование влияния циклоферона на клинические и лабораторные показатели пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом. В исследование было включено 94 человека согласно следующим критериям: наличие хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита; возраст от 23 до 54 лет; согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: злокачественные новообразования любой локализации; тяжелая соматическая патология; инфекционные гепатиты и ВИЧ-инфекция; аутоиммунные заболевания; беременность и лактация; гормональные нарушения; психические заболевания; отказ пациента от участия в обследовании.

Путем рандомизации «последовательных номеров» [56] были сформированы две группы пациентов: группа сравнения (n=49) и основная группа (n=45). Пациенты обеих групп сопоставимы по полу, возрасту, стоматологическому статусу.

Всем больным с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом проводилось плановое оперативное вмешательство – гайморотомия, с пластическим закрытием oro-антрального сообщения. Комплекс базовых медикаментозных мероприятий включал в себя предоперационную антибактериальную профилактику [71], в послеоперационном периоде пациенты получали терапию нестероидными противовоспалительными средствами и сосудосуживающие препараты в полость носа [116].

Промывание пазухи предоперационном периоде проводили раствором фурациллина (№ ЛСР-009026/10) 1:5000, после операции назначался сосудосуживающий препарат 0,1 % раствор Нафтизина (№ ЛС-001463) в полость носа по 2 капли- 3 раза в день, 5-7 дней). Во время операции после

удаления измененной слизистой проводилось орошение верхнечелюстной пазухи октенисептом (Октенидина дигидрохлорид регистрационный № 013953/01 – 2002, "Шюльке и Майр" ГмбХ, Германия).

Пациентам группы сравнения, проводилась «плацеботерапия» [1], которая заключалась в введении на 24 часа стерильного тампона в пазуху во время операции, пропитанного октенисептом, а после операции орошение верхнечелюстной пазухи через соустье в нижнем носовом ходе 2-мя мл стерильного физиологического раствора (0,9% NaCl). Пациентам основной группы в послеоперационном периоде применялся циклоферон по разработанной в ходе исследования схеме.

В процессе исследования разработан метод локальной иммунокоррекции хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита (патент РФ на изобретение № 2460528). Препарат применялся в двух формах – в виде раствора концентрацией 6,25% и в виде 5% линимента. Раствор готовили непосредственно перед введением. Две ампулы по 2 мл 12,5% раствора циклоферона разводили 8 мл антисептического раствора Октенисепт (Октенидина дигидрохлорид регистрационный № 013953/01 – 2002, "Шюльке и Майр" ГмбХ, Германия), пропитывали полученным раствором тампон, который сохранялся в верхнечелюстной пазухе сутки. На 2-е, 3-и, 4-е, 7-е, 8-е сутки после операции в верхнечелюстную пазуху вводился 5% линимент циклоферона в объеме 2 мл стерильным шприцом с затупленной иглой через соустье в нижнем носовом ходу.

Оценку эффективности местного применения циклоферона изучали на основании клинических, микробиологических и иммунологических данных пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом с различной продолжительностью заболевания.

В процессе исследования было выявлено положительное влияние циклоферона на клиническое течение послеоперационного периода ХОВЧС. У больных, которым проводилась локальная иммунокоррекция, в более ранние сроки послеоперационного периода купировались признаки

воспаления, в частности, наблюдалось исчезновение отека мягких тканей лица, гиперемии и отека слизистой оболочки в области краев раны. Длительно сохраняющаяся экссудация из носовых ходов у больных группы сравнения проходила в более ранние сроки у пациентов основной группы (с тенденцией в показателях). В группе пациентов, получавших циклоферон побочных реакций, гнойно-воспалительных осложнений выявлено не было – на 10-12 сутки раны заживали первичным натяжением, в то же время у 4-х больных группы сравнения зарегистрировали расхождение швов.

В основной группе на фоне применения циклоферона отмечалась нормализация лейкоцитарного индекса, который определяет отношение лимфоцитов к нейтрофилам и отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звена иммунной системы. По показателям ИЛСОЭ можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение индекса) или аутоиммунным (повышение индекса) процессом, и в динамике лечения данный показатель нормализовался у всех пациентов с ХОВЧС, получавших циклоферон, в то время как у пациентов группы сравнения он сохранялся статистически сниженным.

Локальная иммунокоррекция циклофероном способствовала полной элиминации патогена у больных с затяжным течением хронического синусита и снижению бактериальной обсемененности одонтогенного очага воспаления у пациентов с континуальным течением.

Изучение влияния локального применения циклоферона на показатели мукозального иммунитета зоны верхнечелюстного синуса, определило, что в основной группе под воздействием данного иммунопрепарата наблюдался статистически значимый рост значений активности и интенсивности фагоцитоза, отмечалась тенденция к нормализации относительного числа нейтрофилов у пациентов с затяжным течением ХОВЧС, что может свидетельствовать о нормализации микробиоциноза.

Формирование внеклеточных ловушек осуществляется активными нейтрофилами. Внеклеточный захват и киллинг микроорганизмов,

осуществляемый нейтрофильными гранулоцитами и является процессом не менее эффективным, чем фагоцитоз [73, 196]. Местное применение циклоферона привело к увеличению числа нейтрофильных внеклеточных ловушек в отделяемом верхнечелюстного синуса в динамике лечения у пациентов с затяжным течением, что по совокупности имеющихся клинических и иммунологических данных, может свидетельствовать о нормализации состава микрофлоры в области верхнечелюстного синуса.

Цитокины играют важную роль в активации и миграции в очаг воспаления нейтрофильных гранулоцитов. Изучение цитокинового профиля можно рассматривать как важнейшую характеристику системы иммунной защиты, позволяющую точнее понять механизм патогенеза многих заболеваний, а также как один из ключевых параметров эффективности иммуномодулирующих препаратов [9, 103]. Под влиянием циклоферона в основной группе к концу лечения наблюдалось статистически значимое снижение уровня РАИЛ, ИЛ-8 в локальном очаге воспаления. Значение ИЛ-2 в основной группе оставалось выше контроля, но значимо ниже, чем в группе сравнения. Также в основной группе по сравнению с данными пациентов, получавших традиционный комплекс лечения в динамике лечения, уровень ИЛ-1 β был достоверно ниже и не отличался от контрольных значений. Синтез ИЛ-1 β начинается в ответ на внедрение микроорганизмов либо при повреждении тканей и необходим для осуществления всего комплекса защитных реакций, именуемых острофазовым ответом [198]. Радикальная гайморотомия это достаточно травматичная операция, включающая в себя разрез, удаление измененной слизистой оболочки верхнечелюстного синуса, иссечение и пластику свищевого хода. В данной ситуации важно контролировать уровень ИЛ-1 β , так как снижение этого показателя может свидетельствовать о низком уровне регенерации послеоперационной раны, а значительное повышение – о риске возникновения осложнений [9]. У больных ХОВЧС с континуальным течением уровень ИЛ-1 β исходно был ниже контрольных данных, в динамике местного лечения циклофероном

наблюдалось повышение изучаемого показателя до контрольных значений к 6-му дню. При этом у пациентов группы сравнения аналогичная динамика наблюдалась к моменту снятия швов, что может свидетельствовать о более ранних признаках регенерации послеоперационной раны при местной иммунотерапии циклофероном. Под действием циклоферона в основной группе наблюдалось значительное повышение уровня ИФ- α и ИФ- γ к 6-му дню лечения, к 12-му дню эти показатели снижались, но статистически значимо были выше, чем в группе сравнения. Подобный профиль уровня интерферонов может свидетельствовать о максимальном влиянии циклоферона в короткие сроки после его применения и снижении его влияния после прекращения введения.

В процессе иммунологического исследования периферической крови определено, что исходное относительное и абсолютное содержание нейтрофилов у больных ХОВЧС было высоким в сравнении с контролем, но в процессе лечения содержание нейтрофилов снижалось в группе пациентов, получавших циклоферон, и не отличалось с показателями контроля. Значимого влияния местного применения циклоферона на активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов, реакции НСТ, уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек, лизосомальную активность и функциональный резерв нейтрофилов периферической крови не выявлено.

При первичном исследовании уровень цитокинов сыворотки крови пациентов с ХОВЧС имел статистически значимые отличия от контроля: наблюдались низкие концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФ- α , ИФ- γ и высокие значения РАИЛ, ИЛ-2. ИЛ-8 активирует миграцию нейтрофилов к очагу повреждения и является мощным медиатором воспаления. Дефицит ИЛ-8 при воспалительном процессе может быть причиной слабой миграции фагоцитов в очаг воспаления и фагоцитарной активности нейтрофилов, что ведет к уменьшению противобактериальной защиты и хронизации процесса. [198]. А также следствием реакции организма на операционную травму в контаминированном очаге воспаления. Стоит отметить, что у всех пациентов

с ХОВЧС уровень ИЛ-8 значимо не менялся на протяжении всего периода лечения. Известно, что ИЛ-2 является важным иммунорегулятором и повышение продукции данного цитокина свидетельствует об активации адаптивного иммунитета под воздействием инфекционного фактора [19]. Исходно высокий уровень данного цитокина сыворотки крови пациентов с ХОВЧС снижался у больных, получавших местное лечение циклофероном. Это может быть опосредовано тем, что в локальном очаге одонтогенного воспаления под воздействием циклоферона происходила нормализация микробиоценоза. Интерфероны - это ключевые цитокины, выполняющие роль регуляции кооперации клеток, участвующих в иммунном ответе, выявленный дефицит продукции ИФ- γ может свидетельствовать о недостаточной эффективности защитных сил организма, что способствует персистированию воспалительного процесса. Статистически значимого влияния местного применения циклоферона на уровень ИФ- γ сыворотки крови больных синуситом не выявлено. Исходно повышенный уровень ИФ- α в послеоперационном периоде снижался у пациентов, получавших базовую терапию, однако в основной группе пациентов с ХОВЧС отмечалось повышение уровня изучаемого цитокина и его значения превышали контроль.

Таким образом, в группе больных, которым местно применялся циклоферон, в динамике комплексного лечения статистически значимо с первичными данными повысились концентрации ИЛ-1 β , ИФ- α , снизился уровень ИЛ-2, а значения РАИЛ приблизились к группе контроля, что, вероятно, связано с позитивными сдвигами в купировании воспаления локального очага.

Полученные нами данные свидетельствуют о клинической, микробиологической и иммунологической эффективности местного применения циклоферона в комплексном лечении пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом. Локальная иммунокоррекция циклофероном приводила к купированию воспаления и стимуляции

репаративных процессов в верхнечелюстном синусе, активации эффекторных возможностей нейтрофильных гранулоцитов, снижению микробной обсемененности одонтогенного воспалительного очага. Выявлено, что циклоферон в большей степени продемонстрировал свое положительное действие на пациентов со сроком заболевания ХОВЧС до 2-х месяцев.

Проведенное исследование позволило, во-первых, получить новые данные об особенностях течения и исхода хронического одонтогенного гайморита в зависимости от длительности заболевания, во-вторых, определить показания для проведения локальной иммунокоррекции и оценить ее эффективность при лечении пациентов с ХОВЧС. Установленное влияние циклоферона на клинико-иммунологические показатели течения ХОВЧС расширяет имеющиеся представления о его плейотропных свойствах и открывает перспективы для дальнейшего исследования механизмов участия данного индуктора интерферона в иммунной защите при ХОВЧС. Подводя итоги проведенному исследованию, можно заключить, что местное применение циклоферона является обоснованным этапом комплексного лечения пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа частоты встречаемости хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита, полученные за 9-летний период работы отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ ЧОКБ № 1, указывают, что данная патология составляет 7,8 % от общего числа плановых пациентов. Количество осложнений комплексного лечения данной категории пациентов (расхождение швов, рецидив заболевания) достигает в среднем 9,5 % .
2. Стоматологический статус у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом отличается высокой интенсивностью кариеса зубов с преобладанием в структуре КПУ удаленных зубов (19,6 [18,5;21,1]), неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта (ОНИ-S = 1,65 [1,4; 1,9]). Наиболее неблагоприятные клинические показатели течения и исхода заболевания (количество осложнений достигает 6,1%) выявляются у пациентов с длительностью заболевания более 2-х месяцев.
3. У пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом, независимо от длительности заболевания, определяется дисфункция нейтрофилов верхнечелюстного синуса (высокое содержание нейтрофилов на фоне снижения активности и интенсивности фагоцитоза), изменение уровней цитокинов (превышение контрольных значений РАИЛ в 1,4 раза, ИЛ-2 в 0,5 раз и ИЛ-8 в 1,2 раза при снижении концентраций ИФ- α и ИФ- γ в 2,2 и 10 раз соответственно). В периферической крови изменяется функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов, повышаются концентрации РАИЛ, ИЛ-2, снижаются уровни ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФ- α и ИФ- γ .
4. Локальная иммунокоррекция циклофероном у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом повышает эффективность комплексного лечения – способствует благоприятному

течению и исходу заболевания (в 8 раз снижая число послеоперационных осложнений) и ускорению деконтаминации местного очага воспаления (уменьшая общую обсемененность в 4 раза).

5. У пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом под действием местной иммунотерапии циклофероном в отделяемом верхнечелюстного синуса нарастает активность (в 1,2 раза) и интенсивность фагоцитоза (в 2 раза), фагоцитарное число нейтрофилов; в 1,1 раз увеличивается содержание нейтрофильных внеклеточных ловушек; нормализуются уровни РАИЛ, ИЛ-8, ИЛ-1 β , усиливается интерферогенез (ИФ- α - в 2 раза, ИФ- γ - в 5 раз), нормализуется содержание нейтрофилов, в 1,3 раза повышается концентрация ИЛ-1 β и в 1,5 раза снижается уровень РАИЛ.

Практические рекомендации

Локальную иммунотерапию циклофероном в сочетании с комплексным лечением рекомендуем проводить пациентам с ХОВЧС по следующей схеме: в ходе операции гайморотомии в верхнечелюстную пазуху вводится тампон пропитанный 6,25% раствором циклоферона. Раствор готовят непосредственно перед введением. Две ампулы по 2 мл 12,5% раствора циклоферона разводят 8 мл антисептического раствора Октенисепт (Октенидина дигидрохлорид регистрационный № 013953/01 – 2002, "Шюльке и Майр" ГмбХ, Германия), тампон в верхнечелюстной пазухе сохраняется сутки.

На вторые, третьи, четвертые, седьмые, восьмые сутки после операции в пазуху вводится 5% линимент циклоферона в объеме 2 мл стерильным шприцом с затупленной иглой через соустье в нижнем носовом ходу.

Препарат показан, преимущественно, пациентам с длительностью заболевания до 2-х месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЧП	верхнечелюстная пазуха
ДНК	дезоксирибонуклеаза
ИЛ-1 β	интерлейкин 1 β
ИЛ-2	интерлейкин 2
ИЛ-8	интерлейкин 8
ИЛСОЭ	индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов
ИФ- α , γ	интерфероны α , γ
ИФ	интерферон
КПУ	кариес, пломба, удаленный зуб
ЛИ	лейкоцитарный индекс
НВЛ	нейтрофильные внеклеточные ловушки
НСТ	нитросиний тетразолий
ОВЧС	одонтогенный верхнечелюстной синусит
РАИЛ	рецепторный антогонист интерлейкина- 1
РНК	рибонуклеиновая кислота
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ФРН	функциональный резерв нейтрофилов
ХОВЧС	хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит
IgA	иммуноглобулин А
IgG	иммуноглобулин G

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова, А. С. Плацебо-эффект в психиатрии [Текст] / А. С. Аведисова, О. В. Чахова, Н. В. Люпаева // Российский психиатрических журнал. – 2003. – № 3. – С. 65–71.
2. Азнабаева, Л. Ф. Активация местного иммунитета слизистой оболочки околоносовых пазух у больных хроническим гнойным риносинуситом при внутривенном применении беталейкина [Текст] / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева, Ф. А. Кильсенбаева и др. // Мед. иммунология. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 59–64.
3. Азнабаева, Л. Ф. Адаптационные механизмы местного иммунитета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [Текст] / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева // Руководство по ринологии / под ред. Г. З. Пискунова, С. З. Пискунова. – М.: Литтерра, 2011. – С. 254–266.
4. Алимova Р.Г. Индивидуальная гигиена полости рта при применении современных несъемных ортодонтических конструкций [Текст] / Р.Г. Алимova // Стоматология. – 2004. – №6. – С.21-23.
5. Андреева, Ю. С. Роль нейтрофилов в колонизационной резистентности слизистых оболочек: дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / Ю. С. Андреева. – Челябинск, 2010. – 266 с.
6. Арефьева, Н. А. Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринологии [Текст] / Н. А. Арефьева, Ю. А. Медведев. – Уфа, 1997. – 120 с.
7. Арефьева Н.А. Механизмы реализации иммунного ответа у больных рецидивирующим риносинуситом при лечении циклофероном [Текст] / Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева // Российская ринология. – 1999. – № 1. – С. 49–52.
8. Арефьева, Н. А. Иммуноцитологические исследования в ринологии: учеб. пособие [Текст] / Н. А. Арефьева, Ф. А. Кильсенбаева, Л. Ф. Азнабаева, Ф. А. Хафизова, П. Н. Машко. – Уфа: Башкортостан, 2002. – С. 88.

9. Арефьева, Н. А. Основы рациональной фармакотерапии в оториноларингологии: метод. рекомендации [Текст] / Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева, А. А. Цыглин. – Уфа: Штайм, 2006. – С. 25.
10. Арефьева, Н. А. Иммунология, иммунопатология, диагностика иммунных нарушений и их коррекция при заболеваниях верхних дыхательных путей [Текст] / Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева // Российская ринология. – 2007. – № 3. – С. 11–14.
11. Арефьева, Н. А. Исследование местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей [Текст] / Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева // Оториноларингология: нац. Руководство / под ред. В. Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 43–55.
12. Баева, А. Г. Регенерация и система иммуногенеза [Текст] / А. Г. Баева. – М.: Медицина, 1985. – 132 с.
13. Бажанов, Н. Н. Бактериальная микрофлора при одонтогенных острых гнойных заболеваниях челюстно-лицевой области [Текст] / Н. Н. Бажанов, Е. П. Пашков, М. С. Култаев // Стоматология. – 1985. – № 1. – С. 31–32.
14. Бажанов, Н. Н. Основные достижения и проблемы хирургической стоматологии [Текст] / Н. Н. Бажанов, В. М. Безруков, М. А. Губин и др. // Материалы 2-го съезда Стоматологической Ассоциации (Общероссийской). – Волгоград, 1994. – С. 131–142.
15. Бажанов, Н. Н. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области [Текст] / Н. Н. Бажанов, В. А. Козлов, Ю. М. Максимовский, Т. Г. Робустова // Стоматология. – 1996. – Спец. вып. – С. 38.
16. Балабанцев, А. Г. Комплексный подход к лечению одонтогенного синусита [Текст] / А. Г. Балабанцев, В. В. Богданов, В. П. Гончарук [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2000. – № 2. – С. 121–124.
17. Батюнин, И. Т. К вопросу о хирургическом лечении хронических гайморитов [Текст] / И. Т. Батюнин // Теория и практика в стоматологии. – М., 1976. – С. 153–156.

18. Баранова, В. В. Иммуномодулирующее влияние препарата Суперлимф на функциональную активность нейтрофилов [Текст] / В. В. Баранова, И. А. Снимщикова, В. О. Крестинин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 347.
19. Белова, А. А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов [Текст] / А. А. Белова // Биохимия. – 1997. – Т. 62, вып. 7. – С. 659–669.
20. Белый, Ю. Ф. Актиновый аппарат фагоцитов – мишень для патогенных бактерий [Текст] / Ю. Ф. Белый // Вестн. РАМН. – 2005. – № 1. – С. 30–33.
21. Бережная, Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса [Текст] / Н. М. Бережная // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18–25.
22. Бернадский, Ю. И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии: учеб. пособие [Текст] / Ю. И. Бернадский. – 3-е изд-е, перераб. и доп. – М.: Мед. лит., 2003. – 416 с.
23. Бернадский, Ю. И. Одонтогенные гаймориты [Текст] / Ю. И. Бернадский, Н. И. Заславский. – М., 1968. – 128 с.
24. Бирюлев, А. А. Динамика микробной обсеменённости верхнечелюстных пазух в зависимости от стадии развития одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита [Текст] / А. А. Бирюлев, В. В. Шулаков, В. В. Лузина, Л. Г. Мазур // Сб. науч. тр. XV Междунар. конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов / СМАПО. – СПб., 2010. – С. 35.
25. Бирюлев, А. А. Применение новой лекарственной формы Левофлоксацина-750мг (Хайлефлокс [Hileflox]) для профилактики воспалительных осложнений операции щадящей синусотомии с пластикой ороантрального сообщения при хронических перфоративных синуситах [Текст] / А. А. Бирюлев, Е. В. Ипполитов, В. Н. Царёв, В. В. Шулаков // Стоматолог-Практик. – 2010. – № 4. – С. 44–46.
26. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами [Текст] / под ред.

- Е. С. Северина, А. Я. Николаева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 448 с.
27. Богатов, А. И. Профилактика одонтогенного гайморита у больных с острыми перфорациями верхнечелюстных пазух [Текст] / А. И. Богатов // Доклад юбилейной научной сессии: сб. тез. – Куйбышев, 1989. – С. 28–29.
28. Богатов, А. И. Новые методы диагностики, лечения и реабилитации больных с перфорациями и инородными телами верхнечелюстных пазух: автореф. дис. ... кан. мед. наук [Текст] / А. И. Богатов. – Самара, 1991. – 22 с.
29. Богатов, А. И. Лечение больных с одонтогенным верхнечелюстным синуситом в условиях стоматологической поликлиники [Текст] / А. И. Богатов // Стоматология. – 1996. – Спец. вып. – С. 47.
30. Богатов, А. И. Отдаленные результаты хирургического лечения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита у лиц пожилого возраста [Текст] / А. И. Богатов // Медицинские и социальные вопросы в геронтологии: сб. тр. – Самара, 1998. – С. 123–124.
31. Богатов, А. И. Лечение, реабилитация и профилактика больных одонтогенными синуситами в амбулаторных условиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / А. И. Богатов. – Самара, 2000. – 83 с.
32. Бондаренко, В. М. Антимикробная активность окиси азота и ее роль в инфекционном процессе [Текст] / В. М. Бондаренко, Н. А. Виноградов, В. В. Малеев // Журнал микробиологии. – 1999. – № 5. – С. 61–67.
33. Бондаренко, И. В. Современные подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии при операциях на лице и челюстях [Текст] / И. В. Бондаренко, С. П. Сысолятин, О. В. Бондаренко // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 6. – С. 7–12.
34. Бочарова, И. Г. К вопросу о разработке лекарственных форм для лечения воспалительных процессов верхнечелюстных пазух и экспериментальном обосновании их применения [Текст] / И. Г. Бочарова, Н. В. Автина, С. Э. Честникова // Человек и его здоровье. – Курск, 2005. – С. 11–15.
35. Брондз, Б. Д. Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом

- распознавании [Текст] / Б. Д. Брондз. – М.: Наука, 1987. – 471 с.
36. Будяков, С. В. Иммуномодулирующая терапия острого гнойного верхнечелюстного синусита [Текст] / С. В. Будяков, Н. А. Конопля, В. П. Гаврилюк // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2008. - №4. - С.30-36.
37. Бускина, А. В. Комплексное лечение одонтогенного гайморита: дис. ... канд. мед. наук [Текст] / А. В. Бускина. – Барнаул, 2001. – 132 с.
38. Бускина, А. В. К вопросу о клинической классификации хронического одонтогенного гайморита [Текст] / А. В. Бускина, В. Х. Гербер // Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 2. – С. 20–22.
39. Быкова, В. П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей [Текст] / В. П. Быкова // Российская ринология. – 1993. – № 1. – С. 40–46.
40. Быканова, Т. Г. Консервативное и хирургическое лечение одонтогенных верхнечелюстных синуситов: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Т. Г. Быканова. – СПб., 2003. – 22 с.
41. Варванович, М. С. Лечение больных с повреждением дна гайморовой пазухи и одонтогенным перфоративным гайморитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / М. С. Варванович. – Иркутск, 2009. – 21 с.
42. Васяева, Ф. Ф. Сравнительная оценка состояния факторов местного иммунитета при различных формах фарингита [Текст] / Ф. Ф. Васяева, Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева // Материалы XVIII съезда оториноларингологов России. – 2011. – Т. 2. – С. 427–430.
43. Винницкий, Л. И. Алгоритм применения отечественных иммуномодуляторов для профилактики гнойно-воспалительных осложнений после операции в хирургической клинике [Текст] / Л. И. Винницкий, К. А. Бунятян, Е. В. Инвиева // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 354.
44. Владимиров, Е. Б. Динамика репаративных процессов в верхнечелюстных пазухах после радикального хирургического лечения

- [Текст] / Е. Б. Владимирова // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 4. – С. 11–14.
45. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину, или как использовать биомедицинскую литературу для усовершенствования своей практики и исследований [Текст] / В. В. Власов. – М.: МедиаСфера, 2001. – 392 с.
46. Вологжанин, Д. А. Структурно-метаболический статус нейтрофилов периферической крови при травматической болезни [Текст] / Д. А. Вологжанин, А. Е. Сосюкин, Н. М. Калинина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 1–2. – С. 133–136.
47. Воложин, А. И. Состояние местного иммунитета и микрофлоры полости рта у космонавтов, совершавших полеты на международной космической станции [Текст] / А. И. Воложин, В. К. Ильин, В. Н. Царев [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 14–17.
48. Воспаление: руководство для врачей [Текст] / под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
49. Вядро, М. М. Цитокины – полифункциональные регуляторы защитных реакций в норме и при патологии [Текст] / М. М. Вядро, С. М. Навашин // Антибиотики и химиотерапия. – 1989. – Т. 34, № 11. – С. 863–869.
50. Габуня Р. И. Компьютерная томография в клинической диагностике: руководство для врачей [Текст] / Р. И. Габуня, Е. К. Колесникова. – М., 1995. – 160 с.
51. Галкина, О. В. Клинико-иммунологическая эффективность местного применения циклоферон-линимента в терапии вагинальных инфекций [Текст] / О. В. Галкина // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 37–38.
52. Гаращенко, Т. И. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей [Текст] / Т. И. Гаращенко, М.Р. Богомильский, Т.П. Маркова // Ринология. – 2002. – №4. – С.58-62.
53. Гевлич, Е. К. Ятрогенные верхнечелюстные синуситы [Текст] / Е. К. Гевлич // Российская оториноларингология. – 2013. – № 1. – С. 56-58.

54. Гемонов, В. В. Защитные свойства поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта [Текст] / В. В. Гемонов, М. Л. Могильный // *Стоматология*. – 1996. – № 3. – С. 4–6.
55. Георгади, Г. А. К вопросу об одонтогенных гайморитах [Текст] / Г. А. Георгади, Л. М. Тотрова, Л. С. Измайлова, С. Е. Торчинова, Т. В. Георгади, Т. Г. Зиганшина // *Материалы 7 съезда оториноларингологов УСС*. – 1990. – С. 212.
56. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 460 с.
57. Говорун, М. И. Острый рецидивирующий синусит у лиц молодого возраста в аспекте состояния иммунной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / М. И. Говорун. – СПб., 1992. – 28 с.
58. Голубева, Г. И. Рентгенодиагностика одонтогенных поражений верхнечелюстных пазух [Текст] / Г. И. Голубева // *Актуальные вопросы рентгенологии, физиотерапии и функциональной диагностики в стоматологии: сб. тр.* – М., 1988. – С. 18.
59. Горбонос, И. В. Сравнение отдаленных результатов лечения хронического гнойного гайморита после операций CALDWELL — LUC и FESS [Текст] / И. В. Горбонос, Ф. В. Семенов, О. Н. Перебейнос // *Журн. Российская ринология*. 2005. - № 2. - С. 68
60. Гребенникова, И. П. Профилактика и лечение послеоперационных деформаций верхней челюсти при одонтогенных синуситах [Текст] / И. П. Гребенникова // *Российский стоматологический журнал*. - 2009. - N 4. - С. 35-37.
61. Губайдуллина, Е. Я. Одонтогенные свищи верхнечелюстной пазухи: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Е. Я. Губайдуллина. – М., 1959. – 20 с.
62. Губин, М. А. Итоги изучения осложнений острой одонтогенной инфекции у стоматологических больных [Текст] / М. А. Губин, Ю. М. Харитонов // *Российский стоматологический журнал*. – 2005. – № 1. – С. 10–15.

63. Груздев, Н. А. Острая одонтогенная инфекция [Текст] / Н. А. Груздев. – М., 1978. – 184 с.
64. Гуломов, З. С. Изучение функциональной активности нейтрофилов очага воспаления больных хроническим гнойным риносинуситом в динамике местной иммунотерапии «Беталейкином» [Текст] / З. С. Гуломов, А. С. Симбирцев, А. А. Ланцов и др. // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 356–357.
65. Давыдовский, И. В. Общая патология человека [Текст] / И. В. Давыдовский. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1969. – 611 с.
66. Давыдовский, И. В. Роль причинности в медицине [Текст] / И. В. Давыдовский. – М.: Медицина, 1986. – 234 с.
67. Дальская, А. И. Способность к инаktivации факторов естественной резистентности человека у возбудителей одонтогенной инфекции [Текст] / А. И. Дальская, А. В. Вальшев, Н. Н. Елагина [и др.] // Материалы 4-й международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (23–25 июня 1999 г.). – СПб., 1999. – С. 49.
68. Данилова, И. Г. Особенности регенераторных процессов различных тканей в условиях модулирования макрофагальной активности [Текст] / И. Г. Данилова, С. Ю. Медведев, М. Т. Абидов [и др.] // Институт стоматологии. – 2005. – № 2. – С. 67–69.
69. Данилова, Л. А. Анализы крови и мочи [Текст] / Л. А. Данилова. – 4-е изд., испр. – СПб.: Салит-Медкнига, 2005. – 128 с.
70. Даянов, А. Н. Местный иммунитет слизистой оболочки гортани в норме и при хроническом неспецифическом ларингите [Текст] / А. Н. Даянов, Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева // Российский оториноларингология. – 2010. – Приложение. – № 1. – С. 366–370.
71. Доброквашин, С. В. Периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии [Текст] / С. В. Доброквашин, Д. Е. Волков // Казанский медицинский журнал. – 2004. – № 5. – С. 323–327.
72. Долгих, В. Т. Основы иммунологии [Текст] / В. Т. Долгих. – Новосибирск:

- Мед. книга, 1998. – 201 с.
73. Долгушин, И. И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов [Текст] / И. И. Долгушин, Ю. С. Андреева, А. Ю. Савочкина. – М.: Изд-во РАМН, 2009. – 208 с.
74. Долгушин, И. И. Секреторные продукты нейтрофилов и иммунный ответ [Текст] / И. И. Долгушин, А. В. Зурочка, А. В. Власов // Иммунология. – 1990. – № 3. – С. 35–37.
75. Долгушин, И. И. Регуляторные пептиды нейтрофилов (нейтрофилокины) [Текст] / И. И. Долгушин, А. В. Зурочка, А. В. Чукичев // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 40–45.
76. Долгушин, И. И. Нейтрофилы и гомеостаз [Текст] / И. И. Долгушин, О. В. Бухарин. – Екатеринбург: Урал. отд-ние РАН, 2001. – 277 с.
77. Дорошенко, А. Н. Особенности диагностики и лечения одонтогенных гайморитов [Текст] / А. Н. Дорошенко // VII съезд стоматологов УССР: тез. докл. и сообщ. – Киев, 1989. – С. 145–146.
78. Дробышев, А. Ю. Иммунокоррекция гнойно-септических процессов челюстно-лицевой области [Текст] / А. Ю. Дробышев, В. С. Агапов, А. И. Воложин // Материалы II Международной конференции челюстно-лицевых хирургов-1996. – СПб., 1996. – С. 16.
79. Дурново, Е. А. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофилов крови и ротовой полости у больных с гнойно-воспалительным процессом в полости рта [Текст] / Е. А. Дурново // Стоматология. – 2005. – № 3. – С. 29–32.
80. Ельков, И. В. Новые принципы лечения воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / И. В. Ельков. – М., 1996. – 22 с.
81. Еремина, Н. В. Вопросы профилактики заболеваний носа и околоносовых пазух в практике оториноларинголога и врача первичного звена [Текст] / Н. В. Еремина // Российская ринология. – 2011. – № 2. – С. 72–73.
82. Ершов, Ф. И. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия:

- руководство для врачей [Текст] / Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко, М. Г. Романцов, С. Ю. Голубев. – М.; СПб., 1998. – 109 с.
83. Есяян, З. В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта [Текст] / З. В. Есяян // Стоматология. – 2005. – № 1. – С. 58–64.
84. Есикова, Т. С. Современные методы диагностики и лечения одонтогенных ороантральных сообщений и верхнечелюстного перфоративного синусита: дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Т. С. Есикова. – Волгоград, 1996. – 124 с.
85. Железнякова, Г. Ф. Инфекция и иммунитет: стратегия обеих сторон [Текст] / Г. Ф. Железнякова // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 597–614.
86. Забиров, Р. А. Особенности изменения слизистой оболочки околоносовых пазух у больных одонтогенным гайморитом [Текст] / Р. А. Забиров, А. К. Боклин, Е. В. Донская // Российская ринология. – 2005. – № 2. – С. 23.
87. Заболотный, Д. А. Обоснование использования препаратов «Эреспал» и «Полиоксидоний» для терапии хронического катарального ринита [Текст] / Д. А. Заболотный // ЖУНГБ. – 2004. – № 5. – 22 с.
88. Запрудина, М. В. Диагностика и лечение больных одонтогенным гайморитом с оро-антральным сообщением: дис. ... канд. мед. наук [Текст] / М. В. Запрудина. – Пермь, 1998. – 164 с.
89. Зарецкая, Ю. М. Иммунология и иммуногенетика человека [Текст] / Ю. М. Зарецкая, Е. Г. Хамаганова, М. И. Губарев. – М.: Триада-Фарм, 2002. – 138 с.
90. Зверева, Н. Н. Эффективность топического иммуномодулятора в лечении и профилактике синуситов у детей и взрослых [Текст] / Н. Н. Зверева, О. В. Шамшева // Детские инфекции. - 2011. - Т. 10, N 1. - С. 42-45.
91. Зекерьяев, Р. С. Сравнительная оценка эндоскопических методов лечения больных хроническим одонтогенным гайморитом, вызванным выведением пломбировочного материала в верхнечелюстной синус: автореф. дис. ...

- канд. мед. наук [Текст] / Р. С. Зекерьяев. – Ставрополь, 2009. – 22 с.
92. Зеленова, Е. Г. Адгезия различных микроорганизмов в экспериментальной системе «буккальный эпителиоцит – бактерии» [Текст] / Е. Г. Зеленова, Е. В. Салина, А. Н. Маянский и др. // Нижегородский медицинский журнал. – 1993. – № 3. – С. 24–28.
93. Зурочка, А. В. Иммунобиологические свойства секреторных продуктов нейтрофилов (нейтрофилокинов): дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / А. В. Зурочка. – СПб., 1991. – 231 с.
94. Иванов, Ю. В. Состояние слизистой оболочки верхнечелюстного синуса у больных с ороантральным сообщением в разные сроки после его возникновения [Текст] / Ю. В. Иванов, К. В. Федосенко, И. Н. Калакуцкий // Стоматология. – 2006. – № 6. – С. 51–55.
95. Ильяшенко, М.Г., Тарасова Г.Н., Федотова Е.Н., Чумакова Е.А. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от клинических характеристик заболевания [Текст] / М.Г. Ильяшенко, Г.Н. Тарасова, Е.Н. Федотова, Е.А. Чумакова // Практическая медицина. - 2012. - Т.62. - №7. - С.170-173.
96. Инфекционные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области [Текст] / под ред. В. С. Агапова, С. Д. Арутюнова, В. В. Шулакова. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 184 с.
97. Исаков, В. А. Герпесвирусная инфекция. Эффективность циклоферона при различных клинических формах [Текст] / В. А. Исаков, М. Г. Романцов // Циклоферон – от эксперимента в клинику. Применение лекарственных форм циклоферона: сборник. – СПб., 2002. – С. 64–74.
98. Каздаева, Ж. С. Оптимизация методов оперативного лечения одонтогенного гайморита с перфорацией дна гайморовой пазухи: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Ж. С. Каздаева. – М., 1999. – 22 с.
99. Калинина, Н. М. Травма: воспаление и иммунитет [Текст] / Н. М. Калинина, А. Е. Сосюкин, Д. А. Вологжанин и др. // Цитокины и

- воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 28–35.
100. Кетлинский, С. А. Эндогенные иммуномодуляторы [Текст] / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев, А. А. Воробьев. – СПб.: Гиппократ, 1992. – 255 с.
101. Кетлинский, С. А. Иммунология для врача [Текст] / С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 15 с.
102. Кетлинский, С. А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета [Текст] / С. А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 2. – С. 77–78.
103. Кильсенбаева, Ф. А. Местный иммунитет слизистой оболочки носа у практически здоровых лиц разных возрастных групп [Текст] / Ф. А. Кильсенбаева, Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева, П. Н. Машко // Российская ринология. – 2004. – № 1. – С. 63–64.
104. Клинико-экономический анализ [Текст] / под ред. П. А. Воробьева. – М.: НЬЮДИАМЕД, 2008. – 778 с.
105. Клименко, К. Э. Алгоритм оценки компьютерной томографии перед проведением эндоскопических операций на околоносовых пазухах [Текст] / К. Э. Клименко // Вестник оториноларингологии. - 2013. - № 2. - С. 46-51
106. Кленкина Е.И. Дифференциально диагностические аспекты латентных одонтогенных и хронических риногенных верхнечелюстных синуситовавтореферат дис. канд. мед. наук [Текст] / Е.И. Кленкина // СПб., 2011. - 20 с.
107. Кленкина, Е.И. Современные подходы к лечению больных верхнечелюстным синуситом одонтогенного генеза [Текст] / Е.И. Кленкина, В.Р. Гофман // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2011. - №1(33). - С.427-428.
108. Коленчукова, О. А. Особенности иммунного статуса у лиц с хроническим гайморитом [Текст] / О. А. Коленчукова, Н. М. Чижмотря, О. В. Парилова // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2–3. – С. 260–261.

109. Кондрашев, П. А. Микробиологический спектр возбудителей риногенного и одонтогенного хронического синусита и мукоцилиарная активность эпителия слизистой оболочки полости носа [Текст] / П. А. Кондрашев, О. Е. Лодочкина, О. Н. Опрышко // Вестник оториноларингологии. - 2010. - № 4. - С. 45-47
110. Кононов, А. В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении (биопсийное исследование) [Текст] / А. В. Кононов. – Омск, 1993.
111. Королинский, С. А. Изменения факторов местного иммунитета при одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваниях и их коррекция [Текст] / С. А. Королинский, Р. А. Беловолова, С. В. Новгородский // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 229–300.
112. Коршиков, В. Н. Клиническая эффективность препаратов цитокинов в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух [Текст] / В. Н. Коршиков, С. М. Юдина, С. З. Пискунов // Российская ринология. – 1999. – № 1. – С. 52–53.
113. Кравченко, В. В. Диагностика и лечение стоматологической инфекции: монография [Текст] / В. В. Кравченко, И. Г. Лещенко. – Самара: Перспектива, 2003. – 248 с.
114. Кручинский, Г. В. Одонтогенный верхнечелюстной синусит [Текст] / Г. В. Кручинский, В. И. Филиппенко. – Минск, 1991. – 167 с.
115. Кручинский, Г. В. Повреждение дна верхнечелюстной пазухи и врачебная тактика [Текст] / Г. В. Кручинский, В. И. Филиппенко // Стоматология. – 1994. – № 1. – С. 51–52.
116. Кулаков, А. А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия [Текст] / А. А. Кулаков, Т. Г. Робустова, А. И. Неробеева // Национальное руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 928 с.
117. Курлович, Н. А. Уровень цитокинов плазмы крови при стафилококковой инфекции [Текст] / Н. А. Курлович, В. Р. Тимочко, Э. А. Кашуба и др. // Медицинская иммунология. – 2006. – № 2–3.

118. Кучерова, Л. Р. Эффективность линимента циклоферона 5 % у больных с острыми и хроническими синуситами [Текст] / Л. Р. Кучерова, Г. В. Лавренова // Материалы по эффективности применения циклоферона в клинике ЛОР-болезней. – СПб., 2006.
119. Лазарев, А. И. Оперативное лечение перфоративных одонтогенных верхнечелюстных синуситов [Текст] / А. И. Лазарев, С. Э. Честникова, И. Г. Бочарова // Сборник трудов 72-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН: в 3 т. – Курск: КГМУ, 2007. – Т. 2. – С. 317–320.
120. Ларсон, Ч. Введение в эпидемиологию: лекционный курс [Текст] / Ч. Ларсон; под ред. А. А. Болотова, Я. И. Жакова, Ю. Ю. Шамуровой. – Челябинск: Изд-во ЧелГМА; Монреаль, 2002. – 148 с.
121. Латюшина, Л. С. Сравнительная клинико-иммунологическая оценка местного применения препаратов Глутоксим и Беталейкин в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Л. С. Латюшина. – Челябинск, 2003. – 217 с.
122. Латюшина, Л. С. Клинико-иммунологическая оценка локальной иммунокоррекции ронколейкином в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области [Текст] / Л. С. Латюшина // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – № 2. – С. 128.
123. Латюшина, Л. С. Динамика микробиологических показателей и уровня цитокинов у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом при различной давности заболевания [Текст] / Л. С. Латюшина, Л. Ю. Малышева, И. И. Долгушин // Российский иммунологический журнал. – 2015. – № 3 (1). – С. 123–125.
124. Лебедев, В. В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств [Текст] / В. В. Лебедев // Вестник РАМН. – 2004. – № 2. – С. 34–40.
125. Лебедев, К. А. Иммунограмма в клинической практике [Текст] /

- К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
126. Леонова, Е. Е. Сравнительная оценка показателей местного иммунитета и НВЛ при одонтогенных флегмонах в разные фазы воспалительного процесса [Текст] / Е. Е. Леонова, И. И. Долгушин, Л. Ю. Малышева, Е. В. Плеханова, В. А. Маркова, И. А. Колбин // Материалы I международной (VIII итоговой) научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск, 2010. – С. 115–117.
127. Линимент Циклоферона в практической медицине: метод. рекомендации [Текст] / под ред. В. А. Исакова. – СПб.: Полисан, 2003. – 40 с.
128. Ловпаче, З. Н. Этиология острых и хронических верхнечелюстных синуситов. Факторы вирулентности возбудителей верхнечелюстных синуситов: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / З. Н. Ловпаче. – Новгород, 1999. – 23 с.
129. Локтионов, В. В. Диагностика, лечение и профилактика верхнечелюстных синуситов, возникающих после эндодонтических вмешательств: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / В. В. Локтионов. – Воронеж, 2008. – 22 с.
130. Лопатин, А. С. Хирургическое лечение одонтогенного верхнечелюстного синусита [Текст] / А. С. Лопатин, С. П. Сысолятин, П. Г. Сысолятин // Российский стоматологический журнал. – 2001. – № 1. – С. 25–29.
131. Лопатин, А. С. Медикаментозное и хирургическое лечение полипозного риносинусита. Лечение синусита, ассоциированного с бронхиальной астмой [Текст] / А. С. Лопатин // Российская ринология. – 1999. – № 1. – С. 65–68.
132. Лопатин, А. С. Возможности эндоназальной эндоскопической хирургии в лечении кист верхнечелюстной пазухи [Текст] / А. С. Лопатин, В. С. Нефедов // Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 4. – С. 11–16.
133. Лузина, В. В. Лечение больных одонтогенным гайморитом в условиях

- поликлиники: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / В. В. Лузина. – М., 1987. – 20 с.
134. Лузина, В. В. Анализ отдаленных результатов лечения больных одонтогенным перфоративным гайморитом [Текст] / В. В. Лузина, О. Е. Мануйлов // Стоматология. – 1995. – № 1. – С. 41–42.
135. Малахова, М. А. Комплексное лечение больных хроническим одонтогенным перфоративным верхнечелюстным синуситом [Текст] / М. А. Малахова // Стоматология. – 2005. – № 4. – С. 24–26.
136. Марченко, Г. Н. Клиника и лечение одонтогенных гайморитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Г. Н. Марченко. – Одесса, 1966. – 21 с.
137. Марченко, Г. Н. Отдаленные результаты хирургического лечения хронических одонтогенных гайморитов [Текст] / Г. Н. Марченко // Межведомственный сборник. – Киев, 1969. – Вып. 6. – С. 85–88.
138. Маянский, А. Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рекомендации [Текст] / А. Н. Маянский, М. К. Виксман. – Казань, 1979. – 11 с.
139. Маянский, А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге [Текст] / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, 1989. – 344 с.
140. Маянский, А. Н. Микробиология для врачей [Текст] / А. Н. Маянский. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1999. – 393 с.
141. Маянский, А. Н. Реактивность и медиаторные функции интестинальных эпителиоцитов в системе мукозального гомеостаза [Текст] / А. Н. Маянский, И. В. Маянская // Иммунология. – 2004. – № 3. – С. 185–191.
142. Маянский, Д. Н. Хроническое воспаление [Текст] / Д. Н. Маянский. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
143. Маянский, Н. А. Митохондрии нейтрофилов: особенности физиологии и значение в апоптозе [Текст] / Н. А. Маянский // Иммунология. – 2004. –

№ 5. – С. 307–312.

144. Миразизов, К. Д. Этиологически обоснованное лечение больных с одонтогенным гнойным гайморитом [Текст] / К. Д. Миразизов // Материалы 1 съезда оториноларингологов республики Узбекистан. – 2000. – С. 111–114.
145. Митронин, А. В. Клинико-иммунологическая характеристика деструктивных форм хронического периодонтита [Текст] / А. В. Митронин, Т. Г. Робустова, Ю. М. Максимовский и др. // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 29–34.
146. Москалёв, А. В. Инфекционная иммунология [Текст] / А. В. Москалёв, В. Б. Сбойчаков. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2006. – 176 с.
147. Мубаракова, Л. Н. Новый метод диагностики и лечения одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний [Текст] / Л. Н. Мубаракова, Р. Г. Яхин, К. М. Салихов // Стоматология на пороге третьего тысячелетия: материалы Российского научного форума с международным участием (6–9 февр. 2001 г.). – М., 2001. – С. 404.
148. Мубаракова, Л. Н. Значение биологического исследования ротовой жидкости в диагностике воспалительных заболеваний [Текст] / Л. Н. Мубаракова // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 45–46.
149. Мубаракова, Л. Н. Сравнительный анализ функционального состояния костной ткани и ротовой жидкости при лечении одонтогенного периостита и остеомиелита [Текст] / Л. Н. Мубаракова // Клиническая стоматология. – 2008. – № 2. – С. 44–47.
150. Мусил, Я. Основы биохимии патологических процессов [Текст] / Я. Мусил. – М.: Медицина, 1985. – 429 с.
151. Мустафина, Ж. Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией [Текст] / Ж. Г. Мустафина, Ю. С. Краморенко, В. Ю. Кобцева // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 5. –

- С. 47–49.
152. Мухаметзянова, Т. С. Комплексное лечение одонтогенных перфоративных гайморитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Т. С. Мухаметзянова. – Киев, 1989. – 22 с.
153. Неделько, Н. А. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: основные причины развития [Текст] / Н. А. Неделько, А. Х. Каде, Н. Э. Петросян и др. // Стоматология на пороге третьего тысячелетия: материалы Российского научного форума с международным участием (6–9 февр. 2001 г.). – М., 2001. – С. 409.
154. Нестерова, И. В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов [Текст] / И. В. Нестерова, Н. В. Колесникова // Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т. 4, № 2. – С. 43–47.
155. Неупокоев, Н. И. Одонтогенные гаймориты: клиника, диагностика и лечение [Текст] / Н. И. Неупокоев, Н. В. Неупокоева, И. А. Тваури // Актуальные вопросы клинической хирургии: сборник трудов. – Иваново, 1997. – С. 174–176.
156. Никитенко, В.В. Одонтогенные верхнечелюстные синуситы в пожилом и старческом возрасте [Текст] / В.В. Никитенко, А.К. Иорданишвили // Успехи геронтологии. - 2013. - Т. 26, № 3. - С.549-552.
157. Нургалиев, Р. А. Оптимизация комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Р. А. Нургалиев. – Уфа, 2000. – 26 с.
158. Овчинников, А.Ю. 15-летний опыт применения моксифлоксацина при лечении больных бактериальным риносинуситом/А. Ю. Овчинников [Текст] // Вестник оториноларингологии, 2015. т.Т. 80,N № 3.-С.75-79
159. Олейник, И. И. Специфические и неспецифические показатели гуморального иммунитета у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области [Текст] / И. И. Олейник, Е. М. Москвина, С. И. Тихонова и др. // Стоматология. – 1976. – Т. 55, № 5. – С. 49–51.

160. Олиферук, Н. С. Оценка фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, макрофагов и незрелых дендритных клеток [Текст] / Н. С. Олиферук, А. Н. Ильинская, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 10–15.
161. Павлиенко, Ю. В. Влияние Бестима на клинические и иммунологические показатели больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи: дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Ю. В. Павлиенко. – Челябинск, 2008. – 193 с.
162. Пак, В. Г. Особенности функциональной активности нейтрофилов у больных с хронической гранулематозной болезнью [Текст] / В. Г. Пак, А. С. Будихина, М. В. Пащенко и др. // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 202–205.
163. Пальцын, А. А. Полиморфноядерные лейкоциты [Текст] / А. А. Пальцын // Воспаление: руководство для врачей / под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М., 1995. – С. 100–115.
164. Пальчун, В. Т. Параназальные синуситы [Текст] / В. Т. Пальчун, Ю. А. Устьянов, Н. С. Дмитриев. – М.: Медицина, 1982. – 152 с.
165. Панякина, М.А. Местная антибактериальная терапия больных острым бактериальным риносинуситом. От клинической рекомендации к реальной практике / М. А. Панякина [Текст] // Российская оториноларингология, 2015, N № 5.-С.114-118.
166. Петров, Р. В. Иммунодиагностика иммунодефицитов [Текст] / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 1997. – № 4. – С. 4–7.
167. Петросян, Н. Э. Применение многомерного статистического анализа для интегральной оценки качества лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области [Текст] / Н. Э. Петросян, Н. А. Неделько, Л. В. Гробов и др. // Стоматология. – 2004. – № 6. – С. 26–30.
168. Пискунов, Г. З. Клиническая ринология [Текст] / Г. З. Пискунов,

- С. З. Пискунов. – М.: Миклош, 2002. – 390 с.
169. Пискунов, С. З. Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [Текст] / С. З. Пискунов, Г. З. Пискунов. – Воронеж, 1991. – 184 с.
170. Пискунов, Г. З. Проблемы общего и местного консервативного лечения острого и хронического гайморита [Текст] / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов, И. В. Ельков и др. // Российская ринология. – 1994. – № 1. – С. 5–15.
171. Пискунов, С. З. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Принципы щадящей эндоназальной хирургии [Текст] / С. З. Пискунов, Г. З. Пискунов. – М., 1991. – 48 с.
172. Пискунов, С. З. Обоснование применения антисептика Октенисепт в ринологической практике [Текст] / С. З. Пискунов, Г. З. Пискунов. – М., 2000. – С. 257–262.
173. Пискунов, С. З. Консервативное и хирургическое лечение одонтогенного верхнечелюстного синусита [Текст] / С. З. Пискунов, А. И. Лазарев, Т. Г. Быканова. – Курск, 2004. – 124 с.
174. Плужников, М. С. Диагностика послеоперационных изменений в лобных и верхнечелюстных пазухах [Текст] / М. С. Плужников, А. А. Коссовой, В. Г. Меркулов // Вестник оториноларингологии. – 1992. – № 3. – С. 22–25.
175. Плужников, М. С. Консервативные и хирургические методы в ринологии [Текст] / М. С. Плужников. – СПб., 2005.
176. Плужников, М. С. Воспалительные и аллергические заболевания носа и околоносовых пазух [Текст] / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова. – Киев: Здоровье, 1990.
177. Плужников, М. С. Местная терапия ронколейкином гнойных синуситов: пособие для врачей [Текст] / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова, Е. Б. Катинас и др. – СПб.: Ясный Свет, 2003. – 42 с.

178. Плужников, М. С. Слизистая оболочка носа, механизмы гомеостаза и гомеокинеза [Текст] / М. С. Плужников, А. Г. Шантуров, Г. В. Лавренова, Е. В. Носуля. – СПб., 1995. – 104 с.
179. Полонская, Н. Ю. Основы цитологической диагностики и микроскопическая техника [Текст] / Н. Ю. Полонская, О. В. Егорова. – М.: Академия, 2005. – 160 с.
180. Полякова, Е. Е. Оценка иммунного статуса больных с хроническим верхушечным периодонтитом [Текст] / Е. Е. Полякова, С. В. Казанцева, Т. В. Бушуева и др. // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 327.
181. Попкова, Н. А. Клинико-лабораторная характеристика, диагностика и лечение осложненной формы хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита: автореф. дис. ... кан. мед. наук [Текст] / Н. А. Попкова. – Воронеж, 2002. – 26 с.
182. Порфириадис, М. П. Роль вторичной иммунной недостаточности в возникновении гипергического воспаления в челюстно-лицевой области [Текст] / М. П. Порфириадис, Т. И. Сашкина, В. В. Шулаков и др. // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 35–37.
183. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – 381 с.
184. Псахис, Б. И. О профилактике послеоперационных рецидивов хронического гайморита с помощью аутоотрансплантации мышечной ткани в верхнечелюстные пазухи [Текст] / Б. И. Псахис, А. П. Нудьга // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1974. – № 2. – С. 16–19.
185. Рабухина, Н. А. Рентгенодиагностика верхнечелюстных синуситов одонтогенного происхождения [Текст] / Н. А. Рабухина, А. П. Аржанцев // Возможности современной лучевой диагностики в медицине: сборник трудов конференции. – М., 1995. – С. 176.
186. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных.

- Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
187. Робустова, Т. Г. Инфекционные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области [Текст] / Т. Г. Робустова // Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / под ред. В. М. Безрукова, Т. Г. Робустовой. – М.: Медицина, 2000. – Т. 1, гл. 7. – С. 161–185.
188. Робустова, Т. Г. Современная клиника, диагностика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний [Текст] / Т. Г. Робустова // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 11–16.
189. Рождественская, Е. Д. Профилактика и лечение одонтогенных верхнечелюстных синуситов: автореф. дис. ... кан. мед. наук [Текст] / Е. Д. Рождественская. – СПб., 1998. – 21 с.
190. Роит, А. Иммунология: пер. с англ. [Текст] / А. Роит, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
191. Роюк, В. А. Оптимизация диагностики и лечения больных с травмами и воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / В. А. Роюк. – М., 2000. – 24 с.
192. Рудаков, В. О. Новый принцип оперативного подхода к гайморовой полости [Текст] / В. О. Рудаков // Вестник оториноларингологии. – 1993. – № 3. – С. 186–189.
193. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: в 2 т. [Текст] / под ред. В. М. Безрукова, Т. Г. Робустовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – Т. 1. – 776 с.
194. Рыжкова, А. И. Влияние микробных и немикробных факторов на формирование нейтрофилами внеклеточных ловушек: дис.... канд. мед. наук [Текст] / А. И. Рыжкова. – Челябинск, 2010. – 143 с.
195. Рябцева, О. А. Показатели иммунного статуса у больных полипозным риносинуситом в регионе Северного Кавказа [Текст] / О. А. Рябцева // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2002. – № 1 (29). –

- С. 86–88.
196. Савочкина, А. Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, методы обнаружения, биологическая роль: дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / А. Ю. Савочкина. – Челябинск, 2012. – 191 с.
197. Самолазова, С. Г. Ринологические аспекты одонтогенных гайморитов [Текст] / С. Г. Самолазова // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1999. – № 2. – С. 102–103.
198. Симбирцев, А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма [Текст] / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–16.
199. Симбирцев, А. С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета [Текст] / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 368–377.
200. Симбирцев, А. С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника [Текст] / А. С. Симбирцев. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2011. – 480 с.
201. Сипкин, А. М. Диагностика, лечение и реабилитация больных одонтогенными верхнечелюстными синуситами с применением эндоскопической техники: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / А. М. Сипкин. – М., 2005. – 23 с.
202. Соловьев, М. М. Этиология и патогенез одонтогенных воспалительных заболеваний [Текст] / М. М. Соловьев // Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи / под ред. А. Г. Шаргородского. – М., 1985. – Гл. 1. – С. 5–25.
203. Стандартизация технологий в клинической цитологии: метод. материалы [Текст] / под ред. В. Н. Богатырёва, В. В. Меньшикова. – М.: Лабора, 2005. – 100 с.
204. Стручков, В. И. Иммунология в профилактике и лечении гнойных хирургических заболеваний [Текст] / В. И. Стручков, К. Н. Прозоровская, Л. М. Недвецкая. – М.: Медицина, 1978. – 271 с.
205. Сукачев, В. А. Лечение перфораций и свищей верхнечелюстной пазухи:

- метод. рекомендации [Текст] / В. А. Сукачев, Ю. И. Козлов, А. А. Кулаков. – М., 1996. – 64 с.
206. Супиев, Т. К. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области [Текст] / Т. К. Супиев. – М.: МЕДПресс, 2001. – 160 с.
207. Сысолятин, С. П. Сравнительная оценка методов хирургического лечения одонтогенных гайморитов [Текст] / С. П. Сысолятин, П. Г. Сысолятин, М. Н. Мельников // Российская ринология. – 2000. – № 1. – С. 12–16.
208. Тарасов, Д. И. Консервативные методы лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей [Текст] / Д. И. Тарасов // Тезисы докладов V Всероссийского съезда оториноларингологов. – Ижевск, 1984. – С. 51–57.
209. Теплова, С. Н. Секреторный иммунитет [Текст] / С. Н. Теплова, А. Д. Алексеев. – Челябинск: УрО РАН, 2002. – 200 с.
210. Тотолян, А. А. Клетки иммунной системы [Текст] / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
211. Третьякова, И. Е. Роль секреторных продуктов нейтрофилов в регуляции локальных реакций воспаления и иммунитета (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / И. Е. Третьякова. – Челябинск, 2003. – 407 с.
212. Третьякова, И. Е. Состояние секреторной функции нейтрофилов в норме и в условиях гнойного раневого процесса [Текст] / И. Е. Третьякова, И. И. Долгушин // Иммунология. – 2004. – № 5. – С. 260–263.
213. Трошкова, Г. Б. Клинико-экспериментальное обоснование методов оперативного лечения больных одонтогенным верхнечелюстным синуситом, осложненным oro-антральным сообщением: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Г. Б. Трошкова. – Л., 1987. – 20 с.
214. Уразаев, А. Х. Физиологическая роль оксида азота [Текст] / А. Х. Уразаев, А. Л. Зефирова // Успехи физиологических наук. – 1999. – Т. 30, № 1. – С. 54–72.

215. Утешев, Б. С. Интерлейкины как препараты и объекты фармакологического воздействия [Текст] / Б. С. Утешев // Антибиотики и химиотерапия. – 1989. – Т. 34, № 11. – С. 869–874.
216. Ушаков, Р. В. Комплексный подход к антимикробной терапии в лечении одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [Текст] / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 6. – С. 40–44.
217. Фаизов, Т. Т. Лечение острых одонтогенных процессов с применением озона [Текст] / Т. Т. Фаизов, В. П. Белопухов, М. Э. Нокам [и др.] // Стоматология на пороге третьего тысячелетия: материалы Российского научного форума с международным участием (6–9 февр. 2001 г.). – М., 2001. – С. 486–488.
218. Фастовский, Я. А. Рентген-диагностические критерии гайморита [Текст] / Я. А. Фастовский, М. Г. Румянцева // Современные методы диагностики и лечения хронических оториноларингологических заболеваний. – М., 1986. – С. 59–62.
219. Фомина, М. В. Новый подход к антибактериальной терапии синуситов [Текст] / М. В. Фомина, О. В. Кван, А. В. Быков // Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - №4. – С. 40-43.
220. Фомичёв, Е. В. Атипично текущие и хронические гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. Диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / Е. В. Фомичёв. – М., 1999. – 41 с.
221. Фрейдлин, И. С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: учеб. пособие [Текст] / И. С. Фрейдлин. – Л. 1986. – 37 с.
222. Фрейдлин, И. С. Кинетика воспаления и иммунного ответа [Текст] / И. С. Фрейдлин // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, № 3–4. – С. 25–26.
223. Фрейдлин, И. С. Клетки иммунной системы [Текст] / И. С. Фрейдлин,

- А. А. Тотолян. – СПб.: Наука, 2001. – Т. 3. – 390 с.
224. Фрейдлин, И. С. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов [Текст] / И. С. Фрейдлин, Ю. А. Шейкин // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 499–514.
225. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник [Текст] / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
226. Хаитов, Р. М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4–6.
227. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196–203.
228. Хараева, З. Ф. Цитокиновый профиль крови и раны больных с одонтогенными флегмонами [Текст] / З. Ф. Хараева, М. Ш. Мустафаев, Б. А. Рехвишвили [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 38–41.
229. Хмельницкая, Н. М. Иммунология слизистых оболочек верхних дыхательных путей и уха в норме и патологии: учеб. пособие [Текст] / Н. М. Хмельницкая. – СПб.: СПбНИИ уха, горла, носа и речи, 1999. – 28 с.
230. Хмельницкая, Н. М. Оценка иммунного статуса слизистых оболочек при хроническом риносинусите [Текст] / Н. М. Хмельницкая, С. В. Рязанцев, В. Н. Кокряков // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 4. – С. 47–50.
231. Худайбергенов, Г.Г. Опыт диагностики и лечения больных с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом [Текст] / Г.Г. Худайбергенов, В.И. Гунько // Стоматология. - 2011. - №3- С. 59
232. Хусаинова, И. С. Оценка цитологических показателей буккального эпителия для диагностики функционального состояния человека [Текст] / И. С. Хусаинова, И. Ю. Варулева, Н. А. Кожина // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 3. – С. 10–12.

233. Царёв, В. Н. Антимикробная терапия в стоматологии: руководство [Текст] / В. Н. Царёв, Р. В. Ушаков. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 144 с.
234. Цвигайло, Д. А. Стоматологические и ринологические аспекты результатов хирургического лечения хронических одонтогенных верхнечелюстных синуситов при наличии oro-антрального сообщения: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Д. А. Цвигайло. – СПб., 2001. – 21 с.
235. Циклоферон в клинической практике: метод. рекомендации для врачей [Текст] / под ред. В. А. Исакова. – СПб.: Полисан, 2004. – 56 с.
236. Честникова, С. Э. Консервативное и хирургическое лечение хронических одонтогенных перфоративных верхнечелюстных синуситов: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / С. Э. Честникова. – М., 2008. – 21 с.
237. Чибисова, М. А. Дифференциальная диагностика заболеваний зубочелюстной системы и верхнечелюстных пазух [Текст] / М. А. Чибисова // Дентал Юг. – 2009. – № 7 (67). – С. 40–43.
238. Шаимова, В. А. Бактериальный кератит. Клинико-иммунологические особенности течения, прогноза, лечения разных форм заболевания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / В. А. Шаимова. – Челябинск, 2007. – 42 с.
239. Шаргородский, А. Г. Одонтогенные гаймориты [Текст] / А. Г. Шаргородский // Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи. – М., 1985. – 384 с.
240. Шаргородский, А. Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи [Текст] / А. Г. Шаргородский. – М., 2001. – 271 с.
241. Шаргородский, А. Г. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи [Текст] / А. Г. Шаргородский. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. – 527 с.
242. Шварцман, Я. С. Местный иммунитет [Текст] / Я. С. Шварцман,

- Л. Б. Хазенсон. – Л., 1978. – 222 с.
243. Швыдченко, И. Н. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов [Текст] / И. Н. Швыдченко, И. В. Нестерова, Е. Ю. Синельникова // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 31–34.
244. Шулаков, В.В. Роль патологических изменений полости носа и ее придаточных пазух при хронических одонтогенных верхнечелюстных синуситах [Текст] / В.В. Шулаков // Медицинская визуализация, 2014.-№ 3.-С.93-103.
245. Шульман, Ф. И. Клинико морфологическое обоснование методов лечения верхнечелюстного синусита, возникшего после эндодонтического лечения зубов: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Ф. И. Шульман. – СПб., 2003. – 22 с.
246. Шустова, И. В. Комплексный подход к проблеме одонтогенных синуситов [Текст] / И. В. Шустова // Российская оториноларингология. - 2013. - № 1. - С. 230-234
247. Юдина, Н. А. Основные и дополнительные методы обследования пациента на приеме врача-стоматолога: учеб.-метод. пособие [Текст] / Н. А. Юдина, В. И. Азаренко. – Минск: БелМАПО, 2006. – 145 с.
248. Ярилин, А. А. Основы иммунологии [Текст] / А. А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 602 с.
249. Ярилин, А. А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов [Текст] / А. А. Ярилин // Иммунология. – 2004. – № 5. – С. 312–320.
250. Яшан, И. А. К вопросу о хирургическом лечении хронических гайморитов [Текст] / И. А. Яшан // Актуальные вопросы оториноларингологии. – 1967. – № 2. – С. 146–147.
251. Assuma, R. ИЛ-1 and TNF Antagonists Inhibit the Inflammatory Response and Bone Loss in Experimental Periodontitis [Text] / R. Assuma, T. Oates, D. Cochran et al. // Immunology. – 1998. – No. 160. – Pp. 403–409.
252. Bainton, D. F. Morphology of neutrophils, eosinophils and basophils [Text] /

- D. F. Bainton // Williams Hematology. – 5th ed. – L., 1995. – P. 753–765.
253. Baker, V. S. Cytokine-associated neutrophil extracellular traps and antinuclear antibodies in Plasmodium falciparum infected children under six years of age [Text] / V. S. Baker, G. E. Imade, N. B. Molta, P. Tawde, S. D. Pam et al. // Malar. – 2008. – Vol. 7. – P. 41.
254. Benninger, M. S. Acute bacterial sinusitis [Text] / M. S. Benninger, B. A. Cebek, H. L. Levine // Otolaryngol. – Head Neck Surg., 2000. – Vol. 101. – Pp. 33–37.
255. Brand, I. [Text] / I. Brand, Bottoper et al. // Immunology. – 2003. – Vol. 108, no. 2. – Pp. 167–176.
256. Brandtzaeg, P. Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa [Text] / P. Brandtzaeg // Eur. Arch. Otorhinolaryng. – 1995. – Vol. 252, suppl. 1. – Pp. 8–21.
257. Borregaard, N. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte [Text] / N. Borregaard, J. Cowland // Blood. – 1997. – Vol. 89, no. 10. – P. 3503.
258. Brinkmann, V. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [Text] / V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann et al. // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 1532–1535.
259. Carenfelt, S. Immunoglobulins in maxillary sinus secretion [Text] / S. Carenfelt, S. Lundenberg, K. Karlen // Acta Otolaryngol. – 1976. – Vol. 82. – P. 123–130.
260. Cauwenberge, P. The microbiology of acute and chronic sinusitis and otitis media: a review [Text] / P. Cauwenberge, M. Vander, K. Ingels // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 1993. – Vol. 250, suppl. 1. – Pp. 93–96.
261. Coleman, G. C. Treatment of an oro-antral fistula with chronic sinusitis: a case report [Text] / G. C. Coleman, T. J. Svane, W. W. Triplett // Tex. Dent. J. – 1990. – Vol. 107, no. 7. – Pp. 7–11.
262. Landau, H. Results of study on a change in the treatment of odontogenic maxillary sinusitis in the presence of an oro-antral opening [Text] / H. Landau,

- U. Gonser // *Dtsch. Zahnärztl. Z.* – 1988. – Vol. 43, no. 12. – Pp. 1313–1315.
263. Lundberg, C. Bacterial invasion of the sinus mucosa [Text] / C. Lundberg // *Acta Otolaryngol Belg.* – 1983. – Vol. 37, no. 4. – P. 589–594.
264. Etiology of odontogenic maxillary sinusitis [Text] / G. Maresch, C. Ulm, P. Solar, G. Watzek // *HNO.* – 1999. – Vol. 47, no. 8. – Pp. 748–755.
265. Russel, L. T. Maxillary anatomy and plastic closure of oroantral fistulas [Text] / L. T. Russel // *J. Oral Surg.* – 1949. – Vol. 2, no. 3. – P. 310–315.
266. Fuchs, T. A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps [Text] / T. A. Fuchs, U. Abed, C. Goosmann // *The Journal of Cell Biology.* – 2007. – Vol. 176, no. 2. – Pp. 231–241.
267. Harumi, I. Cytokine Production by Sinus Lavage, Bronchial Lavage, and blood mononuclear cells in chronic rhinosinusitis with and without atopy [Text] / I. Harumi, S. Sining, F. Kimell // *Arch. Otol. Head and Neck surgery.* – 2000. – Vol. 126, no. 4. – P. 522–528.
268. Igarashi, Y. Analysis of nasal secretions during experimental rhinovirus upper respiratory infections [Text] / Y. Igarashi, D. P. Skoner, W. J. Doyle [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1993. – Vol. 92, no. 5. – P. 722–731.
269. Ishitoya, J. Clinical characteristics of chronic sinusitis with different lower respiratory tract diseases [Text] / J. Ishitoya, N. Oguchi, N. Y. Wang, M. Toriyama, K. Kudo // *Nippon-Jibiinkoka-Gakkai-Kaiho.* – 1996. – Vol. 99. – P. 675–680.
270. Mygind, N. Immunological barriers in the nose and paranasal sinuses [Text] / N. Mygind, B. Winter // *Acta Otolaryngol.* – 1987. – Vol. 103. – P. 363–368.
271. Pang, Y. T. Do antral washouts have a place in the current management of chronic sinusitis [Text] / Y. T. Pang, D. G. Willatt // *J. of Laryngology and Otology.* 1996, - Vol. 110; N 10. - P. 926-928.
272. Proctor, D. F. Nasal mucos transport and our ambient air [Text] / D. F. Proctor // *Laryngoscopy.* 1983. - Vol. 93, N 1. -P.58-62.
273. Rüssel, L.T. Maxillary anatomy and plastic closure of oroantral fistulas [Text] / L.T. Russel // *J. Oral Surg.* 1949. - Vol. 2, N 3. - P. 310-315.

274. Saunders, K.B. FGF and TGF: actions and interactions in biological systems [Text] / K.B. Saunders, P.A. D'Amore /Crit. Rev. Eukar., Gene Experes. -1991. Vol.3. -P. 165-172.
275. Schule, H. Klinische experimentelle Untersuchung zur Therapieplanung bei pyogenen infecten der Kieferhohle [Text] / H. Schule, G. Daake //Fortschr. Kiefer. Gesichts. Chir. 1984. - Vol. 29. - P. 97-100.
276. Scoglund, L.A. Surgical management of 85 perforations to the maxillary sinus [Text] / L.A. Scoglund, S.S. Pedersen // Int. J. Oral Surg. 1983. - Vol. 12, N 1. - P. 1-5.
277. Stammberger, H. Functional endoscopic sinus surgery [Text] / H. Stammberger// The essrklinger technique. Philadelphia: B. C. Decker, 1991. - 529 p.
278. Oroantral communication and its treatment [Text] / R. Vanclooster, H. Schaytteeet, F. Bourgois, P. Thielens // Rev. Beige. Med. Dent. 1991. - Vol. 46, N 3. - P. 20-26.
279. Von-Wowern, N. Closure of oroantral fistula with buccal flap: Rehrmann versus Moczar [Text] / N. Von-Wowern // Int. J. Oral. Surg. 1982. - Vol. 11, N 3. -P. 156-165.
280. Wassmund, M: Lehrbuch der praktischen Chirurgie des Mundes und der Kiefer [Text] / M. Wassmund. Leipzig, 1939. - Bd. 2. - S. 1-206.
281. Westernhagen, B. Die operative kieferhohlensanierung ein Routineeingriff [Text] / B. Westernhagen//H. N. O. - 1983. - Vol. 31, N 5.-P. 158-160.
282. Yarrington, C. T. The Caldwell-Luc operation revisted [Text] / C. T. Yarrington// Ann. Otol. 1984. - Vol. 93, N 4. - P. 380-384.
283. Yih, W.Y. Secondary closure of oroantral and oronasal fistulas: a modification of existing techniques[Text] / W.Y. Yih, R.G. Merrill, D.W. Howerton // J. Oral Maxillofac. Surg. 1988. - Vol. 65, N.5. - P. 357-364.
284. Weber R., Drafi W. Komplikationen-der-endonasalen-mikro- endoskopischen-Siebein-operation // HNO 1992 -Bd. 40 -S 170-175.
285. Yoshiura K., Ban S., Hijiya T., Yuasa K., Miwa K., Ariji E., Tabata O.,

- Araki K., Tanaka T., Yonetsu K. Analysis of maxillary sinusitis using computed tomography // *Dentomaxillofac. Radiol.* 1993. - Vol. 22, № 2. - P. 8692.
286. Zambrano D. The role of anaerobic bacteria in human infections // *Clin. Ther.* 1993. - Vol. 15, № 2. - P. 244-260.
287. Zuizlo S., Stepniewicz W. Flora bakteryjna w przewlekłym zapaleniu zatok szczekowych // *Otolaryng. pol.* 1980. Vol. 34, № 4. - P. 351-355.