

На правах рукописи

Малышева Людмила Юрьевна

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

14.01.14 – Стоматология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена 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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

ЛАТЮШИНА Лариса Сергеевна

Научный консультант:

член-корреспондент РАН

ДОЛГУШИН Илья Ильич

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

СЕМЕННИКОВ Владимир Иванович

доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии;

АЗНАБАЕВА Лилия Фаритовна

доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры оториноларингологии с курсом ИДПО.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » _____ 2016 года в _____ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.03, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке имени В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru и на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak2.ed.gov.ru

Автореферат разослан « » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

БАЗАРНЫЙ Владимир Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Проблема хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита (ХОВЧС) сохраняет свою актуальность в связи с высокой распространенностью и ростом числа осложнений данной патологии. По данным ряда авторов, заболеваемость хроническим синуситом на 1000 населения Российской Федерации за последние 15 лет увеличилась почти в три раза и не снижается до настоящего времени (Пискунов Г.З., Пискунов С.З., 2002; Коваленко И.П., 2013). На долю одонтогенной формы приходится от 13 до 40 % случаев синусита. Вызывает интерес поиск новых методов комплексного лечения одонтогенного гайморита, в том числе медикаментозное сопровождение хирургического вмешательства (Кленкина Е. И., 2011; Шустова И. В., 2013).

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 (Коленчукова О.А., 2005; Кучерова Л.Р., 2006; Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., 2011).

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 (Митронин А. В., 2004; Дурново Е. А., 2005).

Известно, что одонтогенное воспаление верхнечелюстного синуса имеет значительное отличие от риногенного – наличие oro-антрального соустья между полостью рта и верхнечелюстным синусом, возникшее после удаления зуба, 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 (Королинский С. А., 2003).

Неоспоримым является тот факт, что ведущим методом лечения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита с oro-антральным сообщением является хирургический, ведь соустье всегда требует пластического закрытия (Варванович М.С., 2009; Бирюлев А. А., 2010). Этому посвящено множество работ, в которых предлагаются различные методики закрытия oro-антральных сообщений, однако

процент осложнений не снижается (Сысолятин С. П., Сысолятин П. Г., 2000; Лопатин А. С., 2001; Малахова М. А., 2005; Честникова С. Э., 2008; Худайбергенов Г. Г., 2011) [7].

В клинической практике при лечении синуситов активно внедряют различные схемы иммуотропной терапии, в том числе и локальную иммунокоррекцию (Азнабаева Л. Ф., 2000; Плужников М.С., 2005, Латюшина Л.С., 2009). Перспективность метода местной иммунотерапии не вызывает сомнений, и он активно внедряется в практику оториноларингологов (Арефьева Н.А., Азнабаева Л. Ф., 2000; Пискунов С. З., 2004), 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 иммуотропного лечения циклофероном на иммунологические показатели верхнечелюстного синуса и периферической крови у пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом.

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 (Давыдовский И. В., 1961; Рюк В.А., 2000; Робустова Т.Г, 2003; Арефьева Н.А., 2008).

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.).

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 (Плужников М.С., 1995; Царев В.Н., 2013; Шулаков В.В., 2013, Дробышев А.Ю., 2015). 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); 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 д.м.н., доцентом Латышиной Л.С. 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. 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-anamnestических, 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» Минздрава России).

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.

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 иммунотерапии 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 различных форм 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.

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 публикаций, из них по теме диссертации опубликовано 15 научных работ общим объемом 4,1 печатных листа. В том числе 7 публикаций в российских рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 5 статей, 1 тезис и 1 патент РФ на изобретение. Соискателем опубликовано 7 работ в материалах всероссийских и международных конференций, издано 1 учебное пособие «Одонтогенный синусит верхнечелюстной пазухи», авторский вклад 73,9 %.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В диссертации рассмотрены сведения о находившихся на лечении 94 пациентах 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 годы. 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).

Пациенты челюстно-лицевого стационара были разделены на две группы в зависимости от длительности хронического перфоративного верхнечелюстного синусита: у 50 (53 %) пациентов продолжительность заболевания была менее 2-х месяцев (затяжное течение); у 44 (47 %) – от 2-х месяцев и более (континуальное течение), что согласуется с классификациями, представленными в исследованиях, посвященных особенностям риногенного воспаления пазух (Бускина А.В., 2001; Арефьева Н. А., Азнабаева Л.Ф., 2008).

Критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие клинически и лабораторно подтвержденного диагноза «хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит, оро-антральное сообщение», отсутствие указаний в анамнезе тяжелой хронической соматической патологии, возраст от 18 лет, согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: злокачественные новообразования любой локализации, тяжелая соматическая патология, инфекционные гепатиты и ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания, беременность и лактация, тяжелые гормональные нарушения, психические заболевания, одновременное поражение других околоносовых пазух, отказ пациента от участия в исследовании.

Больным проводился одинаковый по объему и характеру комплекс базисных лечебных мероприятий: плановое оперативное вмешательство – гайморотомия, с пластическим закрытием оро-антрального сообщения и медикаментозное лечение, которое включало в себя предоперационную антибактериальную профилактику (Доброквашин С. В., Волков Д. Е., 2004), терапию нестероидными противовоспалительными средствами. В предоперационном периоде проводили промывание пазухи 1:5000 раствором фурациллина (№ ЛСР-009026/10). Во время операции после удаления измененной слизистой оболочки проводилось орошение

верхнечелюстной пазухи октенисептом (Октенидина дигидрохлорид регистрационный № 013953/01 – 2002, «Шюльке и Майр» ГмбХ, Германия). После операции назначался сосудосуживающий препарат 0,1 % раствор Нафтизина (№ ЛС-001463) в полость носа по 2 капли – 3 раза в день, 5–7 дней.

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.

Проспективное исследование характеризовалось двухкомпонентным дизайном. *Первый* этап связан с выявлением особенностей течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в зависимости от длительности заболевания. Проведено проспективное клинико-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 %). Все пациенты, включенные в обследование, при поступлении в стационар получали базовый комплекс лечебных мероприятий (Робустова Т. Г., Кулаков А. А., 2010).

На *втором* этапе проводилось изучение эффективности иммуностропного препарата циклоферон (меглумина акридонацетат, регистрационный номер № 001049/01-2002, НТФФ «Полисан», СПб.). Проведено рандомизированное, краткосрочное, проспективное, простое, «слепое», плацебо-контролируемое исследование. Путем рандомизации «последовательных номеров» (Власов В.В.. 2001; Реброва О.Ю, 2002) были сформированы две группы пациентов: группа сравнения (n=49, 57 % женщин, 43 % мужчин, средний возраст 34 [30; 53]) и основная группа (n=45, 55% женщин, 45% мужчин, средний возраст 34 [29; 52]). Больные обеих групп были сопоставимы по возрастным и гендерным признакам и получали общепринятый комплекс лечебных мероприятий, пациентам основной группы местно применяли иммунопрепарат циклоферон.

Пациентам группы сравнения проводилась плацеботерапия (Аведисова А. С., Чахова О. В., Люпаева Н. В., 2003), которая заключалась во 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 мл стерильного физиологического раствора (0,9 % NaCl). Пациентам основной группы в послеоперационном периоде применялся циклоферон по разработанной в ходе исследования схеме – в виде раствора концентрацией 6,25 % и в виде 5 % линимента [15]. Раствор готовили непосредственно перед введением - две ампулы по 2 мл 12,5 % раствора циклоферона разводили 8 мл антисептического раствора Октенисепт, 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. Все обследуемые пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В процессе данной работы 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 (мультиспиральный компьютерный томограф Siemens SOMATOM Definition AS 64, Kodak CS 9000 3d). 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) (Алимова Р. Г., 2004).

Общеклиническое обследование включало в себя изучение ряда физиологических функций, в том числе общий анализ крови методом кондуктометрии 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 (Мустафина Ж. Г., 1999).

Для объективной оценки течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в послеоперационном периоде изучались клинические показатели - сроки исчезновения (сутки): отека мягких тканей лица, экссудации из носового хода, гиперемии

и инфильтрации слизистой оболочки в области линии швов. Также 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 общей обсемененности раны в колониеобразующих единицах микроорганизмов в 1 мл среды (КОЕ/мл, данные представлены в виде логарифма числа микробов) (Бирюлев А.А., 2010). Цитологическое исследование отделяемого верхнечелюстного синуса с подсчетом относительного содержания нейтрофилов на 2, 6, 12-е сутки лечения (Долгушин И. И., 2002). В эти же сроки изучали иммунологические показатели содержимого верхнечелюстной пазухи (ВЧП) и на 2-е, 14-е сутки – периферической крови: фагоцитарную активность и интенсивность на модели поглощения частиц латекса (Долгушин И. И., Бухарин О. В., 2002); НСТ-редуцирующую активность и интенсивность по спонтанному и индуцированному тестам (Маянский А. Н., Виксман М. К., 1979); функциональный резерв клеток (Долгушин И. И., Бухарин О. В., 2002). Также в содержимом верхнечелюстной пазухи и сыворотке крови определяли концентрацию РАИЛ; ИЛ-1 β ; ИЛ-2; ИЛ-8; ИФ- α ; ИФ- γ (тест-системы для ИФА производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) (Кетлинский С. А., Калинина Н. М., 1998).

Полученные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке общепринятыми методами вариационной статистики и представлены как медиана и 25; 75 процентиля (M [Q1; Q2]), n – количество наблюдений в выборке) в соответствии с современными требованиями доказательной медицины (Реброва О. Ю., 2002). 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 $p \leq 0,05$ (Гланц С., 1998). Исходную сопоставимость сформированных групп по качественным показателям оценивали с помощью критерия χ^2 . Результаты исследований обрабатывались при помощи пакета прикладных программ «Biostat» и «STATISTICA 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Первой задачей исследования был анализ частоты встречаемости и структуры хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита. 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: отношение количества больных с ХОВЧС к общему

числу больных в челюстно-лицевом стационаре в динамике последних 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 [14]. Результаты ретроспективного исследования выявили следующее:

1. В Челябинской области число пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом на протяжении девяти лет сохранялось стабильным, составляя в среднем 7,8 % от общего количества плановых пациентов челюстно-лицевого профиля.

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

3. 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).

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 отмечалось.

5. Изучение социального статуса пациентов показало, что 96 % больных составляли лица, занятые в общественном производстве, 4 % – неработающие граждане.

6. Процент осложнений (расхождение краев раны с рецидивом заболевания) в среднем составил 9,5 % и оставалась стабильно высоким на протяжении 9 лет.

Полученные данные не противоречат результатам эпидемиологических исследований последних лет и свидетельствует об актуальности проблемы лечения ХОВЧС и ее социально-экономической значимости (Честникова С. Э., 2008; Иванов Ю. В., 2009; Худайбергенов В. И., 2010).

В соответствии с поставленными задачами проводилось изучение стоматологического статуса и особенностей течения ХОВЧС в зависимости от длительности заболевания [5, 7, 11, 13, 14].

При оценке показателей стоматологического статуса пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом было выявлено статистически значимое

увеличение индекса КПУ по сравнению с контрольной группой (таблица 1). Также был проведен структурный анализ индекса КПУ, который выявил преобладание компонента удаленных зубов («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 1

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 по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни ($p \leq 0,05$); *- Статистическая значимость различий с группой контроля .					

На основании анализа показателя ОНI-S установлено, что у пациентов с ХОВЧС, уровень гигиены полости рта был очень низким и составил 1,7 [1,5; 1,9] (контроль = 0,1 [0;0,4]). Вероятно, это связано с недостаточным знанием и владением навыками гигиены.

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 ($p \leq 0,05$). У 1 пациента с затяжным течением (2 %) и 3-х пациентов (6 %) с континуальным течением на 5 [4; 5] сутки послеоперационного периода регистрировалось расхождение швов в области постоперационной раны с рецидивом oro-антрального сообщения [5].

При оценке гематологических индексов пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом, ревалентно отражающих напряженность защитных свойств

организма, было выявлено, что лейкоцитарный индекс, который демонстрирует соотношение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, у пациентов с ХОВЧС исходно был статистически значимо ($p \leq 0,05$) ниже контроля (контроль – 0,41 [0,2; 0,72]; затяжное течение – 0,34 [0,17; 0,5]; континуальное течение – 0,3 [0,12; 0,45]), и оставался сниженным к 12–14 суткам лечения (затяжное течение – 0,35 [0,17; 0,68]; континуальное течение – 0,34 [0,2; 0,5]). Исходно низкий ИЛСОЭ (контроль – 1,85 [0,9; 2,7]; затяжное течение – 1,4 [0,7; 1,8]; континуальное течение – 1,25 [0,48; 1,4]), восстанавливался к концу лечения у пациентов с затяжным течением (1,7 [0,86; 2,6]), а у больных с длительностью болезни более 2-х месяцев сохранялся ниже контрольных значений (1,4 [0,73; 2,0]).

При изучении микробиологических показателей отделяемого верхнечелюстного синуса были выявлены отличительные особенности в спектре возбудителей у пациентов с различными сроками заболевания [11, 12]. Микробный пейзаж отделяемого верхнечелюстного синуса у больных с длительностью ХОВЧС до 2-х месяцев был представлен преимущественно условно-патогенной микрофлорой (*St. epidermidis* высеивался в 61,5 % случаев и далее по убыванию были выделены *St. intermedius* – 31,8 %, *St. aureus* – 7,7 %), исходно общая обсемененность составила – 4 [3; 5] КОЕ/мл. В группе пациентов с континуальным течением в равной степени был определен рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры: *St. intermedius* выделяли в 43,5 % случаев, *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 факторов врожденного иммунитета [4, 5, 7]. Исходно низкий показатель активности фагоцитоза (%) (65 [60; 78] – контроль; 48 [25; 51] – затяжное течение; 45 [32; 46] – континуальное течение, $p \leq 0,05$ с контролем) имел тенденцию к снижению у пациентов обеих групп, наиболее выраженное у больных с континуальным течением хронического процесса (31 [19; 45], $p \leq 0,05$). Также у данного контингента пациентов наблюдалось значительное снижение интенсивности фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов (у.е.) в сравнении с данными больных с затяжным течением (контроль – 2,3 [1,2; 3]; исходно: затяжное течение – 0,94 [0,44; 1,87]; континуальное течение – 0,5 [0,3; 0,85], $p \leq 0,05$ с контролем; на 12-е сутки лечения: 1,16 [0,7; 1,74] и 0,67 [0,4; 1,24] соответственно, $p \leq 0,05$ с контролем и между группами). Низкая функциональная активность нейтрофилов отделяемого верхнечелюстной пазухи, вероятно, способствовала сохранению в очаге одонтогенного воспаления, вызванного патогенной микрофлорой. К концу лечения у пациентов со сроком заболевания менее 2-х месяцев в отделяемом верхнечелюстного синуса наблюдался рост *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 (статистическая значимость различий с исходными данными $p \leq 0,05$). У пациентов с континуальным течением наблюдалась смена доминирующего возбудителя в сторону условно-патогенной флоры – *St. epidermidis* выделялся в 60,8 % случаев, *St. aureus* у 21,7 % пациентов, *St. intermedius* – у 17,4 %. К 10-м суткам лечения общая обсемененность верхнечелюстной пазухи так же снижалась и составила 2 [1,5; 2] КОЕ/мл ($p \leq 0,05$ с исходными данными). Длительная контаминация верхнечелюстной пазухи оказывала негативное воздействие на регенерацию области послеоперационной раны, что, в конечном счете, способствовало развитию осложнений заболевания.

Изучение уровня цитокинов локального очага воспаления при поступлении в стационар выявило дисбаланс цитокинового профиля – достоверное превышение контрольных значений концентрации рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) (пкг/мл), ИЛ-2 и основного хемоаттрактанта для нейтрофилов ИЛ-8 при снижении уровней ИФ- α и ИФ- γ . Указанные сдвиги в выработке цитокинов были наиболее выражены у пациентов с континуальным течением, также у больных этой подгруппы отмечен низкий уровень основного медиатора воспалительных реакций – ИЛ-1 β . В послеоперационном периоде наблюдалось сохранение повышенных концентраций РАИЛ, ИЛ-2, ИЛ-8 и усугубление дефицита уровней ИЛ-1 β , 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 низкой эффективности острого воспалительного ответа и, как следствие, хронизации последнего с развитием длительного, вялотекущего течения локального воспалительно-репаративного процесса (Азнабаева Л. Ф., 2004). В динамике лечения у пациентов с затяжным течением ХОВЧС уровень ИЛ-1 β превысил контрольные значения, что, вероятно, связано с процессами регенерации в области пазухи, поскольку известно, что ИЛ-1 стимулирует пролиферацию фибробластов и активирует экспрессию генов преколлагена и коллагена (Assuma R., 1998) [8].

Сохранение воспаления в верхнечелюстном синусе в послеоперационном периоде нашло отражение в показателях функциональной активности нейтрофилов периферической крови [2]. Исходно повышенное относительное содержание нейтрофилов (%) сохранялось в динамике лечения у изучаемых пациентов. Активность фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов (%) крови возрастала в процессе лечения в группе больных с затяжным течением ХОВЧС. У пациентов с длительностью ХОВЧС до 2-х месяцев на

протяжении всего периода обследования определялась высокая активность НСТ-спонтанной реакции нейтрофилов (%). Активность индуцированного восстановления НСТ нейтрофилов (%) у пациентов с затяжным течением исходно не отличалась от показателей контроля, но к 14 суткам лечения заметно повышалась. В послеоперационном периоде сохранялось повышенное число нейтрофильных внеклеточных ловушек (%) периферической крови.

В процессе исследования были выявлены изменения в показателях цитокинового профиля периферической крови пациентов с ХОВЧС [8]. Уровень РАИЛ (пкг/мл) у больных ХОВЧС был статистически выше, чем в группе клинически здоровых лиц, на протяжении всего периода наблюдения. Исходно и в динамике лечения у всех пациентов с ХОВЧС наблюдались низкие уровни ИЛ-1 β и ИЛ-8. У обследуемых пациентов определено значимое повышение уровня ИЛ-2. Изначально низкая концентрация ИФ- α в динамике лечения продолжала снижаться, уровень ИФ- γ 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.

Подводя итог этой части исследования, можно заключить, что имеющийся дисбаланс показателей местного иммунитета отделяемого верхнечелюстного синуса у больных с ХОВЧС, несмотря на проводимое лечение, сохранялся к концу традиционного комплексного лечения. Вероятно, изменение функций нейтрофилов и снижение уровня провоспалительных цитокинов способствовало не только слабой элиминации патогена (Дурново Е. А., 2005), но и присоединению нозокомиальной флоры. Об этом свидетельствуют результаты микробиологического исследования и клинические признаки длительно сохраняющегося воспаления, а также, в ряде случаев, неблагоприятный исход болезни в послеоперационном периоде у больных с ХОВЧС. Исходя из вышеуказанного, у пациентов с ХОВЧС были выявлены показания к местной иммунотропной терапии, прежде всего нацеленной на повышение эффективности механизмов врожденного иммунитета локального очага воспалительной реакции.

Следующей задачей было оценить действие местного применения циклоферона на клинико-иммунологические показатели пациентов с ХОВЧС [6]. В процессе рандомизированного 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 (таблица 2). В группе пациентов, получавших циклоферон, побочных реакций, гнойно-воспалительных осложнений выявлено не было – на 10–12 сутки раны заживали первичным натяжением. Стоит отметить, что у 4-х пациентов (8 %) группы сравнения были зарегистрированы осложнения в послеоперационном периоде заболевания [1, 9].

Таблица 2

Клинические показатели пациентов с хроническим одонтогенным
верхнечелюстным синуситом в динамике лечения

Клинические симптомы (M [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] ^
Расхождение краев раны (абс.)	0	0	1*	3*^
Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни ($p \leq 0,05$); p*- статистическая значимость различий показателей между группами больных (характер течения соответствует); p^ - статистическая значимость различий в группе.				

У пациентов основной группы на фоне применения циклоферона отмечалась нормализация лейкоцитарного индекса и индекса ИЛСОЭ, по показателям которого можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение индекса) или аутоиммунным (повышение индекса) процессом (Мустафина Ж.Г., 1999).

Локальная иммунокоррекция циклофероном способствовала снижению общей бактериальной обсемененности одонтогенного очага воспаления (КОЕ/мл) у пациентов с континуальным течением (1-е сутки - 5,5 [4; 6]; 10-е сутки - 1[1; 2], $p \leq 0,05$ с исходными данными) и полной деконтаминации у больных с затяжным течением хронического синусита (1-е сутки - 4 [3,5; 5]; 10-е сутки – 0, $p \leq 0,05$ с исходными данными).

Изучение влияния локального применения циклоферона на показатели мукозального иммунитета зоны верхнечелюстного синуса (таблица 3), определило, что в основной группе под воздействием данного иммунопрепарата наблюдался статистически значимый рост значений активности, интенсивности фагоцитоза и фагоцитарного числа.

Местное применение циклоферона приводило 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 [3].

Таблица 3

Функциональная активность нейтрофилов отделяемого верхнечелюстного синуса у пациентов с ХОВЧС

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

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 группами (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.

Под влиянием циклоферона в основной группе к концу лечения наблюдалась нормализация уровней РАИЛ, ИЛ-8 в локальном очаге воспаления (таблица 4). Значение ИЛ-2 в основной группе оставалось выше контроля, но значимо ниже, чем в группе сравнения. 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 в сопоставлении с клиническими данными может свидетельствовать о более ранних

признаках регенерации послеоперационной раны при местной иммунотерапии циклофероном (Арефьева Н. А., Азнабаева Л. Ф., 2008).

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 [10].

Таблица 4

Уровень цитокинов отделяемого верхнечелюстного синуса у пациентов с ХОВЧС

Показатели (пкг/мл)	Сроки (сутки)	Контроль	Группа сравнения n = 49		Основная группа n = 45	
			затяжное течение n = 26	континуальное течение n = 23	затяжное течение n = 24	континуальное течение n = 21
РАИЛ-1	2	481,04 [423,1; 631,4]	671,5 [567,23;745] *	912 [788,7;1217,9]*	675,8 [589,2; 698,76] *¥	897,13 [768,7;1156,8] *
	6		670 [567,48; 765,44] *	853,9 [728,7; 970,5] *	523 [462,3; 560,12] ¥^	513,9 [428,5; 650,9] ¥^
	12		568 [566; 765,4] *^^	778 [643; 790,25] *^^	497 [456,7; 525,8] ¥^^	479 [423; 620,1] ¥^^
ИЛ-1 β	2	46,55 [35,35; 68,4]	44 [33,5; 68,05] *	35,6 [23,7;54,6] *	45,1 [34,2; 58,3]	37,5 [24,3; 57,2] *
	6		46,5 [45,5; 68,05] *	45,6 [25,8; 64,625]	51,6 [39,85; 69,341]	51,4 [35,1; 66,85] ^
	12		57,6 [45,8; 76,8] *^^	50,8 [44,225; 68,675] ^^	51,7 [46,3; 69,8] ¥^^	50,9 [44,35; 67,97] ^^
ИЛ-2	2	0 [0; 0,04]	0,56 [0,1125;1,26] *	0,1 [0,08; 0,129] *#	0,61 [0,2; 1,13] *	0,1 [0,08; 0,14] *
	6		2,115 [1,23; 3,4] *^	0,38 [0,17; 0,4] *#	0,675 [0,33; 1,84] *¥	0,17 [0,09; 0,32] *¥
	12		3,15 [1,23; 5,6] *^^	0,5 [0,129; 1,2] *#	0,64 [0,26; 1,76] *¥	0,16 [0,09; 0,27] *¥
ИЛ-8	2	188,55 [61,3; 192,11]	231,32 [217,6; 345,625] *	273,23 [231,3; 456,32] *#	229,54 [213,8; 346,1] *	267,32 [221,3; 342,12] *
	6		224,3 [208,6; 267,56] *	246,58 [225; 398,12] *#	200,1 [186,3; 215,0] ¥	206,58 [115; 298,12] ¥
	12		217 [189,4; 240,1] *	228 [124,5; 234] *	198,32[159,3; 230,5] ¥^^	190,5 [118,5; 204,8] ¥^^
ИФН- α	2	18,4 [15,9; 30,2]	8,3 [6,52; 10,3]*	6,5 [4,3; 8,29] *	7,98 [6,41; 11,0]*	7,85 [6,5; 10,2] *
	6		9,9 [8,35; 12,14] *	8,76 [6,28; 9,8] *	16,7 [10,85;28,17] ¥^	17,69 [15,8; 19,9] ¥^
	12		10,95 [8,99;12,74] *	9 [8,5; 11,68] *	12,35 [9,78;13,67] *¥^	15,1 [10,5; 18,83] *¥^^
ИФН- γ	2	0,2 [0,03; 0,29]	0,02 [0,003;0,09] *	0,019 [0,002; 0,05] *	0,02 [0,005; 0,087] *	0,019 [0,008; 0,11] *
	6		0,009 [0,002;0,105] *	0,004 [0,003; 0,0008]*	0,18 [0,002; 0,105] ¥^	0,194 [0,03; 0,28] ¥^
	12		0,02 [0,006; 0,09] *	0,009 [0,003; 0,01] *	0,09 [0,016; 0,19] *¥^^	0,12 [0,073; 0,15] *¥^^

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 между основной и группой сравнения (сроки лечения и подгруппы соответствуют); ^^ – статистическая значимость различий на 2-е и 12-е сутки лечения.

В процессе иммунологического исследования периферической крови определено влияние локальной иммунокоррекции циклофероном на показатели относительного и абсолютного числа нейтрофилов и уровень цитокинов. Выявлено, что исходное число нейтрофилов у больных ХОВЧС было высоким в сравнении с контролем, но в процессе лечения относительное и абсолютное содержание данных клеток в группе пациентов, получавших циклоферон, восстанавливалось.

Исходно высокие значения РАИЛ (таблица 5) у пациентов с ХОВЧС в динамике лечения восстанавливались до контроля в группе больных, получавших циклоферон. При первичном и повторном 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 .

Таблица 5

Уровень цитокинов сыворотки крови пациентов с ХОВЧС

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-1 β	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] [*] [^] ¥	93,00 [46,00; 115,00]
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] *	117,00 [79,00; 334,00]
ИФ- α	0,94 [0,71; 1,85] *	0,19 [0,07; 0,95] * [^]	0,78 [0,34; 1,35] *	0,2 [0,05;0,7 6] * [^]	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 [16,5; 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] *	31,00 [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, ¥ – статистическая значимость различий между основной и группой сравнения (сроки лечения и подгруппы соответствуют).

Стоит отметить, что были выявлены особенности в динамике уровней ряда цитокинов в группе пациентов, получавших локальную иммунокоррекцию циклофероном: наблюдался рост содержания ИЛ-1 β ; снижение повышенной концентрации ИЛ-2;

сохранение уровня ИФ- α на фоне значительного уменьшения этого показателя у пациентов группы сравнения [10].

Заключение

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 плеiotропных 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 и повышает его эффективность.

Выводы

1. Результаты анализа частоты встречаемости хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита, полученные за 9-летний период работы отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 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 (ОИ-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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Малышева, Л. Ю. Клиническая эффективность локального применения циклоферона при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите [Текст] / Л. Ю. Малышева // Материалы I международной (VIII итоговой) научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск, 2010. – С. 129–130.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. Латюшина, Л. С. Одонтогенный синусит верхнечелюстной пазухи: учеб. пособие [Текст] / Л. С. Латюшина, Ю. В. Павлиенко, А. П. Финадеев, Л. Ю. Малышева. – Челябинск: Абрис-принт, 2012. – 53 с.

7. 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.

8. Малышева, Л. Ю. Особенности цитокинового профиля пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом в процессе комплексного лечения [Текст] / Л. Ю. Малышева, И. И. Долгушин, Л. С. Латюшина // Стоматология: шаг в будущее: Материалы международного е-симпозиума (Россия, 27–31 мая 2013 г.). – Киров: МЦНИП, 2013. – С. 72–78.

9. Малышева, Л. Ю. Изменение уровня цитокинов под влиянием циклоферона в процессе комплексного лечения 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.

10. 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. Латышина, И. И. Долгушин // Актуальные вопросы хирургии: сборник научно-практических работ. – 2014. – № 10. – С. 184–186.

11. Malysheva, L. U. Influence of Local Application of Immunomodulator Cicloferon on the Clinical Course of Chronic [Text] / L. U. Malysheva, I. I. Dolgyshin, L. S. Latyushina // Odontogenic Maxillary Sinusitis Word Applied Sciences Journal. – 2014. – № 30 (10). – P. 1353–1356.

12. 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. Латышина, И. И. Долгушин // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – С. 226–227.

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

14. Малышева Л. Ю. Анализ частоты встречаемости и структуры хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в Челябинской области [Текст] / Л. Ю. Малышева, Л. С. Латышина // IV Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии. Международный конгресс «Стоматология Большого Урала». — Екатеринбург: Издательство УГМУ, 2016. — С. 238-240.

15. Патент № 2460528 Российская Федерация, мпк А 61 К. Способ местной иммунотерапии хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита [Текст] / Малышева Л. Ю., Долгушин И. И., Латышина 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.

Список сокращений

ВЧП	верхнечелюстная пазуха	НВЛ	нейтрофильные внутриклеточные ловушки
ИЛСОЭ	индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов	НСТ-сп.	тест спонтанного восстановления нитросинего тетразолия
ИЛ	интерлейкин	НСТ-инд.	тест индуцированного восстановления нитросинего тетразолия
ИФ	интерферон	пкг/мл	пикограмм/миллилитр
КОЕ/мл	колониобразующие единицы/миллилитр	РАИЛ	рецепторный антагонист интерлейкина -1
КПУ	кариес, пломба, удаленный зуб (индекс)	у.е.	условные единицы
ЛИ	лейкоцитарный индекс	ХОВЧС	хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит

Малышева Людмила Юрьевна

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

14.01.14 – Стоматология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург-2016

Подписано к печати

Формат Объем

заказ № Тираж

Отпечатано на ризографе в типографии