

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Базаева Саида Мирзалиевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОВЫШЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАРЕНХИМАТОЗНОГО ПАРОТИТА У ДЕТЕЙ**

14. 01. 08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО)

Научный руководитель: **Прохоров Евгений Викторович**
доктор медицинских наук, профессор
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО
заведующий кафедрой педиатрии № 1

Официальные оппоненты: **Ершова Ирина Борисовна**
доктор медицинских наук, профессор
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
заведующая кафедрой педиатрии и детских
инфекций

Сущенко Андрей Валерьевич
доктор медицинских наук, профессор
Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко
заведующий кафедрой госпитальной
стоматологии

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится «6» ноября 2019 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283114 г. Донецк, ул. Панфилова, 3, Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 01.009.01, к.м.н.

Вустенко В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности научной темы исследования. Актуальность изучения проблемы диагностики и терапии воспалительных заболеваний слюнных желез у детей определяется рядом причин, среди которых основными являются относительно высокая частота регистрации (13% – 15% от числа всех воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области) и большой процент (30% – 50%) диагностических ошибок (Г.Н. Москаленко и С.В. Дьякова 2000; Москаленко Г.Н., 2006). Из числа заболеваний больших слюнных желез у детей наиболее часто встречается воспалительное поражение околоушных слюнных желез – паротит, удельная значимость которого составляет более 85% всех воспалительных заболеваний слюнных желез (Г.Н. Москаленко, 1984). При этом особое внимание исследователей привлекает хронический паренхиматозный паротит (ХПП), характеризующийся рецидивирующим течением и нередкой резистентностью терапии (А.К. Корсак и Н.И. Петрович, 2011., V.V. Narsimha Rao et al., 2014; O. Nahlieli et al., 2014).

В качестве одного из наиболее значимых этиологических факторов ХПП исследователи рассматривают наличие диспластических изменений на уровне ацинусов протоков и эпителия слюнной железы, а пусковым моментом развития заболевания – воспаление лимфатических узлов, расположенных внутри околоушной слюнной железы (ОУСЖ) и активизацию микрофлоры очаговой рото- и носоглоточной инфекции (В.В. Афанасьев, 1995; А.К. Корсак и Н.И. Петрович, 2011; А.С. Клиновская и соавт., 2016). При этом важную роль в развитии и рецидивировании ХПП играет несостоятельность факторов иммунологической резистентности организма ребенка на системном и местном уровнях, что во многом определяет недостаточную эффективность лечения заболевания (О.В. Возгомент, 2019).

Особенности ХПП в детском возрасте исследователи связывают с длительностью и цикличностью заболевания, проявляющегося различной частотой встречаемости периодов обострения и ремиссии, что позволяет констатировать активное или неактивное течение воспалительного процесса (Г. Н. Москаленко, 2006, 2009).

В настоящее время существует достаточное количество высокоинформативных специальных методов обследования детей с ХПП. Описана методика рентгенконтрастного исследования ОУСЖ с использованием масляных и водорастворимых веществ (Г. М. Москаленко, 1999). Однако отмечены трудоемкость исследования и невозможность его выполнения в период обострения ХПП. (Г. М. Москаленко, А. Г. Надточий, 2001). В этой связи методы рентгенконтрастного исследования у детей, страдающих ХПП нуждаются в дальнейшем совершенствовании.

Несмотря на значительное количество исследовательских работ, вопросы эффективного лечения ХПП у детей по-прежнему остаются оптимально не разработанными, ввиду чего находятся в центре внимания клиницистов. Среди основных причин недостаточной эффективности терапии авторы рассматривают, прежде всего, несостоятельность противовоспалительных механизмов и иммунологической резистентности организма больного ребенка. (А.К. Корсак и Н.И. Петрович, 2011; В. А. Курбанов и Ю. А. Юсубов, 2015; В.В. Roby et all., 2015). В последние годы накоплен позитивный опыт использования гомеопатических препаратов в лечении острых и хронических гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области. В частности, это касается широко используемого препарата «Траумель С», обладающего противовоспалительным и иммунокорректирующим действием (И.В. Николаева, 2007; В.В. Афанасьев и соавт., 2012; Sencer S.F., 2012). Следует ожидать, что использование препарата, характеризующегося отмеченными свойствами и безопасностью, позволит достичь большей эффективности лечения и улучшить прогноз заболевания в целом.

Цель исследования: повышение эффективности лечения и качества диагностики хронического паренхиматозного паротита у детей за счет использования в составе традиционной терапии гомеопатического препарата с противовоспалительным и иммунокорректирующим действием, а также путем усовершенствования методики выполнения ортопантомсиалографии ОУСЖ с применением водорастворимого рентгенконтрастного вещества “Омнипак”.

Задачи исследования:

1. Установить удельную значимость ХПП в структуре стоматологических заболеваний у детей, частоту клинически активного и неактивного течения болезни среди пациентов различных возрастных групп, а также процент расхождения первичного диагноза (по данным клиники).
2. Изучить частоту регистрации и характер клиническо-эхографических проявлений у детей в период обострения ХПП.
3. Изучить цитокиновый статус (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) и содержание секреторного иммуноглобулина А в слюне у детей в период обострения ХПП.
4. Усовершенствовать методику ортопантомсиалографии ОУСЖ, связанную с использованием водорастворимого контрастного вещества “Омнипак”.
5. Определить показания, оценить эффективность различных методов лечения обострения ХПП у детей, в т.ч. с дополнительным включением в состав общепринятой терапии антигемотоксического препарата.

Объект исследования: ХПП у детей в возрасте от одного года до 12 лет.

Предмет исследования: современные эпидемиологические сведения, касающиеся ХПП у детей (частота регистрации клинически активного и неактивного течения заболевания среди пациентов различных возрастных

групп, процент расхождения первичного диагноза). Особенности клинических, лабораторных (лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, СК), в т.ч. иммунологических (цитокиновый статус, sIg A в слюне) а также эхографических, рентгенологических проявлений ХПП у детей.

Научная новизна исследования

На основании изучения цитокинового статуса и состояния местного иммунитета в диссертации впервые сформулировано новое решение научной задачи, связанное с оптимизацией противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии у детей в период обострения ХПП.

Впервые на основании изучения ранговой патогенетической детерминанты баланса провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в период обострения ХПП подтверждена целесообразность использования, прежде всего, противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии, направленной на устранение острых воспалительных изменений ОУСЖ.

Доказано положение о необходимости потенцирования противовоспалительного и иммунокорректирующего эффекта у детей в период обострения ХПП путем дополнительного включения в комплекс общепринятой терапии гомеопатического препарата «Траумель С», оказывающего позитивным влиянием на основные звенья патогенеза воспалительного процесса с последовательным существенным повышением эффективности лечения.

Выполнено уточнение, связанное с фактом установления статистически значимого снижения в период обострения ХПП у детей концентрации sIgA в слюне, что свидетельствует о недостаточности местного иммунитета и может рассматриваться как один из важных факторов развития или рецидивирования заболевания.

Усовершенствована методика выполнения ортопантомосиалографии у детей в период ремиссии ХПП, связанная с предварительным введением в проток ОУСЖ под контролируемым давлением и в строго определенной возрастной дозировке водорастворимого рентгенконтрастного вещества «Омнипак».

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

В практическую работу педиатров и детских стоматологов предложен метод лечения ХПП в период обострения, в основе которого лежит дополнительное включение в комплекс общепринятой терапии гомеопатического препарата «Траумель С», оказывающего противовоспалительное и иммунокорректирующее действие.

В практическое здравоохранение с целью оценки биологической активности процесса и контроля за эффективностью проводимой терапии у детей с обострением ХПП определены наиболее информативные лабораторные

показатели, такие как лейкоцитоз, СОЭ, С-реактивный белок, сиаловые кислоты, а также иммунологические характеристики, связанные с определением содержания и соотношения провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10).

Практическому здравоохранению предложена усовершенствованная методика выполнения ортопантомсиалографии у детей в период ремиссии ХПП, связанные с предварительным введением в проток ОУСЖ под контролируемым давлением и в строго определенной возрастной дозировке водорастворимого рентгенконтрастного вещества «Омнипак».

Методология и методы исследования. В процессе выполнения диссертации предпринято поэтапное, последовательное использование общенаучных и специальных методов исследования. Работа выполнена в соответствии с поставленными целью и задачами, для достижения и решения которых, наряду с общеклиническими, использованы современные, высокоинформативные лабораторные, в частности, – иммунологические, а также инструментальные и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

Период обострения ХПП у детей сопровождается выраженным нарушением баланса цитокинового статуса в виде повышения содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и снижения уровня противовоспалительного ИЛ-10.

Зарегистрированное у детей на высоте обострения ХПП снижение содержания sIgA в слюне, свидетельствует о недостаточности местного иммунитета и может рассматриваться как один из важных факторов развития или рецидивирования заболевания.

Изучение ранговой патогенетической детерминанты баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в период обострения ХПП обосновывает целесообразность использования в комплексе общепринятой терапии заболевания препаратов, обладающих противовоспалительным и иммунокорректирующим действием.

Дополнительное включение в состав традиционной терапии гомеопатического препарата «Траумель С», оказывающего противовоспалительное и иммунокорректирующее действие, позитивно влияет на обратное развитие клинико-лабораторных и эхографических проявлений обострения ХПП с последовательным повышением эффективности лечения заболевания в целом.

Использование в период ремиссии ортопантомсиалографии с предварительным введением в проток ОУСЖ водорастворимого рентгенконтрастного препарата «Омнипак» по разработанной методике с контролируемым давлением и со строго определенной возрастной дозировкой, обеспечивает высокое качество исследования, не вызывает выраженных

побочных эффектов, не оказывает негативного влияния на ткани ОУСЖ, относительно хорошо переносится больными.

Личный вклад

Автором сформулированы рабочая гипотеза и обоснована актуальность темы исследования. При участии научного руководителя автором определены цель и задачи исследования. Самостоятельно выполнен патентно-лицензионный поиск. Соискателем лично обследовано 105 больных с ХПП, проведен анализ клиническо-лабораторных, эхографических и рентгенологических исследований в динамике воспалительного процесса. Самостоятельно выполнена статистическая обработка, полученных в ходе исследования результатов, написаны все разделы диссертационного исследования, сформулированы выводы и представлены практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертации представлены на XXIX конференции молодых ученых МГМСУ (Москва, 2007), VIII Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» (Москва, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» (Москва, 2013), 14-ом Всероссийском стоматологическом форуме Дентал-Ревю (Москва, 2017), Республиканских научно-практических конференциях «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний у детей» (Донецк, 2018) и IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной педиатрии: от новорожденного до подростка» (Луганск, 2018), III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2018), «Актуальные вопросы педиатрии» (Донецк, 2019).

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 в изданиях Донецкой Народной Республики, Российской Федерации и Луганской Народной Республики, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику КУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», Республиканской детской клинической больницы г. Донецка, Республиканской детской клинической больницы г. Луганск, а также в педагогический процесс Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Структура и объем диссертации Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 227 источников (107 отечественных, 120 иностранных). Работа иллюстрирована 13 таблицами, 15 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных задач и достижения цели исследования составлена программа, включавшая 2 последовательных этапа на которых обследовано 105 детей в возрасте от 1 года до 12 лет с ХПП. В качестве контрольной группы обследованы 23 здоровых сверстников.

На первом этапе установлены частота регистрации активного и неактивного течения заболевания. Выполнено распределение детей с ХПП по возрасту и характеру течения заболевания. Изучены клиничко-лабораторные проявления, а также эхографические и рентгенологические признаки ХПП. По результатам первого этапа исследования определены препарат, обладающий противовоспалительным и иммунокорректирующими свойствами, а также показания для его назначения.

На втором этапе выполнена оценка различных методов лечения у 47 детей с проявлениями обострения ХПП. Для изучения эффективности терапии, наряду с учетом клинических, эхографических, рентгенологических (сиалография, ортопантомосиалография) проявлений воспалительно измененной ОУСЖ, в динамике использованы результаты лабораторных методов, отражающих биологическую активность процесса, а также иммунологических методов, в частности данных исследования цитокинового статуса и содержания секреторного иммуноглобулина А в слюне.

Для формирования выборки были разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и исключения из них. Критериями включения больных в исследование явились: возраст от одного года до 12 лет, добровольное согласие родителей или детей на проведение исследования, диагноз ХПП, подтвержденный соответствующими, клиничко-лабораторными, эхографическими и рентгенологическими изменениями. Критериями исключения были: отказ родителей или детей от участия в исследовании, дети в возрасте младше года и старше 12 лет, дети с хроническим интерстициальным паротитом, эпидемическим паротитом, с хроническим специфическим паренхиматозным паротитом, лимфаденитом околоушно-жевательной области.

Исследование характеризовалось как когортное, проспективное, контролируемое, с элементами ретроспективного анализа. Формирование подгрупп для оценки эффективности схем лечения осуществлялось с

соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода по С. Гланцу (1998).

При статистической обработке: формат представления данных для количественных показателей выражался в виде вычисления среднего \pm и ошибки среднего; для расчета качественных показателей: частота в % и ошибка репрезентативности. Для величин с нормальным распределением различий между группами использовали критерий достоверности Стьюдента (t тест для независимых выборок). Для величин, отклоняющихся от нормального типа распределения и выборок малого объема использовались методы непараметрической статистики (критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йетса, критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. С целью достижения однородности в группах применен метод простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел.

Результаты исследований. В соответствии с задачами исследования на первом этапе установлено, что всего за период с 1999 по 2006 гг. общее количество детей в возрасте от 1 недели до 16 лет с различными стоматологическими заболеваниями составило 48345. Среди них количество детей с ХПП, находившихся на обследовании и лечении в клинике оказалось равным – 2540, что составило 5,25%. Возраст детей с ХПП варьировал от 1 года 2 месяцев до 16 лет.

Среди общего количества, находившихся на обследовании, лечении и диспансерном наблюдении детей с ХПП большую часть по числу обращений составили мальчики – 1597 (63%). При этом наибольшее количество обращений пришлось на возраст 12 (191 мальчиков) и 7 (156) лет. В то же время число девочек в возрасте от 1 года до 16 лет с ХПП составило 943 (37%) с наибольшей частотой регистрации в возрасте 6 (147) и 7 (122) лет, суммарно – 269 (28,5%).

В ходе исследования установлено, что из 105 обследуемых больных детей в 44 случаях (41,9%) наблюдалось клинически активное течение процесса, т.к. признаки рецидивирования заболевания регистрировали от 4 до 8 раз в году (у 28 детей – на одной стороне и у 16 – с двух сторон). Активное и неактивное течение воспалительного процесса среди обследованных больных в возрасте от 3 до 7 лет (61 детей) наблюдалось с одинаковой частотой. В возрасте от 7 до 12 лет неактивное течение ХПП (24%) встречается статистически существенно чаще ($p < 0,05$), чем среди больных с активным течением (8%) воспалительного процесса ОУСЖ.

При определении процента расхождения диагноза направившего лечебно-профилактического учреждения и окончательного клинического диагноза у детей с ХПП выяснилось, что из 105 обследованных детей с ХПП у 65 из них (61,9%) диагноз при направлении в клинику установлен не верно. На диаграмме

представлена частота диагнозов у детей, направленных лечебно-профилактическими учреждениями (рисунок 1).



Рисунок 1. Распределение детей по диагнозам направившего учреждения

Отмеченный факт свидетельствует о явно недостаточной осведомленности педиатров поликлинического звена о диагностических критериях воспалительных заболеваниях слюнных желез, в частности ХПП у детей.

Рассматривая особенности клинического течения ХПП у 105 детей, следует констатировать, что у 44 из них (41,9%) наблюдалось клинически активное течение процесса, т.к. признаки рецидивирования заболевания регистрировали от 4 до 8 раз в году (у 28 детей - на одной стороне и у 16 – с двух сторон) в виде болезненной припухлости в околоушной области

Выяснилось, что длительность заболевания от 1 недели до 2 месяцев установлена у 36 детей; до 1 года – у 12; от 1 года до 2 лет – у 37 и от 2 до 4 лет – у 20.

При анализе клинической симптоматики 105 детей в периоде обострения ХПП установлено, что у всех больных отмечалась асимметрия лица за счет различной степени припухлости тканей в околоушной области. Ограничение открывания рта ввиду резко выраженной болезненности ОУСЖ наблюдалось у 28 (26,6 %) пациентов. Подобная клиническая картина являлась особенно характерной для детей младшей возрастной группы.

Размеры увеличенной околоушной слюнной железы определяли пальпаторно в вертикальном и горизонтальном направлениях, и выражали в см. Конкретно: размеры ОУСЖ от $2,0 \pm 0,5$ см \times $3,5 \pm 0,7$ см – определены у 53

больных; от $4,0 \pm 0,6$ см \times $6,0 \pm 0,8$ см – у 36 пациентов и от $7,0 \pm 0,4$ см \times $10,0 \pm 0,7$ см – в 16 случаях.

При пальпации у 85 (81,0%) детей определялась плотная, увеличенная в размерах, бугристая, болезненная ОУСЖ. У других 20 (19%) пациентов плотная, бугристая, увеличенная в размерах железа, оказалась безболезненной.

Гиперемия кожных покровов в области проекции околоушной слюнной железы наблюдалось у 16 больных (15,2%).

Во рту определялась чистая, бледно-розового цвета, слегка влажная слизистая оболочка. Устье выводного протока ОУСЖ в 7% случаев оказалось зияющим с гиперемией слизистой оболочки. У 40 детей (38%) выделялся мутный, вязкий секрет с хлопьевидными включениями, а у 28 (27%) – секрет дополнялся примесью гноя.

У 32 детей (30%) пальпировались увеличенные, подвижные, умеренно болезненные заднечелюстные и подчелюстные лимфатические узлы. Примечательно, что припухлость и болезненность околоушной области, гиперемия кожных покровов над проекцией ОУСЖ, гиперемия слизистой выводных протоков железы, патологическое отделяемое из протока железы в большей степени наблюдались у пациентов в возрасте от 3 до 7 лет.

В период обострения зарегистрировано повышение показателей, характеризующих активность воспалительного процесса ОУСЖ у обследуемых больных. Количество лейкоцитов периферической крови у пациентов статистически значимо ($<0,001$) превышали таковое у детей контрольной группы, соответственно $19,3 \pm 2,16$ Г/л и $6,4 \pm 0,24$ Г/л. Равным образом установлены повышенные значения показателя СОЭ по отношению к соответствующему показателю здоровых сверстников группы контроля, соответственно $22,3 \pm 3,26$ мм/час и $6,6 \pm 0,36$ мм/час. Подобные тенденции касались изменений и показателей «острой» фазы воспаления, в частности, содержания С-реактивного белка ($5,1 \pm 0,84$ мг/л и $1,8 \pm 0,15$ мг/л, соответственно; $p < 0,00$) и уровня сиаловых кислот ($326,7 \pm 18,5$ моль/л и $152,8 \pm 11,6$ моль/л, соответственно; $p < 0,001$).

Принимая во внимание задачи исследования, особый научно-практический интерес представляли результаты исследования с использованием лучевых методов диагностики. При эхографическом исследовании абсолютными признаками обострения ХПП у детей явились увеличение размеров железы, понижение эхогенности ее паренхимы, утолщение и уплотнение капсулы, усиление васкуляризации.

Неоднородность структуры ОУСЖ за счет присутствия мелких участков пониженной эхогенности, близких к жидкостным образованиям (мелкие кисты) наблюдалось в 80% случаев.

Исследование содержания интерлейкинов у 47 детей в период обострения ХПП и 23 здоровых сверстников контрольной группы свидетельствовало, что

все показатели, отражающие провоспалительную активность (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α) статистически значимо превышают таковую, установленную у здоровых сверстников контрольной группы (Таблица 1). В частности, среднее содержание ИЛ-1 β в период обострения ХПП ($49,6 \pm 4,52$ пг/л) в 10,1 раза превышало показатель, установленный у лиц контрольной группы ($4,47 \pm 0,34$); ИЛ-6 – в 8,2 раза ($28,66 \pm 3,42$ пг/мл и $3,51 \pm 0,48$ пг/мл, соответственно); ИЛ-8 – в 15,3 раза ($54,82 \pm 5,38$ пг/мл и $3,59 \pm 0,57$ пг/мл); ФНО- α – в 13,0 раз ($15,08 \pm 3,62$ пг/мл и $1,16 \pm 0,02$ пг/мл). Параллельно, активность противовоспалительного ИЛ-10, со средним содержанием равным $3,78 \pm 0,54$ пг/мл при обострении ХПП, практически не отличалась ($p > 0,05$), от показателя здоровых сверстников контрольной группы ($3,28 \pm 0,30$ пг/мл).

Таблица 1

Исходное содержание интерлейкинов у детей в период обострения хронического паренхиматозного паротита ($M \pm m$)

Показатель, (пг/мл)	Контрольная группа (n = 23)	Группа больных (n = 47)	P
Интерлейкин-1 β	$4,47 \pm 0,34$	$49,61 \pm 4,52$	$< 0,001$
Интерлейкин-6	$3,51 \pm 0,48$	$28,66 \pm 3,42$	$< 0,001$
Интерлейкин-8	$3,59 \pm 0,57$	$54,82 \pm 5,38$	$< 0,001$
ФНО- α	$1,16 \pm 0,02$	$15,08 \pm 3,62$	$< 0,001$
Интерлейкин-10	$3,28 \pm 0,30$	$3,78 \pm 0,54$	$> 0,05$

Таким образом, у детей в период обострения ХПП обнаруживается повышенное содержание провоспалительных цитокинов. При этом, как известно, ФНО и ИЛ-1 потенцируют тяжесть воспалительного процесса путем активизации воспалительных клеток. Интерлейкины, как и многие специфические ростовые факторы, участвуют в стимуляции клеточной пролиферации. В данном исследовании это касается установленной в этот период болезни повышенной концентрации ИЛ-6, ИЛ-8.

Определение степени отклонения о норматив показателей цитокинового статуса (Рисунок 2), показало, что для всех интерлейкинов, за исключением ИЛ-10, установлено высоко статистически значимое повышение их содержания ($p < 0,001$). Однако наиболее выраженные отклонения от норматива определены в отношении ИЛ-8 ($t = 9,5$; $p < 0,001$). Второй, по значимости ранг, принадлежал ФНО- α ($t = 8,7$; $p < 0,001$), третий – ИЛ-1 β ($t = 7,9$; $p < 0,001$), а четвертый ранг – ИЛ-6 ($t = 6,8$; $p < 0,001$).

Оценивая содержание ИЛ-10, следует констатировать лишь тенденцию к его повышению, которая, однако, не достигала порога статистической значимости ($t = 1,1$; $p > 0,05$). Комплексная оценка степени повышения уровня провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, показала, что степень повышенного содержания провоспалительных цитокинов суммарно ($t = 8,2$), в 7,4 раза превышает компенсаторное повышение противовоспалительных цитокинов ($t = 1,1$).

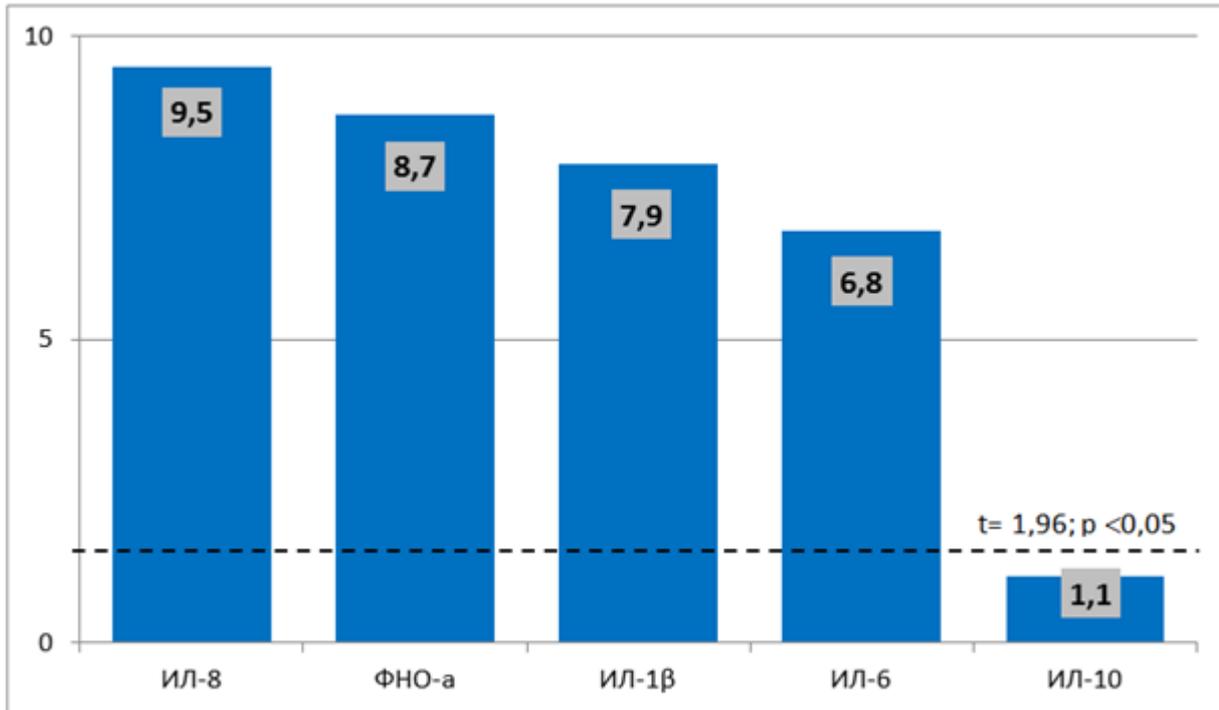


Рисунок 2. Степень отклонения от норматива уровня цитокинов у детей в активной стадии хронического паренхиматозного паротита

Полученные результаты свидетельствуют о несостоятельности компенсаторных возможностей противовоспалительных механизмов организма ребенка в периоде обострения ХПП, что приводит к формированию патогенетической матрицы, главным признаком которой является высокая степень показателей активности воспалительного процесса.

Примечательно, что и выявленная ранговая патогенетическая детерминанта в период обострения ХПП, наряду с клиническими и лабораторными признаками воспаления ОУСЖ, свидетельствует о том, что использование в терапии заболевания средств, направленных на подавление воспаления, признается патогенетически обоснованным. Принимая во внимание позицию детерминанты, противовоспалительная терапия способна вызвать механизм, направленный на устранение закономерно обнаруживаемого дисбаланса интерлейкинового статуса, нормализацию лабораторных показателей, отражающих биологическую активность процесса, а также на обратное развитие клинических проявлений у детей в этот период ХПП.

Таким образом, в период обострения ХПП у детей все показатели, отражающие провоспалительную активность (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α), статистически значимо превышают таковую, установленную у здоровых сверстников контрольной группы. Степень повышенного содержания провоспалительных цитокинов суммарно ($t = 8,2$) в 7,4 раза превышает компенсаторное повышение противовоспалительных цитокинов ($t = 1,1$).

Важной составляющей иммунологического исследования явилось изучение содержания секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне детей в период обострения ХПП. Известно, что sIgA является основным фактором специфического гуморального местного иммунитета слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Исследование sIgA в слюне 47 детей с обострением ХПП и 23 относительной здоровых детей контрольной группы, показало, что в 7 случаях уровень иммуноглобулина оказался в пределах нормальных значений, в 5 наблюдениях превышал верхнюю границу нормы, а у остальных 35 пациентов определялся как пониженный. Тем не менее среднее значение содержания sIgA в слюне в группе обследованных детей в период обострения ХПП составило $68,36 \pm 12,7$ мкг/мл. Данный показатель статистически значимо ($p < 0,05$) отличался от среднего показателя детей контрольной группы ($196, 53 \pm 34, 18$ мкг/мл). Таким образом, установленное снижение уровня sIgA у детей в слюне в период обострения ХПП свидетельствует о недостаточности местного иммунитета ротовой полости и, косвенно, общего иммунитета. Следует полагать, что обострение ХПП у детей формируется в условиях статистически значимого снижения концентрации sIgA в слюне, что может рассматриваться как один из важных факторов развития или рецидивирования заболевания.

Таким образом, исследование показало, что соотношение составляющих интерлейкинового статуса следует считать перспективным, высокоинформативным диагностическим иммунологическим методом для верификации дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и с целью определения показаний к назначению и/или потенцированию противовоспалительной терапии у детей в период обострения ХПП. В этой связи, лечение детей в период обострения ХПП, наряду с другим, определяется абсолютным патогенетическим обоснованием для назначения препаратов, обладающих противовоспалительным, и иммунокорректирующим действием. Среди препаратов с подобным действием и максимально безопасным для детского организма соответствовал гомеопатический препарат «Траумель С», который относится к клинико-фармакологической группе препаратов, применяемых при воспалительных процессах и травмах (Vidal, 2015).

Траумель С широко используется в педиатрической практике, ввиду свойственного для него, использования сверхмалых доз компонентов

комплексных биорегуляционных препаратов и отсутствию их фармакокинетики, а значит и фармакологической нагрузки на организм пациента (Х. Хайне, 2004; Клименко В.Г., 2013).

Общепринятая терапия в период обострения ХПП у детей сводилась к назначению антибиотиков, десенсибилизирующих средств, местных противовоспалительных и физиотерапевтических процедур.

Решение цели и одной из основных задач исследования, связанных с повышением и оценкой эффективности лечения основывалась на результатах клинического, лабораторного и инструментального обследования и наблюдения 47 детей в возрасте от 6 до 12 лет в двух группах обследуемых. В основную вошли 23 больных, которые наряду с общепринятой терапией ХПП в период обострения получали «Траумель С». Группу сравнения составили 24 пациента, получавшие только общепринятую терапию. Наряду с данными объективного обследования изучены лабораторные показатели, отражающие биологическую активность воспалительного процесса (лейкоциты, СОЭ, СРБ, сиаловые кислоты). Кроме того, учитывая задачи исследования, проведено изучение содержания интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ 10, а также определение уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне.

В результате проведенного лечения выяснилось, что клиническая ремиссия достигнута в обеих группах. Клинически у пациентов наблюдалась картина обратного развития симптомов болезни. Так, при осмотре детей не наблюдалось изменений конфигурация лица, цвета кожных покровов. Исчезли боли при открывании рта. В 3 случаях из 47 (6,38%) у пациентов пальпировалась незначительно увеличенная, безболезненная, умеренно бугристая ОУСЖ. Нормализовалась картина слизистой оболочки рта. Регионарные лимфатические узлы пальпировались в пределах возрастной нормы, безболезненные.

В полости рта: устье выводного протока ОУСЖ у всех пациентов без признаков воспаления. При массировании железы у 8 детей (17,0%) из выводного протока наблюдалось небольшое отделяемое секрета с хлопьями. По данным эхографического исследования в 100% наблюдений констатировали понижение эхогенности. У каждого четвертого больного (4 из 47 – 11,7%) сохранялись признаки уплотнения капсулы железы. У всех обследуемых отмечено уменьшение размеров кистозных полостей, а также внутрижелезистых лимфатических узлов, которые характеризовались ровными контурами, сохраненной дифференцировкой и обычной васкуляризацией.

Примечательно, что позитивным клиническим сдвигам и результатам дополнительных методов исследования, по сути обратному развитию симптоматики периода обострения ХПП, детям основной группы и группы сравнения сопутствовали положительные сдвиги лабораторных показателей биологической активности процесса, а также цитокинового статуса и

содержания sIgA. Важно заметить, что в отличие от сопоставления и оценки тех или иных клинических проявлений в двух группах больных детей, их лабораторные показатели несли конкретную, информативную, а потому объективную с точки зрения доказательной медицины характеристику динамики воспалительного процесса.

В частности, после отдельного формирования групп выяснилось, что, несмотря на практически идентичные исходные показатели лабораторной активности воспалительного процесса, более выраженные положительные сдвиги установлены среди пациентов основной группы, которые дополнительно к общепринятой терапии получали Траумель С.

Особое внимание привлекает анализ результатов исследования содержания СРБ как одного из высокоинформативных маркеров воспаления. Так, в основной группе, исходно повышенный ($5,2 \pm 0,20$ мг/л) в 2,9 раза на высоте обострения показатель СРБ, к моменту клинического выздоровления составил $1,7 \pm 0,15$ мг/л и уже не отличался от такового, установленного у здоровых детей контрольной группы ($1,8 \pm 0,15$ мг/л; $p > 0,05$). В то же время, в группе сравнения среднее значение исходного показателя СРБ ($5,2 \pm 0,12$ мг/л), также превышавшее в дебюте обострения ХПП по отношению к показателю контроля почти в 3 раза, к периоду клинического выздоровления оказалось равным $3,5 \pm 0,11$ мг/л. Данный показатель приблизился к таковому, установленному у сверстников контрольной группы, однако не достигал при этом пределов статистической достоверности ($p \geq 0,05$).

Подобные тенденции коснулись и показателя, отражающего содержание сиаловых кислот: $6,3 \pm 1,14$ ммоль/л – в основной группе до лечения и $1,9 \pm 0,13$ ммоль/л – в результате лечения, т.е. показатель статистически значимо не отличался от показателя контрольной группы - $2,0 \pm 0,08$ ммоль/л; $p > 0,05$. В группе сравнения показатель СК на высоте обострения ХПП, составивший $6,1 \pm 1,36$ ммоль/л, в результате лечения заметно уменьшился ($3,4 \pm 0,12$ ммоль/л), однако не достиг уровня статистической значимости по отношению к группе здоровых сверстников - $2,0 \pm 0,08$ ммоль/л; $p > 0,05$.

Установленные сдвиги лабораторных показателей, характеризующих биологическую активность процесса у детей в зависимости от характера терапии ХПП свидетельствуют о более выраженном противовоспалительном эффекте, достигнутом у больных, которые дополнительно к традиционному лечению получали препарат Траумель С.

Важным моментом, подтверждающим настоящее положение, следует считать полученные результаты исследования содержания цитокинов. Выяснилось, что все показатели цитокинов провоспалительной направленности в обеих группах больных в результате проведенного лечения показали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение активности. Это отмечено, прежде всего, в основной группе пациентов: ИЛ-1 β : с $48,24 \pm 4,61$ пг/мл до $6,82 \pm 1,12$

пг/мл, ИЛ-6: с $27,03 \pm 3,53$ пг/мл до $5,06 \pm 1,37$ пг/мл, ИЛ-8: с $56,22 \pm 5,78$ пг/мл до $4,74 \pm 0,09$ пг/мл и ФНО- α : с $17,91 \pm 3,41$ пг/мл до $3,88 \pm 0,09$ пг/мл. Важно подчеркнуть статистически значимое ($p < 0,05$) повышение активности у больных детей данной группы противовоспалительного ИЛ-10: с $3,64 \pm 0,61$ пг/мл до $8,12 \pm 1,78$ пг/мл, что свидетельствует об устранении ко времени клинического выздоровления дисбаланса цитокинового статуса, зарегистрированного на высоте обострения.

Подобные результаты, однако менее выраженные, касались снижения уровня показателей интерлейкинов, характеризующих провоспалительную активность среди больных группы сравнения. Так, в результате проведенного лечения отмеченная динамика сопутствовала содержанию ИЛ-1 β : с $50,24 \pm 3,57$ пг/мл до $10,26 \pm 3,01$ пг/мл ($p < 0,05$), ИЛ-6: с $29,03 \pm 5,53$ пг/мл до $9,49 \pm 2,82$ пг/мл ($p < 0,05$), ИЛ-8: с $53,22 \pm 5,78$ пг/мл до $13,04 \pm 3,18$ пг/мл ($p < 0,05$) и ФНО- α : с $16,91 \pm 3,41$ пг/мл до $5,48 \pm 1,66$ пг/мл ($p < 0,05$). Примечательно, что ни один из показателей провоспалительных цитокинов не достиг пределов среднего значения соответствующего показателя детей группы контроля ($p > 0,05$). Кроме того, в отличие от пациентов основной группы, активность противовоспалительного ИЛ-10 к моменту клинического выздоровления имела лишь тенденцию ($p > 0,05$) к нарастанию.

Безусловным объективным критерием оценки эффективности терапии обследуемых больных следует считать конкретные результаты лечения детей при выписке из клиники с использованием общепринятых критериев: «выздоровление», «улучшение», «без перемен», «ухудшение» (Рисунок 3).

Выяснилось, что среди детей основной группы, которые дополнительно к общепринятой терапии получали гомеопатический препарат Траумель С, «выздоровление» констатировали в 73,9%, «улучшение» в 21,7% случаев, что суммарно составило 95,6%. У одного больного (4,4%) существенных позитивных сдвигов в объективном статусе не наступило (рис. 2). В группе сравнения, в которой дети получали только общепринятую терапию, «выздоровление» наблюдалось почти на 10% меньше (62,5%), «улучшение» зарегистрировано у каждого четвертого больного (25,0%). В данной группе вырос процент пациентов, у которых констатировали отсутствие каких-либо перемен, и они продолжили лечение (8,3%). В одном случае наблюдалось ухудшение (4,4%).

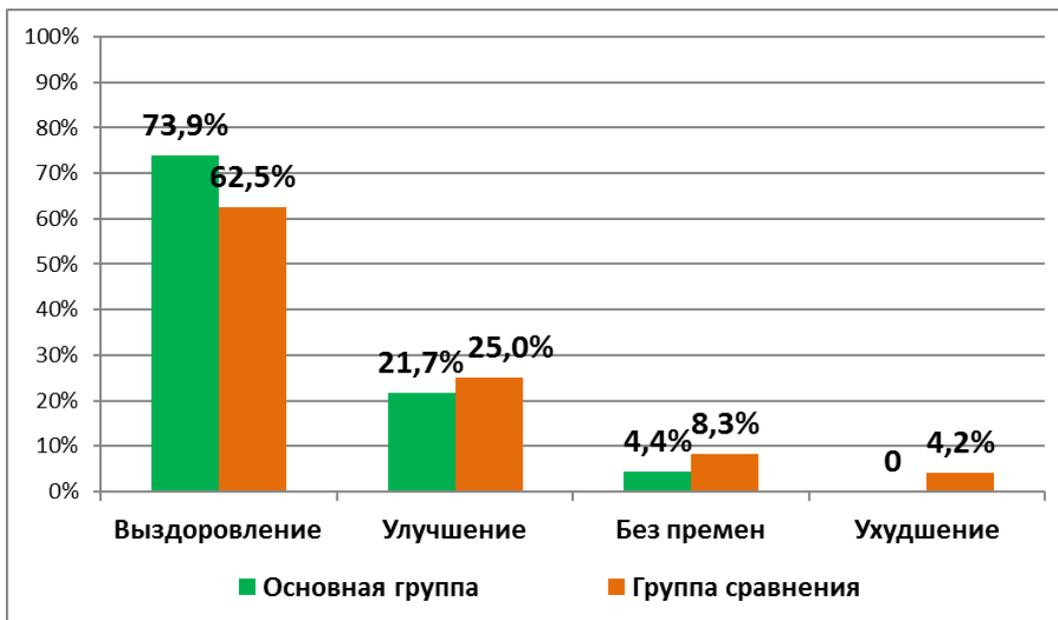


Рисунок 3. Исходы лечения обострения ХПП у детей основной группы и группы сравнения

Таким образом, дополнительное включение в комплекс общепринятой терапии гомеопатического препарата Траумель С свидетельствует о более высокой эффективности лечения обострения ХПП у детей, что подтверждается результатами клинического, лабораторного, в т.ч. иммунологического, и инструментального обследования.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной научной задачи современной педиатрии, которые заключаются в повышении эффективности лечения и качества диагностики хронического паренхиматозного паротита у детей.

1. Удельная значимость ХПП у детей составляет 5,25 % от общего числа пациентов детского возраста со стоматологическими заболеваниями. Активное течение ХПП с 4 – 8 обострениями в год наблюдается в 41% случаев. В остальных случаях регистрируется клинически неактивное течение с проявлениями обострений до 3 раз в году. Первичный диагноз ХПП при направлении в клинику установлен как ошибочный в 61,9 % случаев.

2. Периоду обострения ХПП у детей свойственно наличие припухлости околоушной области (73,4 % случаев – одностороннее, в 26,6 % – двухстороннее); увеличенной в размерах, бугристой ОУСЖ (100 %), в т.ч. болезненной (81,0 %); гиперемии в месте проекции железы (15 %); ограничения открывания рта (26 %); отделения из выводного протока мутного, вязкого секрета (38 %), в т.ч. с примесью гноя (27 %).

3. Обострение ХПП у детей сопровождается выраженными нарушениями цитокинового статуса в виде повышения содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов: ИЛ-1 β ($t = 10,1$; $p < 0,001$), ИЛ-6 ($t = 9,8$; $p < 0,001$). ИЛ-8 ($t = 11,5$; $p < 0,001$), ФНО- α ($t = 10,7$; $p < 0,001$), тенденции к снижению уровня противовоспалительного ИЛ-10 ($t = 1,2$; $p > 0,05$) снижения содержания sIgA в слюне, что определяет патогенетическую целесообразность назначения, прежде всего, противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии.

4. Использование в период ремиссии ортопантомографии и МСТК-сиалографии с предварительным введением в проток ОУСЖ водорастворимого рентгенконтрастного препарата «Омнипак» по разработанной методике с контролируемым давлением и в строго определенной возрастной дозировке, обеспечивает высокое качество исследования, не вызывает выраженных побочных эффектов, не оказывает негативного влияния на ткани ОУСЖ, хорошо переносится больными.

5. Дополнительное включение в период обострения ХПП в состав общепринятой терапии антигомотоксического препарата «Траумель С», наряду с подавлением признаков клинико-лабораторной активности, сопровождается у детей нормализацией цитокинового статуса в виде статистически значимого ($p < 0,05$) снижения продукции провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), нарастанием уровня противовоспалительного ИЛ-10 и содержания sIgA в слюне.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки биологической активности процесса и контроля за проводимой терапией у детей с ХПП рекомендуется, наряду с подсчетом лейкоцитов периферической крови и определением показателя СОЭ, использовать определение С-реактивного белка и содержание сиаловых кислот. Из числа иммунологических показателей с подобной целью целесообразно учитывать также и более информативные значения, касающиеся соотношения провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов и исследования содержание sIgA в слюне.
2. В работе детских специализированных лечебных учреждений рекомендуется использование методик выполнения ортопантомосиалографии у детей в период ремиссии ХПП, связанных с предварительным введением в проток ОУСЖ под контролируемым давлением и в строго определенной возрастной дозе водорастворимого рентгенконтрастного контрастного вещества “Омнипак”. Использование подобной методологии позволяет уменьшить частоту проведения у детей с ХПП – сиалографии, как более инвазивного метода исследования.
3. С целью повышения эффективности лечения обострения ХПП у детей рекомендуется дополнительное включение в состав общепринятой терапии гомеопатического препарата «Траумель С». Эффективность подтверждена клинико-лабораторными, в т.ч. иммунологическими исследованиями, а также более благоприятным исходом лечения. В течение первой недели «Траумель С» (регистрационный №: П N011686/04 от 16.07.10) назначается в виде раствора для внутримышечного введения по 2,2 мл, ежедневно, на протяжении 5 дней. В дальнейшем, по мере стихания воспалительных изменений ОУСЖ рекомендуется применение препарата в виде сублингвальных таблеток для рассасывания (регистрационный №: П N011686/01 от 09.06.10), в течение 10-14 дней в зависимости от наступления срока выздоровления.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Базаева, С.М. Совершенствование современных методов обследования и лечения детей с хроническим паренхиматозным паротитом в период обострения / С.М. Базаева, Г.Н. Москаленко // Клиническая стоматология. – 2012. – № 4. – С. 52 – 54. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, статистическая обработка данных исследования; проведен анализ литературы, совместно с соавтором проведено обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*
2. Базаева, С.М. Клиническая характеристика и состояние местного иммунитета у детей в период обострения хронического паренхиматозного паротита / С.М. Базаева, Е.В. Прохоров // Проблемы экологической и медицинской генетической и клинической иммунологии. – 2018. – № 4. – С. 9 – 13. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, статистическая обработка данных исследования; проведен анализ литературы, проведено обобщение результатов исследования и совместно с соавтором сформулированы выводы исследования)*
3. Базаева, С.М. Состояние интерлейкинового статуса у детей в периоде обострения хронического паренхиматозного паротита / С.М. Базаева, Е.В. Прохоров // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23. – № 3. – С. 193 – 197. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературы, оформила выводы исследования; совместно с соавтором проведено клиническое исследование, статистическая обработка данных)*
4. Алиева, С.М. Ультразвуковая диагностика хронического паренхиматозного паротита у детей в динамике воспалительного процесса / С.М. Алиева // Сборник трудов XXIX конференции молодых ученых МГМСУ. М., 2007. – С. 11 – 12.
5. Алиева, С.М. Ультразвуковая диагностика хронического паренхиматозного паротита у детей в динамике воспалительного процесса / С.М. Алиева, С.В. Дьякова, Г.Н. Москаленко // Сборник трудов IV Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии». М., 2007. – С. 101. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературы, оформила выводы исследования; соавторами проведено клиническое исследование, статистическая обработка данных)*.
6. Базаева, С.М. Совершенствование современных методов обследования детей с хроническим паренхиматозным паротитом в период обострения / С.М. Базаева, Г.Н. Москаленко / Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» по объединенной тематике «Здоровый образ жизни с раннего возраста. Новые подходы к диагностике, профилактике и лечению кариеса зубов». М., 2011. – С.

25 – 26. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, статистическая обработка данных исследования, проведен анализ литературы, совместно с соавтором проведено обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*

7. Базаева, С.М. Применение гомеопатических препаратов в комплексном лечении детей с хроническим неспецифическим паренхиматозным паротитом / С.М. Базаева, Е.Б. Кузнецова, Г.Н. Москаленко / Сборник трудов X Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» по единой тематике «Стоматология и социально значимые заболевания». М., 2013. – С. 27 – 28. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, статистическая обработка данных исследования, проведен анализ литературы, совместно проведено обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*

8. Базаева, С.М. Лечение детей с хроническим неспецифическим паренхиматозным паротитом / С.М. Базаева, О.З. Топольницкий, М.В. Смысленова, А.С. Клиновская // Российская Стоматология. – 2017. – № 1. – С. 5 – 7. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературы, оформила выводы исследования; соавторами проведено клиническое исследование, статистическая обработка данных)*

9. Базаева, С.М. Особенности эпидемиологических сведений при хроническом паренхиматозном паротите у детей / С.М. Базаева // Проблемные вопросы педагогики и медицины. Сборник научных трудов памяти профессора Е.М.Витебского (XIV выпуск). – Донецк, 2019. – С. 98 – 100.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ – интерлейкин

ИЛ-1 β – иммуноглобулин 1 β

ОУСЖ – околоушная слюнная железа

ХПП – хронический паренхиматозный паротит

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

sIgA – секреторный иммуноглобулин А