

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

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Прохоров Е. В.

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим экземплярам, которые
представлены в диссертационный Совет.

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

Донецк – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
 РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ПАРЕНХИМАТОЗНОМ ПАРОТИТЕ У ДЕТЕЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	 14
1.1. Хронический паренхиматозный паротит: терминология, эпидемиологические сведения, классификационные основы, вопросы этиологии и патогенеза, морфогистологическая характеристика.....	14
1.2. Состояние иммунологической резистентности у детей с хроническим паренхиматозным паротитом.....	21
1.3. Характеристика специальных методов диагностики хронического паренхиматозного паротита в современных условиях.....	28
1.4. Методы консервативного лечения хронического паренхиматозного паротита у детей	42
 РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	 53
2.1. Материалы исследования	53
2.1.1. Критерии включения и исключения больных в исследование ...	54
2.1.2. Общая характеристика обследованных больных	55
2.2. Методы исследования	56
2.2.1. Общие клинические методы	56
2.2.2. Методы определения маркеров, отражающих биологическую активность процесса.....	57
2.2.3. Иммунологические методы	58

2.2.4. Методы ультразвукового исследования	60
2.2.5. Рентгенологические методы исследования околоушных слюнных желез.....	61
2.2.6. Математические методы обработки полученных результатов....	66

РАЗДЕЛ 3.

ДАННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ПАРЕНХИМАТОЗНОМ ПАРОТИТЕ (ПО ДАННЫМ КЛИНИКИ).....	68
---	----

РАЗДЕЛ 4.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ СПЕЦИАЛЬНЫХ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРЕНХИМАТОЗНОМ ПАРОТИТЕ У ДЕТЕЙ	74
--	----

РАЗДЕЛ 5.

СОСТОЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СТАТУСА И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРЕНХИМАТОЗНЫМ ПАРОТИТОМ.....	83
---	----

РАЗДЕЛ 6.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРЕНХИМАТОЗНОГО ПАРОТИТА В ПЕРИОДЕ ОБОСТРЕНИЯ У ДЕТЕЙ	89
---	----

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
------------------	-----

ВЫВОДЫ	115
--------------	-----

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности научной темы исследования при изучении 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, 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 хронического паренхиматозного паротита 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 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 хронического паренхиматозного паротита 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 хронического паренхиматозного паротита 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, 1984, 2006, 2009).

В настоящее время существует достаточное количество высокоинформативных специальных методов обследования детей с хроническим паренхиматозным паротитом. Описана методика рентгенконтрастного исследования околоушной слюнной железы с использованием масляных и водорастворимых веществ (Г. М. Москаленко, 1999,). Однако отмечены трудоемкость исследования и невозможность его выполнения в период обострения хронического паренхиматозного паротита (Г. М. Москаленко, А. Г. Надточий, 2001). В этой связи методы рентгенконтрастного исследования у детей, страдающих хроническим паренхиматозным паротитом, 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 al., 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; S.F. Sencer, 2012). Таким образом, на

сегодня остаются чрезвычайно актуальными вопросы, связанные с повышением эффективности лечения и совершенствованием рентгенконтрастных методов диагностики хронического паренхиматозного паротита у детей, а также совершенствования дополнительных методов, прежде всего, рентгендиагностики околоушной слюнной железы у детей с хроническим паренхиматозным паротитом.

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 ортопантомосиалографии околоушной слюнной железы с применением водорастворимого рентгенконтрастного вещества “Омнипак”.

Задачи исследования:

1. Установить удельную значимость хронического паренхиматозного паротита в структуре стоматологических заболеваний у детей, частоту клинически активного и неактивного течения болезни среди пациентов различных возрастных групп, процент расхождения первичного диагноза (по данным клиники).
2. Изучить частоту регистрации и характер клинических, эхографических и рентгенологических проявлений хронического паренхиматозного паротита у детей в период обострения.
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 хронического паренхиматозного паротита.
4. Усовершенствовать методику ортопантомосиалографии околоушных слюнных желез, связанную с использованием водорастворимого контрастного вещества “Омнипак”.
5. Определить показания и оценить эффективность различных методов лечения обострения хронического паренхиматозного паротита у детей, в том

числе с дополнительным включением в состав общепринятой терапии антигомотоксического препарата.

Объект исследования: хронический паренхиматозный паротит у детей в возрасте от одного года до 12 лет.

Предмет исследования: современные эпидемиологические сведения, касающиеся хронического паренхиматозного паротита 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 хронического паренхиматозного паротита 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 хронического паренхиматозного паротита.

Впервые на основании изучения ранговой патогенетической детерминанты баланса провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в период обострения хронического паренхиматозного паротита подтверждена целесообразность использования, прежде всего, противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии, направленной на устранение острых воспалительных изменений околоушной слюнной железы.

Доказано положение о необходимости потенцирования противовоспалительного и иммунокорректирующего эффекта у детей в период обострения хронического паренхиматозного паротита путем дополнительного включения в комплекс общепринятой терапии гомеопатического препарата «Траумель С», оказывающего позитивное влияние на основные звенья

патогенеза воспалительного процесса с последовательным существенным повышением эффективности лечения.

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

Усовершенствованы методика выполнения ортопантомосиалографии и МСКТ-сиалографии у детей в период ремиссии хронического паренхиматозного паротита, связанные с предварительным введением в проток околоушных слюнных желез под контролируемым давлением и в строго определенной возрастной дозировке водорастворимого рентгенконтрастного вещества «Омнипак».

Теоретическая и практическая значимость работы.

Установленное снижение концентрации sIgA в слюне у детей следует расценивать как один из механизмов несостоятельности местного иммунитета, что, в свою очередь, можно рассматривать в качестве важного фактора, предшествующего развитию или обострению ХПП. Определено, что период обострения ХПП у детей сопровождается нарушением баланса цитокинового статуса за счет повышения активности в сыворотке крови провоспалительных цитокинов и снижения уровня противовоспалительного интерлейкина. В практическую работу педиатров и детских стоматологов предложен метод лечения хронического паренхиматозного паротита 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 хронического паренхиматозного паротита 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 ортопантомосиалографии и у детей в период ремиссии хронического паренхиматозного паротита, связанная с предварительным введением в проток околоушных слюнных желез 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. В основу методологического обследования детей с ХПП положена методика, разработанная на кафедре детской хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Московского Государственного Медико-стоматологического Университета. С целью решения задач исследования с учетом классификационных критериев градации ХПП, предложенных в методике, нами использована модифицированная схема классификации заболевания, в которой учитывали период хронического паротита, в частности, «обострения» или «ремиссии» и указание на активное или неактивное течение, соответственно. Исследование проведено в два этапа. На первом этапе установлены частота регистрации активного и неактивного течения заболевания. Выполнено распределение детей с ХПП по возрасту и характеру течения. Обследовано 105 детей в возрасте от одного года до 12 лет в период обострения ХПП. Изучены клиничко-лабораторные проявления болезни, а также эхографические и

рентгенологические признаки обострения ХПП. Определены показания для назначения препарата, обладающего, прежде всего, противовоспалительным и иммуномодулирующим свойством. 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, ортопантомсиалография) 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.

Положения, выносимые на защиту.

Период обострения хронического паренхиматозного паротита 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 хронического паренхиматозного паротита 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 хронического паренхиматозного паротита 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 хронического паренхиматозного паротита с последовательным повышением эффективности лечения заболевания в целом.

Использование в период ремиссии ортопантосиалографии и МСТК-сиалографии с предварительным введением в проток околоушных слюнных желез 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 околоушной слюнной железы, хорошо переносится больными.

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».

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 хроническим паренхиматозным паротитом, 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.

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.

РАЗДЕЛ 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ПАРЕНХИМАТОЗНОМ ПАРОТИТЕ У ДЕТЕЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. Хронический паренхиматозный паротит: терминология, эпидемиологические сведения, классификационные основы, вопросы этиологии и патогенеза, морфогистологическая характеристика

Среди патологии челюстно-лицевой области особого внимания заслуживают воспалительные заболевания слюнных желез (сиалоадениты). По мнению ряда исследователей, частота регистрации сиалоаденитов ежегодно увеличивается [86, 180, 139].

В детском возрасте хронический паренхиматозный паротит (ХПП) является наиболее распространенным заболеванием среди всех видов сиалоаденитов [7, 11, 84, 123, 163]. ХПП описан также под другими названиями, в частности, – рецидивирующий паротит, кистозный паротит и т.д. [66,68]. В зарубежной специальной литературе болезнь обозначается как JRP – juvenile recurrent parotitis (ювенильный рецидивирующий паротит [128,193,196,201, 216, 220], или CRP – chronic recurrent parotitis (хронический рецидивирующий паротит) [156, 214, 221, 225].

Согласно современным воззрениям ХПП рассматривается как первично-хроническое неспецифическое воспалительное заболевание слюнных желёз неуточненного происхождения, с мало изученным патогенезом, характерными чертами которого является рецидивирующее течение, основным проявление которого является припухлость околоушной железы и / или ее болезненность [29,39,52,59,66,124,193,209,214,216,217].

Воспалительные заболевания околоушной слюнной железы у детей составляют в среднем 5 – 7% от количества всех воспалительных заболеваний

челюстно-лицевой области [7,11,39]. По другим данным, на долю воспалительных заболеваний околоушных слюнных желез приходится 13 -15% [42].

В то же время удельная значимость ХПП среди всех воспалительных заболеваний слюнных желез у детей составляет более 85% [66,68].

По данным многочисленных исследований встречаемость ХПП колеблется в возрастных пределах от 4 месяцев до 16 и регистрируется преимущественно у мальчиков [59,66,128,193,196,216].

Изучая классификационные основы ХПП, следует констатировать, что в настоящее время существует несколько классификаций данного заболевания, которые используются в педиатрической стоматологии. Согласно одной из них паротит различают по течению на острый и хронический [64,84,219]. В свою очередь хронический паротит классифицируется как неспецифический в виде интерстициальной формы, связанной с поражением междольковой интерстициальной ткани и паренхиматозной формы [59,66,68]. Различают также специфический характер процесса (туберкулез, актиномикоз, сифилис и др.) [64,84,219].

Одну из классификаций предложила В.Н. Матина и соавт. [62]. В ней авторы выделяют 3 формы хронического паротита, такие как интерстициальная, паренхиматозная и протоковая форма.

Рассматривается также градация хронического паротита на первично-хронический (первичное заболевание) и вторично-хронический (продолжение острого сialoadенита, проявление системных заболеваний, например, болезнь Шегрена [4,23,87].

Наряду с отмеченными выше классификациями, существует еще одна, основанная на определяющем типе возбудителя, т.к. в предыдущие годы считалось, что ХПП развивается вследствие поражения околоушной железы вирусом эпидемического паротита. В этой связи предполагалось вирусное (вирус эпидемического паротита, аденовирус, гриппа и т.д.), бактериальное, либо

поражение железы смешанной флорой (стафилококк, пневмококк, стрептококков и т.д.) [10,12,67,101].

Наконец, отдельно выделяют лимфаденит околоушной железы, т.н. ложный паротит Герценберга, а также лимфогенный паротит [84,219].

Дополнительно предлагается ввести понятие «сиалоаденопатия» или дисфункция слюнных желез и врожденные пороки развития ввиду того, что названные состояния могут во многом предопределить развитие воспалительных заболеваний слюнных желез и околоушной слюнной железы, в частности [64].

Рядом исследователей подчеркнута роль генетических факторов в развитии хронического рецидивирующего паротита у детей [55, 56, 59, 195, 221]. В частности, E. Reid et al. [195], описывает семью, в которой у четырех членов был диагностирован типичный JRP, а у двух других предполагалась нетипичная форма заболевания. По заключению исследователей, характер сегрегации в семье согласуется с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью гена, что свидетельствует, по крайней мере, о безусловной роли наследственных факторов в генезе заболевания.

Одним из подтверждающих факторов, касающихся роли генетической предрасположенности, следует признать работу C. Wittekind et al. [227], которые диагностировали CRP в детском возрасте у монозиготных близнецов.

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос, касающийся этиологических факторов и некоторых вопросов патогенеза ХПП у детей [4,11,40,160,188,199].

Изначально некоторые исследователи рассматривали вирус эпидемического паротита (ВЭП) в качестве пускового фактора развития ХПП, учитывая обнаруживаемые при этом дистрофические изменения в околоушной слюнной железе, вызываемые вирусом. Более того, Д.Ш. Дендириани [38] установил, что среди больных с хроническим паротитом оказалось 87,6% перенесших эпидемический паротит (ЭП) и показал, что хроническое воспаление развилось уже в ранее пораженных железах. Напротив, Г.Н. Москаленко [66], О.В. Рыбалов и соавт. [89]. Исследователи, обследовав большую группу пациентов с ХП, не

обнаружили у них каких-либо нарушений в околоушных железах после излечения детей от ЭП. Таким образом, выполненные исследования не подтвердили ведущей роли ВЭП в качестве определяющего этиологического фактора ХПП. К тому же следует отметить, что массовая вакцинация против ЭП не привела к уменьшению заболеваемости детей ХПП [59,88,89].

В.В. Афанасьев и В.И. Виноградов [3] после проведения серологических исследований, показали, что ХПП может развиваться независимо от ЭП, однако последний может развиваться вторично на фоне имеющегося поражения слюнных желез.

В.В. Афанасьев (2001) полагает, что ХПП развивается первично вне зависимости от того, был ли контакт с вирусом или не был.

Предполагается также, что ХПП может быть следствием поражения околоушной железы цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, парамиксовирусами и другими вирусами [127,148,218,219,227]. Примечательно, что Dilu NJ, Giyulu N [148] у четверых детей с ХПП обнаружили ВИЧ-инфекцию, однако связь между данным вирусом и возможным развитием сиалоаденита осталась до конца не изученной.

Многие авторы полагают, что в развитии ХПП важное место принадлежит инфекции, восходящей по протоку из ротовой полости [105,108]. Вместе с тем, В.В. Афанасьев [5,7] убежден, что инфекционный агент не приводит к развитию ХПП из-за высоких бактерицидных свойств слюны.

Наряду с инфицированием восходящим путем через слюнный проток, возможно инфицирование околоушной слюнной железы и нисходящим путем, т.е. по лимфатическим и кровеносным сосудам [59,130,152,198,215]. При этом источником хронической инфекции железистой ткани могут быть лимфатические сосуды самой железы, множественные поверхностно и глубоко расположенные лимфатические узлы, собирающих лимфу, как из самой железы, так и из области лба, век, височной области, основания носа, ушной раковины, наружного слухового прохода, гайморовой пазухи, полости рта [161]. Таким образом, проникновение инфекции в слюнную железу может осуществляться

несколькими путями: стоматогенным (дуктогенный), лимфогенным, гематогенным и контактным, т.е. по продолжению. В развитии ХПП и его рецидивировании у детей ведущее значение принадлежит факту задержки оттока слюны и стоматогенный путь инфицирования.

Кроме того, развитие ХПП может зависеть от влияния, как общих, прежде всего, состояния иммунологической резистентности организма ребенка, так и местных факторов, в частности от нарушения слюноотделения, вызванного высокой вязкостью слюны [150,180,198,207,215,217].

В этом свете важно отметить, что слюнные железы, выполняют роль органов экзокринной секреции, выделяя слюну, которая содержит ряд биологически активных веществ. В частности, доказано участие слюнных желез в процессах местного иммунитета, связанное с синтезом и секрецией sIgA тканями околоушных слюнных желез [131,136,189].

Установлено, что околоушная слюнная железа, образует белково-содержащий секрет, обеспечивающий целостность слизистой оболочки ротовой полости и, который рассматривается как один из факторов, предрасполагающих размножению микрофлоры. Показано, что в случаях воспалительного поражения слюнных желез выработка секрета снижается, повышается его сгущение, происходит активное слущивание эпителия протоков [90].

Между тем, О. Nahlieli et all. [182], основываясь на данных эндоскопической картины протоков при выполнении сиалэндоскопии предложил свое видение данной проблемы. Основной причиной, по мнению автора, является отчетливо видимое сокращение кровеносных сосудов, которое последовательно оказывает негативное влияние на секрецию слюнных желез.

Многими авторами не без должного обоснования в генезе ХПП подчеркивается значение врожденных изменений системы концевых протоков железы и дисплазии ее ткани с образованием кистозных полостей [84, 221]. По мнению исследователей, врожденные кистоподобные расширения, по сути, сиалозктазы, ведут к застою слюны, в результате чего нарушается естественное самоочищение протоков с последующим восходящим стоматогенным или

дуктогенным инфицированием железы [58,84,91,101,105,107]. В пользу этого предположения свидетельствуют выявляемые при ХПП признаки наследственных заболеваний слюнных желез [84, 91, 101].

В частности, согласно исследованию, Bhattarai M. et Wakode P.T. [116], классическим патологическим изменением при ХПП является протоковая эктазия внутрижелудочкового протока. При этом, по данным авторов, различные методы визуализации часто демонстрируют у больных подобную патологию протоков, иногда менее выраженную, на бессимптомной стороне.

Некоторые ученые полагают, что определенную роль играют преморбидные заболевания, которые участвуют в реализации формирования вначале острого сиалоаденита, а затем и в хронический [10].

Babal P, Sarova L. [114] при обследовании детей с ХПП обнаружили в сыворотке крови аутоантитела к цитоплазме ацинарных клеток и к цитоплазме протоковых клеток, в основном IgM класса. Исследование дало основание авторам предполагать аутоиммунную природу заболевания. Наряду с этим имеются данные о возможности трансформации хронического вялотекущего воспалительного процесса слюнных желез в аутоиммунное заболевание [102,150].

ХПП может возникать при наличии сопутствующих хронических заболеваний организма. Так, О.В. Рыбалов, [89], И.Ф. Ромачева и соавт. [84], В.В. Афанасьев и И.Ф. Ромачева [7] отмечают, что в подобных ситуациях наблюдается двустороннее увеличение слюнных желез как компенсаторная реакция с последующим развитием хронического сиалоаденита.

Имеются описания нарушения функции слюнных желез у больных сахарным диабетом [5,114,147,121]. Заслуживают внимания сообщения В.В. Афанасьева [4] о двухстороннем увеличении околоушных слюнных желез у больных сахарным диабетом.

При гистологических исследованиях JRP проявляется в трех стадиях: I стадия с перидуктальной лимфоцитарной инфильтрацией; стадия II, показывающая

образование лимфатических фолликулов; стадия III, которая редко наблюдается, с лимфатической трансформацией железы [5].

Подводя итоги настоящего раздела, следует констатировать, что ХПП у детей необходимо рассматривать как полиэтиологическое, мультифакториальное заболевание [56, 180, 201, 217]. При этом важно заметить, что наличие большого количества теорий развития ХПП ставит под сомнение целесообразность применения строго этиопатогенетических методов лечения, в связи с чем актуален поиск новых методов, не зависящих от причины развития заболевания.

Важным в современных условиях является диагностика заболеваний слюнных желез и, в частности ХПП. В течении заболевания условно разделяют 3 стадии, характеризующиеся, соответствующими клиническими и рентгенологическими проявлениями. В зависимости от частоты обострений заболевания на протяжении года различают начальную (1 – 2), клинически выраженную (3 – 4) и позднюю стадии (5 – 6). Также с учетом числа обострений, клиницисты различают при ХПП активное и неактивное течение [23, 52, 66, 68].

Циклическое течение ХПП отличается различной частотой и продолжительностью обострений. При этом рецидивы болезни чередуются с периодами благополучия, которые могут длиться от нескольких недель до месяцев [59, 66, 68].

В классическом варианте заболевание начинается внезапно с одно- или двустороннего поражения слюнных желез. В области околоушной железы появляется припухлость, может быть повышение температуры тела. Отек тканей иногда самостоятельно исчезает через 5 - 7 дней. Как правило ХПП протекает длительно, сопровождаясь периодическими обострениями, умеренным увеличением в размере слюнной железы; в случаях обострения — с выраженной болезненностью при пальпации. При этом из протока может отделяться мутная слюна, при абсцедировании — с примесью гноя.

Следует заметить, что нередко диагностический поиск вызывает затруднения [133,154,193,224]. Часто ранние клинические признаки патологии слюнных желез остаются маломанифестными, незамеченными, поэтому изменения,

происходящие в гистоморфологической структуре желез, прогрессируют в разной степени у различных пациентов и, поэтому, не всегда идентичны. При этом паренхиматозная форма ХП у детей характеризуется воспалением паренхимы слюнной железы с постепенным замещением ее фиброзной тканью, в результате чего происходят глубокие функциональные нарушения фиброза [66,68,71,72,223].

Освещая вопросы диагностики ХПП, необходимо обратить внимание на то, что при обследовании детей с ХП, по данным многим исследователей наблюдается высокий, до 30 – 50, процент диагностических ошибок [66,68]. Примечательно, что зачастую пациенты с заболеваниями слюнных желез обращаются к специалистам смежных специальностей (терапевту, хирургу, онкологу). Подобные обстоятельства определяют целесообразность усовершенствования используемых в повседневной практике дополнительных, прежде всего, лучевых методов диагностики ХПП у детей.

1.2. Состояние иммунологической резистентности у детей с хроническим паренхиматозным паротитом

В аналитическом обзоре литературы ХПП у детей рассматривается как мультифакториальная патология, при которой, наряду с генетической предрасположенностью, учитывается негативная роль влияния внешне средовых и эндогенных факторов, в частности инфекционных, прежде всего, респираторных, заболеваний, анатомических аномалий ОУСЖ и ее протоков, несостоятельность иммунокомпетентной системы на системном и на локальном уровне и др. [56, 59, 180, 201, 217].

В последние годы в патогенезе многих хронических заболеваний, в т.ч. воспалительного происхождения большое внимание уделяется иммунологической реактивности организма ребенка, в частности реакциям клеточного иммунитета с участием В- и Т-лимфоцитов [2].

Согласно исследованиям Фасхутдинова Д.К. [102] у большинства больных хроническим неспецифическим сиалоаденитом (ХНС) в период ремиссии на фоне неспецифических изменений периферической крови обнаружено увеличение количества лимфоцитов, не экспрессирующих CD45. Характерными для патогенеза данного заболевания, по мнению автора, оказались изменения активационных и дифференцировочных рецепторов лимфоцитов, экспрессирующих CD16, CD45, CD71, CD11b, Anti-IgM, а также повышение экспрессии CD25, что свидетельствует о высокой антигенной нагрузке.

Встречаются исследования, предполагающие возможность трансформации хронического вялотекущего воспалительного процесса слюнных желез в аутоиммунное заболевание [102, 150].

Хронический рецидивирующий паротит (CRP) у детей изредка наблюдается в связи с заболеванием вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), различными формами фагоцитарной дисфункции и, редко, - в случаях с недостаточностью гуморального иммунитета.

Ранее сообщалось о единичных случаях развития CRP у детей с изолированным дефицитом иммуноглобулина, в частности, подкласса IgG3, общим вариабельным иммунодефицитом или селективным дефицитом IgA [134].

Н. Н. Akar и соавт. [110], также представили клиническое наблюдение шестилетнего мальчика с селективным дефицитом IgA, у которого наблюдалось десять эпизодов рецидивирующего отека и воспаления околоушной железы. При этом исследование показало значительное снижение уровня IgA (менее 7 мг/дл, при нормальном диапазоне: 36 - 268 мг/дл). Остальные подгруппы иммуноглобулинов, включая IgE, IgM, IgG и IgG, находились в пределах нормы.

V. Shkalim и соавт. [200], описали случай изолированного дефицита иммуноглобулина IgA у ребенка без признаков аутоиммунного заболевания. Поскольку IgA является основным иммуноглобулином, секретируемым на поверхности слизистой оболочки, включая респираторный, желудочно-кишечный тракты, а также в слюну, дефицит IgA, по мнению исследователей,

может быть одним из механизмов развития CRP. В этой связи авторы рекомендуем тестировать IgA и другие иммуноглобулины во всех случаях рецидивирующего паротита.

W.A. Marsman, R. N. Sushic [168] представили наблюдение рецидивирующего паротита за ребенком с изолированным дефицитом субкласса 3 иммуноглобулина G.

Согласно наблюдению B. Friis et al. [135], у двух детей с рецидивирующим паротитом биопсия губной слюнной железы подтвердила признаки хронического сиалоаденита. Выполненные авторами иммунофлуоресцентные исследования обнаружили отложения иммуноглобулинов и комплемента в юкстацинарных мелких сосудах. Первый ребенок страдал также глютенной энтеропатией, дефицитом IgA и имел высокие титры антиядерных антител (ANA), и присутствовала фиксация ANA *in vivo* на ядрах различных клеток в губе, коже и тощей кишке. Случай 2 показал отложение IgM в дермо-эпидермальном соединении кожи. Эти данные свидетельствуют о том, что аутоиммунная реактивность и иммунные комплексы могут играть роль в патогенезе этого расстройства.

Следует констатировать, что околоушные слюнные железы весьма чувствительно реагируют на инфекционную, в частности вирусную агрессию. Так, О. В. Возгомент [23], на основании совокупности ультразвуковых и клинико-лабораторных данных обследования 37 детей с острой вирусной инфекцией, а также данных аутопсии 10 детей, умерших от осложнений при острых вирусных инфекциях, выявил наличие реакции лимфоидной ткани в околоушных железах в сочетании с системной гиперплазией лимфоидных органов, интегральным показателем которой является коэффициент массы селезенки.

Фасхутдинов Д. К. [102] у больных с хроническим неспецифическим сиалоаденитом выявил существенные изменения местного иммунитета, связанные с нарастанием концентрации S-IgA в протоковой слюне без изменения концентрации белка на фоне резкого снижения саливации. Также автором у

большинства больных установлено нарушение функциональной активности иммунной системы, в виде увеличения количества лимфоцитов, не экспрессирующих CD45, которые, как известно, выполняют активирующую функцию в иммунном ответе. В исследовании автором показано, что в результате применения полиоксидония в комплексном лечении этих больных концентрация S-IgA в протоковой слюне снижалась и существенно возрастала саливация. Кроме того, позитивные сдвиги касались лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD45, Anti-IgM, CD71, CD lib, HLA-DR. При этом у большинства пациентов снизилась экспрессия CD25, что, по мнению автора, свидетельствовало об уменьшении антигенной нагрузки, а зарегистрированное увеличение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 в процессе лечения отражало нормализацию показателей клеточного иммунитета.

Важным объектом изучения при ХПП следует считать частое присоединение инфекционного начала ввиду чего в организме ребенка, как известно, развиваются иммунные реакции со сложными клеточными взаимодействиями. Регуляторами этих сложных взаимодействий являются специальные белковые молекулы – цитокины. Это группа гормоноподобных белков и пептидов, которые синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток [40]. Биологические функции цитокинов подразделяются на три группы и связаны, во-первых, – с управлением гомеостаза иммунной системы, во-вторых, – осуществляют контроль за ростом и дифференцировкой клеток крови (система гемопоэза) и, в-третьих, – принимают участие в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на воспалительные процессы, свертывание крови, кровяное давление. В целом цитокины принимают участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности жизни клеток, а также в управлении апоптозом [40]. На сегодня к ним относят интерлейкины (ИЛ), интерфероны (ИНФ), колониестимулирующие факторы, факторы роста и др.

Каждый цитокин обладает перекрещивающейся, синергической или ингибирующей активностью по отношению к другим цитокинам. По

функциональной активности цитокины условно разделяют на основные группы: «провоспалительные» (ИЛ-1, ФНО, хемокины, ИФН γ); участвующие в клеточной деструкции (ФНО, ИЛ-2, ИЛ-15, ИФН- γ); в синтезе АТ (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13); в аллергических реакциях (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) и «антивоспалительные» (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста). Установлено, что цитокины принимают участие в регуляции развития воспаления и иммунного ответа, что проявляется в целом защитой от инфекционных агентов и восстановлением поврежденных тканей. В костном мозге, в тимусе и лимфоидных органах постоянно происходит спонтанный синтез цитокинов, выполняющих функции ростовых факторов, которые связываются с рецепторами на клетках-предшественницах, стимулируя процессы их пролиферации и дифференцировки. В очаге инфекции бактериальные компоненты и продукты (например, липополисахарид грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных микроорганизмов или ДНК, богатая CpolyG последовательностями), взаимодействуя с паттернраспознающими рецепторами (Toll-рецепторами), индуцируют синтез макрофагами так называемых провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, -6, -8, -18, ФНО, хемокины, интерлейкин-12, стимулирующий дифференцировку Т-хелперов I типа), которые связываются с рецепторами на других макрофагах, лимфоцитах и эндотелиальных клетках [91]. Среди основных функций цитокинов исследователи рассматривают активирование эндотелия, что приводит к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезивных молекул и усилению прокоагулянтной активности, усиление притока лейкоцитов из кровяного русла в очаг инфекции, активирование синтеза фагоцитирующими клетками бактерицидных молекул — супероксидных и нитроксидных радикалов. В динамике воспалительного процесса упомянутые макрофаги начинают продуцировать противовоспалительные цитокины — ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующий ростовой фактор, которые, связываясь со своими рецепторами на клетках и посылая к ядру сигналы ингибирования функций фагоцитирующих клеток, в том

числе продукции провоспалительных цитокинов. Известно также, что цитокины, контролирующие силу и форму специфического иммунного ответа, продуцируются Th1 (гамма-интерферон и туморнекротизирующий фактор β) или Th2 (интерлейкины-4, -5, -6, -10, -13). Первая группа цитокинов обеспечивает преобладание клеточного иммунного ответа над гуморальным, а вторая обеспечивает перевес гуморального иммунного ответа над клеточным. Например, продукт Th2 интерлейкин-4 ингибирует большинство функций макрофагов, активированных гамма-интерфероном. Интерлейкин-10 ингибирует представление антигена, продукцию провоспалительных цитокинов, является синергистом ИЛ-4. Продукт Th1 гамма-интерферон ингибирует функции В-лимфоцитов, участвующих в гуморальном ответе. Таким образом, под влиянием отдельных цитокинов и их сочетаний может изменяться характер специфического иммунного ответа [91].

В этой связи, важно признать, что сведения о роли отдельных цитокинов в патогенезе хронических инфекционных болезней являются относительно новыми, а при ХПП у детей подобные исследования не проводились вовсе. Поэтому включение в комплекс обследования пациентов с воспалительным заболеванием ОУСЖ современных методов оценки цитокинового статуса может явиться объективным основанием для назначения иммуотропных препаратов.

Также некоторые отечественные и зарубежные исследователи для диагностики ХПП у детей считают целесообразным использование иммунологических методов исследования. Имеются литературные данные о том, что содержание иммуноглобулинов в слюне в норме и при воспалительных заболеваниях слюнных желез существенно различаются [98], отмечает повышение IgA при ХПП у детей. Напротив, по данным Oon CH, Lee J. (1972) при воспалительных заболеваниях слюнных желез уровень IgA снижается, что, по мнению автора, является одним из звеньев патогенеза заболевания. В этой связи V. Shkalim (2004) рекомендует включить иммунологический метод в диагностический алгоритм ХПП. Такого же мнения придерживаются E. Papadopoulou-Alataki et al., (2015) и H.H. Akar, (2014).

Для оценки местного иммунитета ротовой полости исследователи рекомендуют комплексно определять содержание IgA, sIgA, IgG в смешанной нестимулированной слюне пациентов в период обострения, после купирования симптомов обострения и в период ремиссии А.В.Зорян, (2004), Н.Н.Акар, (2014).

W. A. Marsman et al. (1999) описывают клиническое наблюдение развития ХПП у девочки с изолированным дефицитом IgG3. Ericson S. (1996) показал, что в слюне у детей с хроническим рецидивирующим паротитом, содержится повышенное количество альбумина, IgA, лактоферрина и калликреина по сравнению со здоровыми сверстниками.

Еще одной причиной, которая неоднократно обсуждалась в научной и практической литературе соответствующего профиля — это вопрос о микроорганизмах, вызывающих и поддерживающих воспалительный процесс в слюнных железах. В микробиологических исследованиях в последние годы широко используется техника анаэробного культивирования, которая позволяет выявить значительно более широкий спектр микроорганизмов по сравнению с ранее применявшимся методом посевов микрофлоры, который, однако, не потерял своего значения и до настоящего времени [31]. Выявление микрофлоры с последующим определением ее чувствительности к бактерицидным препаратам, а также применение обоснованной иммунотерапии, которая способствует коррекции специфической резистентности организма, поможет значительно повысить эффективность лечения хронического неспецифического сиалоаденита.

Таким образом, на современном этапе развития медицины в целом и в частности челюстно-лицевой хирургии необходимо использовать комплексный подход, включающий изучение иммунного статуса, микробиоценоза, состава периферической крови при условии тщательного контроля клинической картины заболевания в процессе лечения с использованием противомикробных, иммуномодулирующих, общеукрепляющих средств. Такого комплексного подхода к решению данной проблемы проведено не было, что послужило основанием для формулирования цели и задач нашего исследования.

1.3. Характеристика специальных методов диагностики хронического паренхиматозного паротита в современных условиях

В настоящее время в современной специальной отечественной и в зарубежной литературе немало внимания уделено дополнительным методам диагностики ХПП у детей (Г.Н. Москаленко, 1998, Н.А. Рабухина, 1991, Н.П. Обиня, 2012, М.В. Выключ, 2010, В. Schorr et al., 2016, S.O. Adeboye et al., 2014).

Как отмечалось в подразделе 1.1. литературного обзора, клиническая диагностика острых воспалительных заболеваний слюнных желез характеризуется высокой частотой диагностических ошибок. Основными причинами этого являются схожесть клинических проявлений ХПП с различными формами острых воспалительных процессов мягких тканей лица и шеи, отсутствие четких клинических граней перехода одной нозологической формы в другую, невысокая диагностическая специфичность дополнительных общеклинических методов обследования (Казакова Ю.М., Походенько-Чудакова И.О., 2005; Конев Д., 2005, Выключ М.В. и соавт., 2007; Mandel L, Bijoor R., 2006).

Для осуществления дифференциальной диагностики заболеваний слюнных желез проводят общие и специальные методы обследования (Menauer F, Jager L., 1999).

Наряду с классическими диагностическими методами (сбор анамнеза, осмотр и пальпация околоушной железы, исследование общего анализа крови и общего анализа мочи и др., которые рекомендуется проводить всех больным (М.М. Пожарицкая с соавт, 1991, П.И. Ивасенко, 1995), выполняют специальные методы дополнительного обследования, которые включают в себя зондирование выводных протоков, сиалометрию, сиалографию, пантомосиалографию, цитологический и качественный анализ слюны и другие.

Между тем, несмотря на существование большого количества разнообразных методов исследования, позволяющих выявить те или иные изменения для

подтверждения диагноза, многие авторы указывают на встречающиеся трудности дифференциальной диагностики (Н.П. Обиня, Лежнев Д.А., Афанасьев В.В. 2012).

Особое важное значение для диагностики ХПП придается методам лучевой диагностики, с помощью которых возможно изучение как топографии органа, так и его функциональных возможностей. Тем не менее, по данным ряда исследователей на сегодня отсутствует единый диагностический подход к заболеваниям слюнных желез (И.Ф. Ромачева и соавт., 1987; А.Ю. Васильев и соавт., 2007; В.В. Афанасьев, М.Р. Абусаламов 2008; В.О. Литвин 2010; М.Р. Escudier et al., 2003; P Katz., M.N. Fritsch, 2003 и др.).

В специальной литературе активно обсуждаются большие возможности применения ультразвукового исследования слюнных желез (Джохри В., 2004; Семенова Т.В и соавт., 2006; Смысленова М.В. и соавт., 2012; Grintzmann N и соавт. 1986; Encina S и соавт, 1996; Murrat M.E, 1996, Shimizu M, 1998; Выключок М.В., 2008; А.С. Клиновская и соавт, 2017). Внедрение ультразвукового исследования высокого разрешения для оценки патологических изменений мягких тканей лица и шеи необходимо для точной и оперативной постановки диагноза, что во многом определяет тактику лечения и прогноз заболевания (Садиков Ю.З. и соавт., 2004; М.В. Выключок, 2010, Смысленова М.В., и соавт. 2014; V.Jain et al., 2000, V.V. Narsimha Rao et al., 2014).

Известно, что диагностическая значимость физикального обследования составляет 54%, а использование эхографии – 87% (О.И.Сенчилов, 1991, Fernandez-Martinez et al., 1997, Mayumi S et al, 1998).

Согласно исследованиям Grintzmann N (1989), О.И. Сенчилова (1991), диагностическая точность метода при остром воспалении околоушной железы составляет 96%, при хроническом – 93%. Очевидным преимуществом ультразвукового исследования является возможность выявить не только нарушения в паренхиме железы, но и расширение выводных протоков, что позволит улучшить дифференциальную диагностику между сиалолитиазом,

протоковой формой паротита и паренхиматозным паротитом, а также подобрать правильную тактику лечения (Zenk J et al., 2001).

Mayumi et al. (1998) наблюдали увеличение эхогенных зон и снижение гипоэхогенных областей в 3 слюнных железах одновременно с уменьшением выраженности клинической симптоматики воспалительного процесса. Rubaltelli et al. (1987) обследовали 10 пациентов и рекомендовали УЗ-сканирование для детей с ХПП ввиду того, что данная категория пациентов оказалась предрасположенной к побочным эффектам сиалографии.

А.Г. Надточий (1995) подчеркивает возможность многократного применения ультразвукового исследования желез. Использование эхографии, по мнению автора, позволяет выявить индивидуальные особенности анатомии слюнных желез, предвидеть характер течения заболевания, которые могут повлиять на терапевтическую тактику ведения пациента.

Важным представляется и то, что высокая диагностическая ценность метода позволяет ограничить использование сиалографии и сократить применение таких инвазивных методов исследования, как биопсия мягких тканей. Кроме того, ультразвуковое исследование позволяет избирательно направлять пациентов на такие экономически затратные методы, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, т.к. в ряде случаев для верификации диагноза достаточно использование только эхографии слюнной железы Надточий А.Г., Москаленко Г.Н. (2002), В. Джохри (2003).

Miziara ID, Campelo VE. (2005) наблюдали пациентов в остром периоде ХПП и через год после обострения. Авторами показано, что эхография объективно отражает состояние регенерации ткани слюнной железы, что не всегда удается изучить при сиалографии Isaacs D. (2002).

Согласно исследованиям Shimizu M., Ussmuller J. (1998), Nolasco A.M., Oher S.A., (1995), эхографию целесообразно рекомендовать в качестве метода выбора для диагностики ХПП, причем, как в период обострения, так и в период ремиссии. Более того, A. Concheiro Guisán et al. (2000), рекомендуют

использовать ультразвуковое исследование слюнной железы в качестве первого этапа диагностики ХПП у детей.

М.В. Смысленова и соавт. (2014) показали, что УЗИ высокого разрешения позволяет первично выявить изменения в протоках слюнных желез, нарушения структуры, визуализировать конкременты и т.д. По данным авторов, результаты эхографии варьируют в зависимости от стадии заболевания. Так, в состоянии ремиссии размеры желез увеличены, они с плотной капсулой, эхо-структуры пониженной или средней эхогенности. В структуре паренхимы визуализируются множественные гипоехогенные участки и мелкие кисты. В период обострения железы прогрессивно увеличиваются в размерах, отмечается неоднородность паренхимы, появляются новые кисты и увеличиваются уже имеющиеся.

Кроме гипоехогенных зон, обнаруживаемых при эхографии примерно в 40% наблюдений, I.D.Miziara (2005) у лиц с ХПП выявил и увеличение интрапаротидных лимфатических узлов в 60% случаев. В то же время Е. Papadopolou-Alataki (2015) у 100% больных с ХПП отмечает увеличение таких лимфатических узлов, а в 31% наблюдений – наличие микроабсцессов, что позволяет более широко использовать данный метод для диагностики возможного абсцедирования слюнных желез (K.S. Sodhi et al., 2011).

Следует ожидать, что ряд, свойственных только эхографии слюнных желез преимуществ у детей с ХПП, позволит ограничить применение при этом метода сиалогграфии. Проведение настоящего исследования позволит оценить информативность ультразвукового сканирования, а также оценить эти два, обладающих примерно равной диагностической значимостью, метода, причем на большей, выборке обследованных, чем в предыдущих исследованиях.

По мнению Galili D, Marmary Y. (1986), Г.Н. Москаленко (1984, 2001), Г.М. Руман (1990), Tabernero Carrascosa M. (1991), Cesnek M., (1993) одним из основных методов диагностики ХПП для окончательного подтверждения диагноза, уточнения выраженности деструктивного процесса у детей и контроля за динамикой заболевания является рентгеноконтрастная сиалогграфия.

В случаях преимущественного поражения паренхимы при сиалографии, на фоне увеличенной в размерах тени железы, характерным является наличие измененных мелких протоков с сохраняющим свою форму околоушным протоком. Отмечается неравномерное контрастирование железистой ткани, появление дефектов контрастирования, обусловленных воспалительными инфильтратами и участками рубцевания. В развернутой стадии заболевания образуются сиалоангиэктазии в виде неправильной или округлой формы скоплений рентгеноконтрастного вещества. Формирование микроабсцессов выявляет одиночные, реже множественные, немногочисленные скопления вещества, располагающиеся за пределами протоков, изредка с образованием свищевого канала. При преобладании поражения крупных протоков на фоне их общего расширения местами определяются сужения и перетяжки, обусловленные спазмом или рубцовыми изменениями, задержка опорожнения протоков от рентгеноконтрастного вещества. На более поздних этапах заболевания расширения протоков приобретают шаровидную или веретенообразную форму, что придает им вид четок. Исследование проводят в два этапа. На первом этапе исследование проводится без контрастирования протоков железы с целью исключения камня в протоках (сиалолитиаз) в прямой носолобной проекции или методом ортопантомографии. На втором этапе с помощью специальной канюли или катетера, вставленных в проток слюнной железы, вводят рентгеноконтрастное вещество (до появления у пациента чувства распирания в этой области) и производят снимки в разных проекциях (Rubaltelli L, 1987). Для контрастирования используются вещества двух групп:

- водорастворимые (76% раствор верографина, 60% раствор урографина) (Н.В.Серегина, 1998);
- на основе йодированного масла (йодолипол, этидиол, липойдол).

V.V. Narsimha Rao et al. (2014) описывают три группы контрастных веществ. К первой относят ионные водорастворимые, такие как Диатризоат, Метризоат. Ко второй – неионизированные водорастворимые, в частности, Йогексол. К третьей – вещества на масляной основе, например, йодированное масло.

Важно заметить, что при использовании для сиалографии водорастворимых веществ, возможно обследование только одной слюнной железы, т.к. контрастное вещество выводится в течение 2 - 3 минут. Кроме того, следует учитывать то минимальное время, которое уходит на период между заполнением веществом протоков железы и выполнением непосредственно рентгенисследования, к чему многие клиники не всегда приспособлены. К тому же в подобных случаях получается менее плотный рисунок протоков и контрастное вещество быстро выводится из железы. Таким образом, по мнению Г.Н. Москаленко и С.В. Дьяковой (2000), выполнение данной методики сиалографии имеет некоторые недостатки. Поэтому в Российской Федерации для сиалографии широко применяется йодолипол – 30% раствор йода на персиковом масле (О.В.Рыбалов, 1993). В железу ребенка 3 – 5 летнего возраста вводят не более 1 мл раствора, от 5 до 7 лет – 1,0 – 1,5 мл, от 7 до 12 лет – до 2 мл йодолипола.

Между тем, метод сиалографии характеризуется, как преимуществами, так и недостатками. Основными преимуществами метода является возможность выявить характерные изменения выводных протоков, оценить их двигательную функцию, установить стадию заболевания, обнаружить кисты или абсцессы [S.Reddy et al., 2009]. В то же время, исследователи отмечают трудоемкость выполнения метода и невозможность его проведения при обострении воспалительного процесса, а также при диагностике латентных форм ХПП, что существенно снижает диагностические возможности сиалографии.

Особого внимания заслуживает водорастворимый препарат «Омнипак», который успешно применяется для диагностики у детей с диффузными заболеваниями соединительной ткани и ХПП [69]. «Омнипак» – трийодсодержащий препарат, основное действующее вещество которого – йогексол, содержащий 46,4% йода. «Омнипак» – неионовое рентгенконтрастное вещество, практически не связывается с белками крови и выводится неизмененным. «Омнипак» малотоксичен, что крайне важно при сиалографии у детей.

Следует заметить, что исследование Г.Н. Москаленко и С.В. Дьяковой [42, 64], связанное с использованием «Омнипака» впервые позволило осуществить сиалографию и ортопантомосиалографию у детей при обострении ХПП. Авторами установлено, что препарат «Омнипак» не оказывает негативное влияния на ткань околоушной слюнной железы и хорошо переносится пациентами. Сиалография позволила определить состояние протоков железы, ее функциональную способность и стадию патологического процесса. Кроме того, контрастирование «Омнипаком» позволило выявить латентные формы заболевания и определить тактику лечения ребенка.

И.Ф. Ромачевой и соавт. [1987] разработана методика пантомосиалографии. Данный метод позволяет одновременное изучить околоушные, поднижнечелюстные или все четыре слюнные железы. Пантомосиалография, по данным исследователей, позволила уменьшить лучевую нагрузку при обследовании обеих слюнных желез. Кроме того, при парном сканировании появляется возможность диагностики скрыто текущего воспаления в слюнной железе. При этом в протоколе исследования автор предлагает отмечать четкость изображения (хорошо, нечетко, но равномерно, нечетко и неравномерно или не выявляется), наличие дефектов, наполненных контрастом, полостей в паренхиме железы, их размеры (от 1,0 до 5,0 мм в диаметре), четкость контуров полостей (четкие, нечеткие), прерывистость протоков, четкость контуров протоков (четкие, нечеткие).

Г.Н. Москаленко и С.В. Дьякова [42, 64], J. Ussmuller et. K. Donath [225] описали клинико-рентгенологические стадии ХПП, согласно которым, «начальной», – свойственны неравномерная паренхима слюнных желез, с возможным наличие полостей до 0,3 мм, а также сохранность околоушного протока. «Клинически выраженная» стадия отличается тем, что на фоне определения протоков 1 и 2 порядка, последующие 3,4,5 – не определяются, характерными для этой стадии являются изменения околоушного протока в виде расширения, прерывистости, нередко с увеличением. «Поздняя» стадия характеризуется наличием грубых нарушений строения околоушной слюнной

железы, обнаружением измененных, прерывистых протоков 1 порядка и не определением протоков 2 – 5 порядка.

Таким образом, метод сиалогграфии и ортопантомосиалогграфии с применением «Омнипака» обладает несомненными преимуществами, в связи с чем представляется оправданным использования данного неионового рентгенконтрастного, малотоксичного вещества в настоящем исследовании для оценки информативности метода у детей, страдающих ХПП.

Однако метод сиалогграфии иногда вызывает затруднения в диагностике патологии слюнной железы, т.к. при различных клинических формах заболеваний слюнных желез, рентгенологические признаки бывают сходны. Например, шаровидные периферические эктазии встречаются при паренхиматозных паротитах и при синдроме Шегрена, сужение протоков наблюдается при интерстициальной форме поражения и при сиалозах.

Примечательно, что Encina S, Ernst P et al. (1996), сравнивая методы сиалогграфии и эхографии, не выявили существенных различий в диагностической значимости обоих методов. В результате, ученые пришли к заключению о том, что использование ультразвукового сканирования обладает рядом преимуществ, связанных с возможностью использования в периоде обострения заболевания, для визуализации микроабсцессов в околоушной железе, безвредностью применения у детей, хорошей переносимостью, неинвазивностью, безболезненностью (отсутствие чувства распирания). Кроме того, ультразвуковое обследование позволяет определить степень заболевания, тактику лечения, прогноз и оценить результаты после лечения [173, 183].

В свою очередь, Sitheeque M., Sivachandran Y. [208], для диагностики ХПП рекомендовали сочетанное использование эхографии и сиалогграфии, т.к. оба эти метода вместе обеспечивает 100% диагностику заболевания.

В последнее десятилетие для диагностики воспалительных заболеваний слюнной железы используется и рассматривается как перспективное, – цветное доплеровское картирование (ЦДК). По данным А.Г. Надточий (1995) исследование ЦДК кровотока позволяет, в частности, выявить

гиперваскуляризацию околоушных желез у больных ХПП. В свою очередь М.В. Выключ (2007, 2008), также полагает, что ЦДК позволяет констатировать усиление кровотока в паренхиме железы, что, по мнению исследователя, свидетельствует о развитии воспалительного процесса. В то же время, по мнению В. Джохри (2003), Aluffi P, Fonio N (1997), Falkovski (1998), данный признак при ХПП не имеет решающего диагностического значения.

В последние годы для диагностики заболеваний слюнных желез применяется метод мультиспиральная компьютерной томографической сиалогграфии (МСКТ-сиалогграфия), позволяющей на высоком уровне проводить дифференциальную диагностику различных патологических процессов [61, 75].

Использование МСКТ-сиалогграфии без контраста позволяет визуализировать конкременты железы, их положение относительно других мягкотканых и костных структур. Трехмерное компьютерное моделирование железы улучшает пространственное восприятие структур железы, любых объемных образований в ней по отношению к элементам лицевой части черепа и по отношению к системе протоков.

В отличие от стандартной сиалогграфии проведение МСКТ с режимом 3D реконструкции позволяет помимо самой слюнной железы визуализировать крыловидную мышцу, парафарингеальную клетчатку, четче определять ход внутренней яремной вены и внутренней сонной артерии.

Наиболее эффективен данный метод при диагностике объемных образований слюнных желез. С помощью МСКТ возможно определение топографии процесса, капсулы образования, его формы, плотности, а также установить степень инвазии в соседние органы и вовлечение в процесс увеличенных регионарных лимфатических узлов [75].

По данным Т. В. Семёнова, В. В. Пирогова и др. (2006), V.Calia et al. (2015), МСКТ-сиалогграфии оказывается эффективной при диагностике сиалолитиаза.

Подробная методика проведения МСКТ-сиалогграфии описана в работе Н.П. Обиня (2012) Автор проводил исследование в нативном (бесконтрастном) режиме и с помощью введения контраста в систему протоков слюнных желез. В

качестве контраста чаще используют неионные воорастворимые рентгенконтрастные вещества, например – «Омнипак», «Optiray», «Visipaque». Данный метод исследования позволяет осуществлять построение мультиспиральных и 3D реконструкций зоны сканирования [75].

В отличие от традиционной сиалогграфии применение МСКТ- сиалогграфии позволяет более объективно визуализировать протоки слюнной железы на всем протяжении, оставшуюся слюну, нивелировать диагностические погрешности, связанные с наложением на пленке (снимке) костей челюстей на ткани железы.

Согласно результатам исследования Н.П. Обиня [75], чувствительность МСКТ-сиалогграфии составила 98,7%, специфичность – 98,5%, точность диагностики хронического паренхиматозного сиалоаденита – 92,6%, прогностичность положительного значения – 91,7%, отрицательного значения – 92,7%.

Таким образом, диагностическая ценность данного метода существенно превосходит другие инструментальными методы лучевой диагностики.

В то же время В.В. Афанасьева и соавт. (2010), показали, что МСКТ более эффективна в диагностике опухолей слюнных желез и, в значительно меньшей мере в случаях обследования пациентов с хроническим сиалоаденитом. С другой стороны, по мнению автора, МСКТ-сиалогграфия позволила обнаружить множественные округлые полости в паренхиме в виде дивертикулов мелких протоков железы. Кроме того, режим 3D- реконструкции железы позволяет обнаруживать рудиментарные протоки, которые не визуализируются при проведении сиалогграфии.

Тем не менее, в специальной литературе отсутствует достаточное количество работ, посвященных использованию МСКТ-сиалогграфии в диагностике заболеваний слюнных желез у детей. В этой связи представляется целесообразным изучить информационные возможности МСКТ-сиалогграфии для повышения эффективности диагностики ХПП у детей.

D'Alimonte P, Cerofolini D et Menauer F, Jager L. (1999) в своих исследованиях доказали, что диагностическая достоверность эхографии равна достоверности

магнитно-резонансной томографии с напряженностью поля 1,5Т, что указывает на несомненную высокую чувствительность (98-100%) и низкую специфичность методов в выявлении даже мелких изменений в ткани околоушной слюнной железы. По заключению Grevers G (1992), Goto K, Yoshiura K (2001), золотым стандартом для диагностики воспалительных заболеваний околоушной железы является сочетанное использование ультразвуковой диагностики и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Такого же мнения придерживаются Huisman TA, Holzmann D et al. (2001), Wittekindt C, Jungehulsing M. (2000), Mandel L, Bijoor R. (2006).

Применение МРТ позволяет избежать воздействия ионизирующей радиации, исследование выполняется без предварительной подготовки и премедикации, без перемещения больного возможно получение изображений в трех проекциях на разных уровнях [75, 137].

По мнению A.Gadodia et al. (2010), МРТ и МР-сиалография позволяют эффективно диагностировать заболевания паренхимы или протоковой системы слюнной железы у детей с ХПП, выявлять конкременты при слюннно-каменной болезни или дифференцировать стадию заболевания в зависимости от сигнала (острая или хроническая). В то же время авторы утверждают, что эти методы не заменят стандартную эхографию слюнных желез.

В нашей стране применение МРТ не всегда экономически возможно для пациента, в связи с чем встает вопрос о поиске современного высокочувствительного и неинвазивного метода диагностики ХПП, доступного для всех слоев населения.

Г.М. Руман (1990) для диагностики и определения прогноза хронического паренхиматозного панкреатита у детей использовал цитологическое изучение секрета железы в период обострения и ремиссии. Цитологический контроль за течение воспалительного заболевания является одним из самых доступных и объективных методов, он позволяет установить четкие морфологию органа в различные стадии течения патологического процесса, их динамику, на основании которой можно выбрать наиболее адекватные методы лечения,

индивидуализировать консервативную терапию, и осуществить прогноз заболевания [189].

В норме слюна ацеллюлярная. Воспалительный процесс в околоушной слюнной железе оказывает повреждающее действие на клетки секреторного аппарата и протоков, а, следовательно, на цитологический состав слюны, в котором обнаруживаются различные элементы воспалительного экссудата.

В исследовании Г.М. Румана (1990) при цитологическом анализе обнаружено: изменение клеток плоского и цилиндрического эпителия в слюне, нейтрофильная инфильтрация и лимфоидные элементы. У 77% детей этот метод выявил скрыто протекающий воспалительный процесс. Е.Л. Виниченко (1998) при цитологии мазков слюны определяла большое количество лейкоцитов гранулоцитарного ряда и умеренно число лимфоцитов. Также обнаруживалось множество клеток поверхностного эпителия и слюнных телец. В период обострения картина была значительно более выражена: повышенное кол-во лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов, многие клетки имели измененную морфологию. На некоторых клетках обнаруживалась бактериальное обсеменение, возможно, стафилококкового генеза. В исследовании Ericson S. (1991) диагностировалась смешанная анаэробная и аэробная флора.

Для диагностики ХПП у детей группа ученых предлагает определять степень адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками ротовой полости, т.к. это дает представление о неспецифичной резистентности организма [95].

Nahlieli O. et al. (2004) предложили проводить эндоскопическое исследование околоушной железы с целью уточнения характера заболевания и его лечения. При сиалоэндоскопии у 26 детей был выявлен аваскулярный участок в протоковых клетках околоушной железы. Авторы предположили, что именно нарушение васкуляризации явилось первичной причиной развития ХПП у детей: недостаточное кровоснабжение протокового слоя и последующее нарушение сфинктерной системы в околоушном протоке ведет к стриктурам протока и обтурации за счет сокращения сфинктера. В результате, нарушается слюноотток с последовательным развитием хронического инфекционного процесса [179].

Также ученые успешно использовали эндоскопию для проведения лаважа околоушной слюнной железы.

Ericson S. (1991) и Chitre V.V. (1997) использовали гистологический метод для определения характера поражения слюнной железы. Исследователями при гистологическом исследовании были обнаружены расширенные междольковые протоки с лимфоцитарной инфильтрацией окружающих тканей. Инфильтраты группировались, подобно лимфоидным фолликулам. Также в поздних стадиях диагностировалась гиперплазия и метаплазия протокового эпителия, отмечался псевдо-многослойный цилиндрический эпителий.

Ussmuller J, Donath K. (1999), также использовали гистологический метод изучения слюны. Исследователи подтвердили мнение других ученых о наличии различных гистологических стадиях развития ХПП:

1 – начальная стадия, нормальная лобулярная архитектура околоушной железы, расширенные протоки, окруженные скоплением лимфоцитарных и плазматических клеток;

2 – выраженная стадия, увеличивает перидуктальное воспаление, появляются скопления лимфоидных фолликулов;

3 – поздняя стадия, практически полная трансформация паренхимы околоушной слюнной железы, разрушение дольковой структуры.

О.В. Рыбалов, И.В. Яценко (1993), при изучении физико-химических свойств слюны, установили, что у детей при ХПП, особенно в стадию обострения, существенно снижается секреция слюны, повышается вязкость, снижается прозрачность, увеличивается электропроводность. У пациентов, ранее перенесших острый паротит не вирусной этиологии, таких изменений отмечено не было. В результате, авторы сделали вывод о том, что зарегистрированные изменения физико-химических свойств слюны следует считать характерными для ХПП.

Из числа определенных достижений в диагностике заболеваний слюнных желез у детей необходимо назвать изучение изменений в слюнной железе на молекулярном уровне [175]. Ученые проанализировали биохимические и

физико-химические изменения слюны при воспалительном поражении околоушной и других слюнных желез и сравнили с группой контроля. Оказалось, что в слюне детей с ХПП обнаружены повышенная концентрация белка, изменения белковой диффузии, более частая регистрация полипептидных остовов с белковой массой 43, 37, 33, 29, 26, 16 и 10 kD. Также в пораженной слюнной железе установлена повышенная концентрация матриксных металлопротеиназ (ММР): ММР-2 и ММР-9. По мнению авторов, молекулярный состав слюны, пораженной ОУСЖ может объяснять некоторые звенья этиопатогенеза ХПП. Вместе с тем подобные предположения требуют дальнейших научных исследований [175].

R. Saarinen et al. (2016), при исследовании уровня металлопротеиназы 8 (ММР 8) в слюне у детей с ХПП, показал, что при развитии паротита наблюдается ее снижение по сравнению с показателем группы контроля (здоровые дети). Существует предположение о том, что ММР-8 обладает защитным и противовоспалительным действием, благодаря своей способности синтезировать противовоспалительные цитокины, хемокины и факторы роста [211]. Учитывая небольшую выборку в этом исследовании, авторы рекомендуют дальнейшее изучение этого вопроса.

Полученные данные, по мнению ученого, подтверждают, что основной причиной развития ХПП является комбинация врожденных аномалий слюнной железы или ее протоков и восходящей инфекции. Также было показано, что при хроническом паренхиматозном паротите снижает буферная емкость слюны, наличие фосфатов, тогда как концентрация NaCl и меди резко возрастает по сравнению с группой контроля. Однако эффективность данного метода до конца еще не изучена.

L.S.Xie et al. [223] изучили концентрацию амилазы в сыворотке крови у детей с ХПП. Функцию железы оценивали с помощью сиалогграфии. Была доказана корреляция между концентрацией амилазы и сохранностью функции околоушной железы. Авторы предлагают ввести данный маркер в алгоритм диагностики заболеваний железы.

Таким образом, несмотря на использование самых разнообразных по информативности, трудоемкости, степени инвазивности, частоты регистрации побочных эффектов методов диагностики заболеваний ОУСЖ, они не в полной мере удовлетворяют современные требования врачей, связанные с постановкой диагноза, принятием окончательного решения по выбору метода лечения, что в конечном счете ведет к тому, что больные получают несвоевременную или неадекватную помощь. В подобных случаях длительное течение заболевания ведет к развитию осложнений, устранение которых представляет значительные трудности.

В настоящее время высокая диагностическая информативность эхографического исследования в оценке состояния мягких тканей не вызывает сомнений. Однако данные, посвященные систематизации ультразвуковой семиотики заболеваний мягких тканей челюстно-лицевой области у детей в литературе представлены недостаточно полно [35, 203].

1.4. Методы консервативного лечения хронического паренхиматозного паротита у детей

Определение характера и объема лечебных мероприятий при обострении ХПП осуществляется с целью воздействия и нейтрализации ведущих механизмов развития и поддержания воспаления путем назначения патогенетической лекарственной терапии (антибактериальные средства, десенсибилизирующие, противовоспалительные, иммуностропные), а также, по показаниям, в виде назначения симптоматических медикаментозных препаратов и средств. В то же время в период ремиссии основная цель лечебного процесса заключается в максимальной нормализации функционального состояния, пораженной воспалением ОУСЖ.

При этом многие исследователи подчеркивают, что терапия ХПП у детей представляет значительные трудности ввиду отсутствия достаточно четких, окончательных представлений об этиологии и патогенезе заболевания.

В современных условиях основными методами лечения ХПП являются консервативные и хирургические. До настоящего времени не существует эффективных методов профилактики рецидивов ХПП. Все это указывает на необходимость поиска новых более эффективных методов терапии [217].

При этом необходимо учитывать, что дети особая группа больных, т.к. возникающие, в ряде случаев, сложности терапии, связанные с несвоевременной диагностикой ХПП, вызывают неадекватное отношение пациентов и их родителей к лечению [95].

Современная консервативная терапия ХПП включает использование медикаментозных средств, физиотерапевтических методов лечения, гомеопатических средств и ряда других методов лечения.

Наиболее часто применяемыми лекарственными средствами в период обострения ХПП у детей являются антибактериальные препараты. Многими стоматологами отмечена не только эффективность системного применения антибиотиков, но и их введения в протоки железы с учетом чувствительности высеваемой микробной флоры [21, 46, 117].

Cohen et al (1992) отметили положительный эффект от использования низких доз антибиотиков или от их профилактического назначения в дебюте ХПП у детей с дефицитом секреторного IgA.

По мнению ряда исследователей, антибактериальные препараты уменьшают повреждение паренхимы слюнной железы при ХПП.

Вместе с тем, клиницисты отмечают, что при длительном, бессистемном применении антибиотиков повышается устойчивость к ним микроорганизмов, угнетается нормальная микрофлора ротоглотки, увеличивается частота аллергических реакций. В ряде случаев снижается эффективность проводимой терапии, что закономерно ведет к хронизации патологического процесса [163]. С другой стороны, традиционно применяемые при ХПП антибиотики не являются препаратами строго направленного антибактериального этиологического лечения [165]. Кроме того, хорошо известны возможные побочные эффекты

антибиотиков, связанные с органотоксическим, иммуносупрессивным действием.

Учитывая воспалительную природу заболевания и, важное значение при этом инфекционных агентов, всеми исследователями у детей с ХПП проводится десенсибилизирующая терапия. В частности, назначаются антигистаминные препараты, как первого (супрастин, димедрол, диазолин), так и второго (препараты левоцетиризина) поколения [66].

Особое, неоднозначное отношение в специальной литературе, в целом патогенетически обоснованной, группе препаратов, обладающих противовоспалительным действием. Речь идет о нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП). НПВП обладают не только противовоспалительным, но и обезболивающим и жаропонижающим эффектом, что в принципе, допускает их использование для купирования обострений ХПП [97, 98]. Как известно, НПВС действуют на экссудативную и пролиферативную фазы воспаления, подавляя активность циклооксигеназы и угнетая метаболизм арахидоновой кислоты, снижая, тем самым, выработку простагландинов E₂ и I₂. В результате уменьшаются проявления воспалительного процесса, болевого синдрома. Однако многими клиницистами подчеркивается негативное влияние НПВП в виде нередко возникающих побочных, в т.ч., достаточно серьезных и опасных, эффектов, таких как НПВП-гастропатии, нестероидные язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, кожные проявления аллергии, бронхоспазм, поражение печени и почек и т.д. [49]. Отмеченные побочные эффекты, несомненно, влияют на возможность их широкого применения у детей при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, в т.ч. при ХПП, особенно у детей в возрасте до 12 лет [1, 47, 59]. Именно поэтому в ряде протоколов, методических рекомендаций исследовательских работах, связанных с лечением ХПП, особенно у детей до 12-летнего возраста отсутствуют указания или рекомендации, касающиеся использования НПВП

В этой связи ряд клиницистов-стоматологов при ХПП рекомендуют использование фурацилин-новокаиновой или фурагин-тримекаиновой смеси в виде блокад. Данные растворы обладают широким антимикробным спектром действием, способствуют нормализации трофики и секреции пораженных слюнных желез, редко вызывают аллергические реакции и, в используемых объемах, характеризуются незначительной токсичностью [32].

Немало исследований посвящены изучению эффективности протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин) в лечении ХПП. Ферменты оказывают противовоспалительное, дегидратационное, антикоагуляционное и антисептическое действие, повышают фагоцитарную функцию лейкоцитов, стимулируют процессы репарации. Наряду с этим в терапии ХПП у детей широко применяется 2% раствор гидрокарбоната натрия путем введения в протоки ОУСЖ для улучшения функции эпителия и уменьшения отека ткани органа, а также для разжижения секрета и расщепления фибринозных образований.

Ввиду отсутствия фактов, подтверждающих аутоиммунный генез ХПП, назначение глюкокортикоидов и иммунодепрессантов, которые ранее рекомендовали Friis B. [136], Ussmuller J. et Donath K. [217], в современных условиях считается необоснованным, и в комплексном лечении ХПП у детей использовали антикоагулянты. Исследователи успешно инсталлировали в железу по 0,5 мл гепарина в течение 2 - 3 дней для предупреждения, по их мнению, гибели ацинусов.

Одним из важных направлений в терапии ХПП у детей явилось использование иммунокорректоров, в частности иммуномодулятора тимоген-2, который, по мнению И.М. Пинелис (1997), оказывает положительное влияние на гуморальный и на клеточный иммунитет, что способствует купированию процесса, сокращению сроков лечения и увеличению длительности ремиссии.

Среди других иммунокорректоров стоматологи, после получения результатов иммунограммы и консультации педиатра, считают целесообразным также применять «Линетол», интерферон. Линетол, по мнению исследователей,

оказывает непосредственное воздействие на процессы иммуногенеза. Интерферон, в свою очередь, усиливает стимулирующее влияние на процессы антителообразования и повышает резистентность клеток к вирусному инфицированию.

Немаловажное место в лечении ХПП занимают поливитамины, в частности, витамины А, С и Е [17, 69, 90]. Авторы отмечают, что витамин А способствует активизации функции защитных оболочек, С – улучшает микроциркуляцию тканей, активизирует местный иммунитет, позволяет избегать застоя секрета в полостях. Г.И. Ронь (1992) полагает, что для активизации клеточного иммунитета целесообразно применять витамин Е по 5 - 10 мг в сутки на протяжении 20 дней.

На протяжении ряда последних лет при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области широко используются фитопрепараты. В частности, «Эраконд» на основе люцерны, «Глицирам» на основе корня солодки голой, настойка календулы, сок подорожника, сироп шиповника, экстракт чабреца, арники, шалфея, софоры японской, ромашки, алтея, эвкалипта и др. [14, 16, 44, 63, 70, 95].

В частности, Н.В. Серегина (1998), показала, что «Эраконд» оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, бактерицидное, анаболизирующее и стимулирующее регенерацию, действия. Препарат малотоксичен, и практически не вызывает аллергические реакции.

Особое внимание среди консервативных методов лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области привлекают гомеопатические препараты. Согласно мнению А.В. Зорян, воздействуя на совокупность симптомов болезни, препараты, после кратковременного обострения, позволяют достичь нормализацию функций организма за счет стимуляции защитно-приспособительных механизмов.

Таким образом, предложен ряд гомеопатических препаратов, уменьшающих воспалительные явления в пораженном органе и нормализующих его функциональное состояние.

Из физических методов лечения воспалительных заболеваний в стоматологии активно используется магнитотерапия, лазер.

В.И. Вакуленко и соавт. (1989), в частности, рекомендуют метод сочетанного воздействия лекарственных препаратов и физиолечения при обострении ХПП. Авторы рекомендуют активное промывание протоковой системы антибиотиками тетрациклинового ряда и заполнения протоков антагонистом кининов – ϵ -аминокапроновой кислотой, а далее воздействовать магнитным полем (МП) с частотой 100 Гц. Также магнитотерапию при данном заболевании успешно применила А.А. Байфа (1987) – переменное МП с частотой 50 Гц напряженность 30 – 40 мТл.

В свою очередь, А.Г. Кац (1993), рекомендует использование гелий-неонового лазера в комплексе с общеукрепляющими мероприятиями.

Зарегистрированы сообщения, касающиеся использования при ХПП сеансов гипербарической оксигенации, УВЧ-терапии, флюктуоризация, инфракрасного излучения для улучшения микроциркуляции тканей, повышения фагоцитарной функции лейкоцитов, стимуляции процессов репарации [126].

До настоящего времени в лечении воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области продолжают использоваться нетрадиционные методы. Так, М.М. Пожарицкая и соавт. (2001) в терапии ХПП у детей применили гирудотерапию, т.к. данный метод, по мнению исследователей, оказывает противовоспалительное, иммунорегуляторное, гипосенсибилизирующее и противоотечное действие. Согласно результатам лечения, в 47% случаев общее состояние пациентов улучшилось.

Интересен опыт В.И. Филиппенко, Т.В. Фоминой и соавт. (1991), которые в период обострения ХПП с целью индукции и пролонгирования ремиссии использовали фонопунктуру – воздействие ультразвуком в акупунктурные точки с поэтапным применением гидрокортизоновой, фурациллин-новокаиновой мазей, а также масла шиповника. Данный способ зарекомендовал себя как общеукрепляющий и иммунокорректирующий, с общим и местным противовоспалительным и рассасывающим действием.

Кроме медикаментозного лечения ХПП у детей, А.С. Артюшкевич (2002), предложил стимуляцию биологически активных точек, включающую 10 – 12 сеансов, которая по данным автора, повышает активность макрофагов, усиливает фагоцитоз.

Среди методов местной терапии ХПП у детей Г.Н. Москаленко (1998) обосновывает введение в проток ОУСЖ масляных растворов, таких как йодолипола. По мнению автора, введение препарата в железу в диагностических целях является началом лекарственного лечения, так как йодолипол надолго задерживается в ее протоках (месяцы), оказывая терапевтическое действие йода.

В.В. Афанасьевым (1995), отмечен хороший результат лечения ХПП у детей после введения в протоки йодолипола, витамина А и масла шиповника. О.В.Рыбалов (1989) разработал способ профилактики рецидивов ХПП у детей, связанный с введением в проток ОУСЖ 0,4 – 0,8 мл масла семян шиповника в зависимости от возраста 3 – 4 раза в месяц. Автор отмечает, что масло шиповника, как кератопластик, повышает защитные свойства эпителия протоков и усиливает его регенерацию, улучшает функциональное состояние периферических капилляров.

Хороший терапевтический эффект оказывает промывания протока железы растворами фурацилина 1:5000, хлоргексидина 1:400, протеолитических ферментов (трипсин, или химотрипсин). При использовании ферментов 50 мг трипсина, химотрипсина растворяют в 10 мл 0,25% раствора новокаина [1]. Инстилляцию растворов авторы рекомендуют проводить с осторожностью, спустя некоторое время после снятия острого воспаления железы, предварительно расширив устье протока зондами. Вводить раствор предпочтительно через полиэтиленовый катетер очень медленно и без давления. Эффективными также признаются компрессы с 30% раствором димексида.

Имеются сведения об использовании при ХПП флюктуоризации – когда с лечебной целью применяются переменные токи средней частоты, которые беспорядочно меняются по частоте и амплитуде. В результате образования доминантного очага раздражения этими токами в коре головного мозга пациента

флюктуирующие токи оказывают обезболивающее действие. Улучшается кровообращение, обмен веществ в тканях, улучшается трофика и регенерация, уменьшается отек тканей, оказывается противовоспалительное действие. Под действием этих токов происходит отграничение очага воспаления от здоровых тканей, повышение клеточного иммунитета (повышение выработки лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, что способствует очищению околоушной слюнной железы от гнойного содержимого, некротических тканей). Флюктуирующие токи применяются в острую стадию воспалительного процесса. Дозируют токи по плотности тока и продолжительности процедуры. Количество процедур на курс: от 2 – 3 до 5. Повторный курс при необходимости проводится через 2 – 3 недели. Флюктуоризацию нередко сочетают с УВЧ- терапией.

Таким образом, несмотря на значительное количество используемых лекарственных, растительных и физических способов и методов, на сегодня отсутствует единый алгоритм эффективного лечения ХПП у детей, что, нередко, затрудняет выбор тактики врача-специалиста, связанного с определением характера и объема препаратов, необходимых к применению в зависимости от периода заболевания.

Эффективным направлением и перспективным для дальнейшего совершенствования лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области многие исследователи считают применения антигомтоксических препаратов [184]. Подобная терапия направлена на повышение иммунобиологической реактивности организма и способствует достижению стойкого эффекта. Антигомтоксические препараты рассматривается как разновидность гомеопатических препаратов, направленных на стимуляцию защитных реакций путем воздействия на ретикуло-эндотелиальную систему, соединительную ткань, нейро-рефлекторные механизмы, систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники, печень и на дезинтоксикацию, связанную с выведением гомотоксинов из организма.

Наиболее востребованными антигомтоксичными препаратами, которые эффективно используются в лечении воспалительных заболеваний челюстно-

лицевой области являются «Траумель С», «Мукоза композитум», «Эхинацея композитум», «Остеохель С», «Калькохель» и другие [18, 54, 60].

При приеме Траумеля, в отличие от НПВП, реже возникают аллергические реакции и гиперсаливация. Препарат позитивно влияет на течение воспалительного процесса [48, 49]. Согласно исследованиям S.Porozov (2004), прием Траумеля С стимулирует образование специфических регуляторных Т-клеток, повышает активность фибробластов и ингибирует образование провоспалительных цитокинов. Наряду с этим в исследованиях отмечено противовоспалительное, болеутоляющее, антиэкссудативное, иммуностимулирующее и антигеморрагическое свойства этого препарата.

А.И. Грудянов и И.В. Безрукова (2006) сравнили терапевтическую эффективность и безопасность применения трех антигомотоксических препарата при лечении пародонтита (траумель С, энгистол, эхинацея композитум С). Исследования показали, что максимальным противовоспалительным действием обладает препарат Траумель С.

В отечественной и зарубежной литературе показана эффективность Траумеля С при заболеваниях и повреждениях слизистой оболочки полости рта, пародонта, пульпы и периодонта. Имеются данные об успешном использовании Траумеля С при флегмонах, абсцессах, периостите, остеомиелите, для профилактики и лечения осложнений после имплантации и удаления зубов, хирургических операций, ортодонтических вмешательств и т.д. [20, 31, 44, 74].

Т.В. Красникова (2013) изучила эффективность препарата «Траумель С» при воспалительных и дистрофических заболеваниях слюнных желез. Автор показала, что монотерапия этим препаратом улучшает секреторную деятельность слюнных желез, снижает вязкость слюны у больных с начальной и клинически выраженной стадиях сиалоаденита и сиаладеноза. При этом каких-либо побочных эффектов и осложнений, связанных с назначением Траумеля С отмечено не было.

Траумель С известен как высокоэффективное гомеопатическое средство при воспалительных процессах и травмах различного генеза. Применение различных

лекарственных форм препарата в стоматологической практике показало его терапевтическую эффективность, благодаря входящим в состав препарата растительным и минеральным компонентам.

По убеждению В.В. Афанасьева и соавт. (2012), использование Траумеля С эффективно у детей при наличии тяжелой сопутствующей соматической патологии, поливалентной аллергией, непереносимостью лекарственных препаратов.

Существует несколько лекарственных форм «Траумеля С» – таблетки сублингвальные, мазь, гель, раствор для приема внутрь и для инъекций). Способ применения препарата и длительность курса лечения зависят от локализации процесса, тяжести заболевания и соматического состояния пациента.

Примечательно, что многие исследования отмечают повышение эффективности лечения Траумелем С в случаях одновременного использования нескольких лекарственных форм [51, 65, 106, 202].

Таким образом, благодаря разнообразному действию многочисленных компонентов, «Траумель С» воздействует на различные звенья патологического воспалительного процесса, стимулирует регенерацию тканей, повышает иммунобиологическую сопротивляемость организма, в связи с чем может рассматриваться как потенциально эффективный, альтернативный способ лечения обострения ХПП у детей или использоваться в качестве дополнения к традиционным методам лечения [20, 22, 24, 63, 92].

А.В. Зорян (2004), сравнив эффективность антигомотоксической терапии и НПВС при лечении пародонтита, пришел к выводам, согласно которым Траумель С и группа НПВС обладают эффективным противовоспалительным действием. Однако при использовании Траумеля С не наблюдались какие-либо побочные эффекты, в отличие от приема НПВС. Изучая побочные эффекты, связанные с приемом НПВС Lussignoli S. (1999), зарегистрировал у пациентов расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, снижение адгезивно-агрегационных функций тромбоцитов, признаки задержки жидкости и натрия в организме, негативное взаимодействие с другими препаратами. Это,

несомненно, свидетельствует о возможности применения Траумеля С у детей при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, в частности, при ХПП, что и явилось побудительным основанием настоящего научно-практического исследования.

Таким образом, применению Траумеля С посвящено множество публикаций в стоматологии, в частности анализируется его эффективность при лечении у детей пародонтита, гингивита, флегмоны, абсцесса, периостита, остеомиелит, трещин губы, стоматита и т.д. [20, 22, 24, 63, 92].

Исследователи полагают, что гомеопатическая терапия может быть альтернативой или явиться эффективным дополнением к традиционному лечению. В подобных условиях следует отметить, что оценка эффективности и безопасности этого препарата у детей с ХПП не проводилась.

РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Планирование диссертационной работы и ее завершение выполнены в соответствии с требованиями к осуществлению научных исследований. Настоящая работа отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, о чем свидетельствовало полученное разрешение этического комитета ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького».

Перед началом обследования все дети и их родители были проинформированы о характере клинического исследования, назначении лекарственного препарата и возможных побочных эффектах.

Диссертационная работа основана на результатах обследования, наблюдения и лечения 105 детей в возрасте от одного до двенадцати лет, страдающих ХПП. Полученные в результате исследования выводы и предложенные практические рекомендации были направлены на повышение эффективности лечения и качества диагностики ХПП, основанные на изучении у больных анамнестических сведений, клинических, лабораторных, в т.ч. иммунологических данных, результатах специальных и дополнительных методов исследования.

В основу методологического обследования детей с ХПП положена методика, разработанная на кафедре детской хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Московского Государственного Медико-стоматологического Университета.

С целью решения задач исследования, принимая во внимание классификационные критерии градации ХПП, предложенных в методике, нами для настоящего научно-практического исследования использована модифицированная схема классификации заболевания, где учитывали период заболевания, в частности, «обострения» или «ремиссии» и указание на активное или неактивное течение, соответственно.

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе установлены частота регистрации активного и неактивного течения заболевания. Выполнено распределение детей с ХПП по возрасту и характеру течения. Обследовано 105 детей в возрасте от одного года до 12 лет в период обострения ХПП. Изучены клинико-лабораторные проявления болезни, а также эхографические и рентгенологические признаки обострения ХПП. Определены показания для назначения препарата, обладающего, прежде всего, противовоспалительным и иммуномодулирующим свойством.

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, ортопантомосиало-графия) 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.

2.1.1. Критерии включения и исключения больных в исследование.

Критериями включения в исследование явились: возраст от одного года до 12 лет, диагноз ХПП, подтвержденный соответствующими клинико-лабораторными и рентгенологическими изменениями. В свою очередь, 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, с хроническим специфическим паренхиматозным

паротитом, эпидемическим паротитом, лимфаденитом околоушно-жевательной области, хроническим остеомиелитом нижней челюсти, лимфангиомой и кистами в околоушной области, новообразованиями околоушной слюнной железы.

2.1.2. Общая характеристика обследованных больных.

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).

В Таблице 1 представлены материалы, касающиеся распределения обследуемых детей по возрасту и характеру течению заболевания.

Таблица 1

Распределение детей по возрасту в зависимости от характера течения
ХПП

Возраст больных	Характер течения		Количество больных		
	Активное течение	Неактивное течение	Абсол. Число	%	
				Активное течение	Неактивное течение
От 1 до 3 лет	8	4	12	8	4
От 3 до 7 лет	25	36	61	28	28
От 7 до 12 лет	11	21	32	8	24
Всего больных	44	61	105	100	

Из анализа Таблицы 1 следует, что 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 (24%) встречается статистически существенно чаще

($p < 0,05$), чем среди больных с активным течением (8%) воспалительного процесса ОУСЖ.

2.2. Методы исследования

Диагноз ХПП у пациентов основывался на сборе и анализе жалоб, анамнеза заболевания, клинического осмотра, в том числе пальпации слюнной железы, визуального исследования секрета слюнной железы, клинического анализа крови и мочи, лабораторных показателей, отражающий биологическую активность процесса, иммунологических показателей, касающихся изучения цитокинового статуса и содержания секреторного иммуноглобулина А в слюне, ультразвукового и рентгенологического методов исследования ОУСЖ с предварительным контрастированием протоков железы водорастворимыми контрастными веществами (сиалография, ортопантомосиало-графия). В случаях гнойного отделяемого из ОУСЖ в период обострения использовали бактериологический метод определения вида микробного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам, а также цитологическое исследование мазков слюны и, по показаниям, в период ремиссии – биопсии железы.

2.2.1. Общие клинические методы.

Изучение и оценку объективного статуса больных детей выполняли в соответствии с методикой И.М. Воронцова и А.В. Мазурина.

Обследование включало общеклинические методы. У детей школьного возраста и родителей выяснили жалобы. Особое внимание акцентировали на наличие припухлости тканей в околоушно-жевательной области, ограничение открывания рта, затрудненный прием пищи, повышение температуры тела и др.

При сборе анамнеза большое внимание уделяли выявлению причинно-значимых факторов, предшествующих заболеванию, наследственной предрасположенности, особенностям течения беременности у матери, плановой

вакцинации перенесенным ранее и сопутствующим заболеваниям, длительности настоящего процесса и др.

Осмотр больного ребенка включал оценку состояния кожных покровов, с пристальным вниманием в околоушно-жевательной области, определением и характеристикой припухлости тканей данной локализации.

Во время пальпации околоушных слюнных желез обращали внимание на наличие болезненности и ее выраженности в месте припухлости. Учитывали также консистенцию (мягкая, плотная участками, плотные все отделы железы, железа бугристая и т. д.), размеры железы и ее границы, связь тканей железы с окружающими мягкими тканями.

При осмотре слизистой ротоглотки определяли состояние отверстия выводного протока околоушных слюнных желез (зияет, спазмирован), а также состояние слизистой оболочки вокруг него.

Уделяли особое внимание визуальному исследованию характера секрета железы (прозрачная слюна, мутная, вязкая, с примесью хлопьев, гноя, пищи и т. д.), количеству выделяемого секрета. При скудном выделении секрета массировали железу. При этом в период обострения воспаления массаж железы не проводили

Всем детям с предположением о ХПП проводили лабораторное исследования, включавшие общий анализ крови и общий анализ мочи.

2.2.2. Методы определения маркеров, отражающих биологическую активность процесса.

Для определения у больных детей и здоровых сверстников контрольной группы маркеров, отражающих биологическую активность процесса, использовали исследование содержания С-реактивного белка (СРБ), также уровня сиаловых кислот (СК).

СРБ является провоспалительным «триггером», так как стимулирует моноцитарную выработку IL-1, IL-6 и TNF- α . Метод высоко информативен.

Увеличение содержания СРБ рассматривается как неспецифическая реакция на воспалительные и инфекционные процессы. Примечательно, что данный маркер «острой» фазы воспаления повышаться до нарастания количества лейкоцитов в периферической крови и температуры тела. В норме уровень СРБ сыворотки крови составляет менее 5 мг/л или 0,5 мг/дл. Материал для исследования составляет 0,5 мл сыворотки крови.

Другим маркером «острой» фазы воспаления, определяемым у детей с ХПП, явились СК. Они играют важную роль в процессах воспаления, иммунного ответа и др. Материал для исследования - сыворотка крови. Сдача крови происходит натощак. Определение СК осуществляли фотометрический методом. Референтные, нормальные значения составляют 1,8 – 2,7 смоль/л.

2.2.3. Иммунологические методы исследования.

Цитокиновый статус у детей, больных ХПП изучали с помощью определения уровня интерлейкинов, как провоспалительных: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α (фактора некроза опухоли α), так и противовоспалительных, в частности - ИЛ 10 с использованием определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) по общепринятой методике на высокоскоростном иммуноферментном автоматическом анализаторе третьего поколения Alisei Q.S. (производитель Radim, Италия), тест-системами фирмы «Вектор-Бест», твердофазного иммуноферментного метода с использованием наборов моноклональных антител и реактивов ТОВ «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Названные для изучения интерлейкины выбраны ввиду того, что позволяют раскрыть новые данные, касающиеся патогенеза, в частности, его иммунологических аспектов, при ХПП. Во-первых, ИЛ-1 β является главной формой (в отличие от ИЛ-1 α) секретируемой активированными макрофагами/моноцитами. Основные эффекты, ИЛ-1 β связаны с активацией В- и Т-лимфоцитов, стимуляцией стволовых клеток, усилением пролиферации избирательно преактивированных антигеном лимфоцитов, т. е. выполняющего

роль второго сигнала в стимуляции пролиферации лимфоцитов. Данный ИЛ является главным медиатором развития местной воспалительной реакции. При этом он быстро активирует практически все типы клеток, участвующих в формировании локальной воспалительной реакции, включая фибробласты, эндотелий, резидентные макрофаги и все типы лейкоцитов крови. Регулирует также функции эндотелия и системы свертывания крови, индуцируя прокоагулянтную активность, синтез провоспалительных цитокинов, экспрессию на поверхности эндотелия адгезионных молекул, обеспечивающих прикрепление нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, стимулирует выход нейтрофилов в очаг воспаления. Резюмируя следует отметить, что ИЛ-1 β является индуцибельным белком, синтез которого начинается в ответ на внедрение микроорганизмов либо повреждение тканей и необходим для развития и осуществления всего комплекса защитных реакций, именуемых острофазным воспалительным ответом.

Интерлейкин 6 — продуцируемый Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, проявляет себя одновременно и как гемопоэтический фактор роста, и как лимфокин, усиливая дифференциацию В-лимфоцитов и активацию Т-лимфоцитов). В норме ИЛ-6 активирует продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, способствуя регуляции воспаления. ИЛ-6 участвует в созревании В-клеток в плазматические клетки, в активации Т-клеток, индукции острофазового ответа, 4) стимуляция роста и дифференциации гемопоэтических предшественников, 5) участие в пролиферации синовиальных фибробластов и др.

Интерлейкин 8, который продуцируется моноцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, выступает в роли активатора нейтрофилов, т. к. является хемокином, т. е. эндогенным хемоаттрактантом. Он стимулирует направленное движение различных типов лейкоцитов, усиливает генерацию активных форм кислорода.

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО α) — фактор, продуцируемый макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, стимулирует воспаление, активирует и повреждает клетки, вызывает лихорадку. Является одним из основных провоспалительных цитокинов. Воздействуя через свои рецепторы вызывает апоптоз клеток. Функции ФНО α обусловлены провоспалительным и катаболическим действием, антимикробной и противоопухолевой активностью. Наряду с этим ФНО α повышает продукцию белков острой фазы воспаления, является хемоаттрактаном макрофагов и клеток Лангерганса, стимулятором ангиогенеза, потенциальным активатором моноцитов, а также фагоцитоза и продукции свободных радикалов.

Интерлейкин 10 является противовоспалительным цитокином, обладает многими противовоспалительными свойствами, включая способность подавлять лихорадку. ИЛ-10 считается ключевым регулятором иммунного ответа. Продуцируемый Т-клетками (Th2), рассматривается как антагонист провоспалительных цитокинов. Наряду с этим тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами ФНО и ИЛ-6. В то же время ИЛ-10 стимулирует секрецию Ig E. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет ИЛ-10 синергичен с ИЛ-4.

Концентрацию sIgA в слюне у детей в период обострения и ремиссии ХПП изучали методом ферментного иммуносорбентного анализа, выражая результат в микрограммах на миллилитр (мкг/мл).

2.2.4. Метод ультразвукового исследования.

Эхография слюнных желез как метод, позволяет установить стадию заболевания, способствует постановке диагноза, осуществлять контроль на этапах лечения. Данный метод не инвазивен, не вызывает негативного отношения ребенка к процедуре и может быть выполнен в период острого воспаления ОУСЖ.

В работе выполнено 400 ультразвуковых исследований у 105 детей с целью диагностики и контроля за проводимой терапией. Исследования проводилось ультразвуковыми сканерами: U-22 (Philips, Голландия) с использованием датчиков линейного сканирования с рабочей частотой 10 МГц. Сканирование проводили в режиме-В, цветового доплеровского энергетического картирования, импульсноволновой доплерографии.

При эхографическом исследовании экран разделен на два поля (правое и левое), на которые выводились изображения соответствующих симметричных анатомических областей в одинаковых проекциях сканирования и при одинаковых физико-технических условиях, что предоставило возможность сравнения, упростило выявление изменений и сделало диагностику заболеваний более достоверной.

Обследование осуществлялось в горизонтальном положении пациента, со слегка запрокинутой головой (с валиком под шеей), датчик перемещали с интервалом 5 – 10 мм.

Ультразвуковое исследование проводилось в динамике воспалительного процесса. Всего выполнено 400 ультразвуковых исследований. Исследование позволяет получить информацию о состоянии стромы, васкуляризации слюнных желез, их размерах, определять и охарактеризовывать внутрижелезистые и регионарные и лимфатические узлы.

2.2.5. Рентгенологические методы исследования околоушных слюнных желез.

Рентгенологическое исследование нижней челюсти проводили у детей, предъявляющих жалобы на затрудненное открывание рта, с клиническими проявлениями инфильтрации тканей, локализующейся в околоушной области для исключения патологического процесса костной ткани угла и тела нижней челюсти.

Кроме того, рентгенологическое исследование проводилось больным с использованием метода контрастной ортопантомосиалографии и сиалографии. Первый метод выполнялся на аппарате «Ортопантомограф» фирмы «Siemens». Лучевая нагрузка соответствовала 0,1 R (или 100 mR), что намного меньше, чем при сиалографии околоушных слюнных желез (1,5R).

Учитывая, что одной из задач исследования явилось улучшение качества диагностики, нами впервые для проведения контрастной сиалографии и ортопантомосиалографии у детей с ХПП использовался водорастворимый препарат «Омнипак». Принимая во внимание его принципиально выгодное преимущество перед другими рентгенконтрастными препаратами и его новаторское использование в нашем исследовании, необходимо отметить, что «Омнипак» – трийодсодержащий, рентгенконтрастный препарат, действующим веществом которого является йогексол (Iohexol), содержащий 46,4% йода. Последний хорошо растворим в воде. Готовые растворы йогексола содержат в качестве добавки трисамин, рН которого равна 8 – 7,6, в то время как рН слюны 5,6 – 7,6.

«Омнипак» относят к так называемым неионовым рентгенконтрастным средствам. Препарат мало связывается с белками крови, быстро (в течение 24 часов) и почти полностью выводится в неизмененном виде. По сравнению с другими трийодсодержащими рентгеноконтрастными средствами «Омнипак» малотоксичен. Вязкость препарата регулируется концентрацией йогексола. «Омнипак» выпускается в разных концентрациях.

Методика применения в исследовании заключалась в следующем. В начале подбирали катетер с наружным диаметром, соответствующему исследуемому протоку слюнной железы. Для определения внутреннего диаметра протока применяли расширитель устья выводного протока, рабочая часть которого имела коническую форму с нанесенными разграничительными делениями. Для введения раствора использовали набор катетеров, а также иглы с затупленными концами, длиной около 10 см. Правильно подобранный катетер предотвращал

перфорацию стенки протока, плотно прилегал к внутренней стенке протока, чем достигалась хорошая герметизация.

Важным в данном методе рентгенологического исследования явилось и количество, вводимого в проток, препарата в строгом соответствии с возрастом пациента. «Омнипак», в отличие от других препаратов, вызывает намного меньше осложнений, однако ощутимым недостатком в работе с ним следует отметить сокращение времени между моментом заполнения слюнных желез контрастной массой и началом процедуры рентгенографии. Поэтому исследование проводили в рентгеновском кабинете. В подобных условиях становится возможным одномоментное введение контрастного вещества только в один проток, т.к. в течение ближайших 2 – 3 минут вещество выводится из железы и представляется оптимальное время для выполнения сиалографии в двух проекциях. Количество вводимого в проток ОУСЖ препарата «Омнипак» в зависимости от возраста пациентов представлено в Таблице 2.

Таблица 2

Количество вводимого в проток ОУСЖ препарата «Омнипак» в зависимости от возраста пациентов

Количество больных	Возраст больных	Количество «Омнипак» (мл)
3	4	1 – 3
5	5	1,5 – 1,8
2	7	2,0 – 2,5
9	12	4,0 – 5,0

В процессе работы также появилась возможность, используя «Омнипак», осуществлять ортопантомосиалографию – самый современный метод рентгенографии ОУСЖ.

При проведении сиалографии, больных усаживали в стоматологическое кресло, находили устье выводного протока ОУСЖ, вводили расширитель на 2 - 3 мин. Шпателем оттягивали щеку кпереди; при этом происходило выпрямление имеющегося в ряде случаев изгиба щечного отдела околоушного выводного протока. Затем извлекали расширитель и вращательными движениями вводили катетер с проволочным мандреном в проток.

После введения катетера в проток на глубину 1 – 1,5 см мандрен извлекали и вводили рентгенконтрастное вещество до появления у пациента чувства «распирания» в этой области с последовательным выполнением снимков в разных проекциях.

Мультиспиральную компьютерную сиалотомографию проводили больным детям в 2 этапа: в нативном (бесконтрастном) режиме и с введением контрастного вещества в протоки околоушных слюнных желез. МСКТ выполнялось на мультиспиральном компьютерном томографе Phillips Brilliance (США) в спиральном режиме сканирования.

Во время проведения исследования больного укладывают на спину с закрытыми глазами. В качестве контраста использовали водорастворимое вещество «Омнипак», которое вводили в проток околоушных слюнных желез при помощи специального пластикового катетера. Для МСКТ-сиалографии использовали методику, предложенную Обиня Н.П. Проток околоушной слюнной железы осушали марлевым тампоном и слегка массировали слюнную железу. После получения капли слюны из протока в проток вводили зонд и расширяли проток до ширины катетера (приблизительно 0,6 мм). Затем вводили катетер и по направлению к устью железы массировали до наполнения катетера слюной. После чего к катетеру присоединяли шприц с контрастным веществом и вводили препарат до появления неприятных, болезненных ощущений, чувства распирания в области исследуемой слюнной железы. На Рисунках 1 – 3 демонстрируются диагностические возможности МСКТ-сиалографии.



Рисунок 1. Ребенок Р-ев, 8 лет. МСКТ околоушной слюнной железы. Диагноз: хронический паренхиматозный паротит.

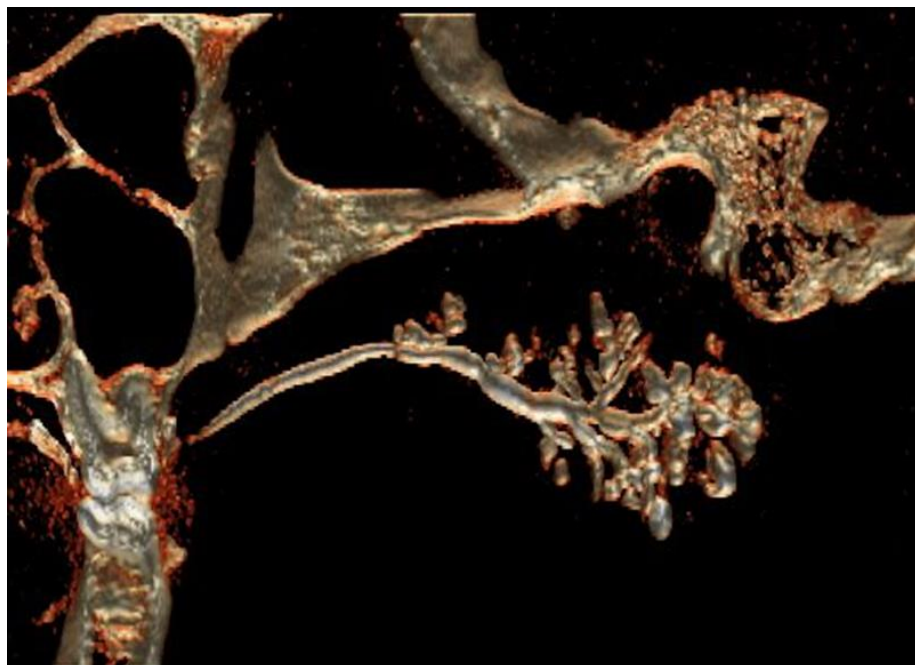


Рисунок 2. Ребенок Р-ев, 8 лет. МСКТ околоушной слюнной железы пациента с 3D моделированием, с введением контрастного вещества. Диагноз: хронический паренхиматозный паротит.

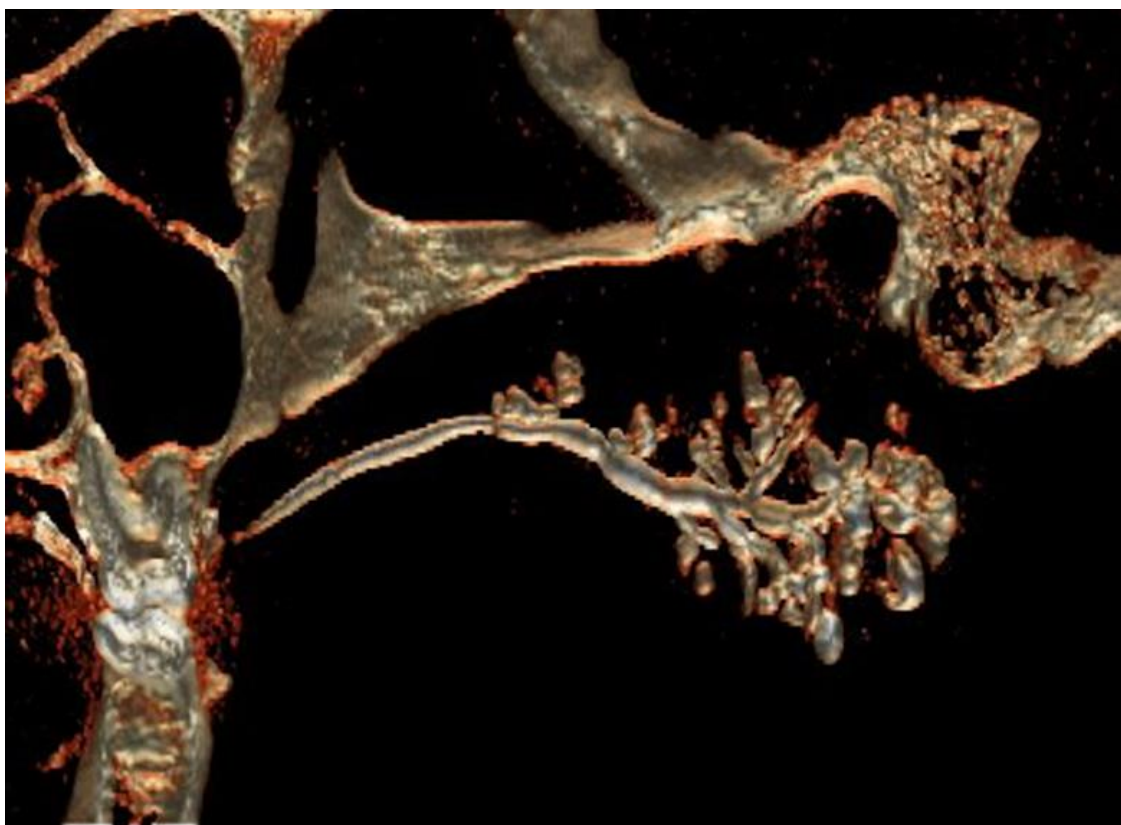


Рисунок 3. Ребенок Р-ев, 8 лет. МСКТ околоушной слюнной железы у пациента. Срез основного выводного протока и протоков 1 порядка. Диагноз: хронический паренхиматозный паротит.

2.2.6. Математические методы обработки полученных результатов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерной программы MedStat (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2004 – 2013), «Statistika» (Stat Soft, version 6.0) и пакета Microsoft Office 2010.

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.

РАЗДЕЛ 3

ДАННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ПАРЕНХИМАТОЗНОМ ПАРОТИТЕ У ДЕТЕЙ

Для оптимизации оказания медицинской, в т.ч. стоматологической, помощи детскому населению представляется важным изучение вопроса, касающегося анализа удельной значимости тех или иных нозологических единиц. В свете решения задач настоящего исследования нами, по данным архивных материалов осуществлен анализ удельной значимости ХПП в структуре стоматологических заболеваний у детей в зависимости от возраста. Наряду с этим выполнена оценка частоты регистрации ХПП у детей по результатам первичной и повторной обращаемости в зависимости от возраста. В данном разделе также рассмотрены материалы, связанные с подсчетом процента расхождения диагнозов, направившего лечебно-профилактического учреждения и окончательного клинического диагнозов.

Исследование показало, что общее количество детей в возрасте от 1 недели до 16 лет с различными заболеваниями стоматологического профиля составило 48345. Среди них количество больных детей с ХПП, находившихся на обследовании и лечении в клинике за исследуемый период оказалось 2540, что составило 5,25%. Возраст детей с ХПП варьировал в пределах от 1 года 2 месяцев до 16 лет.

Из 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, соответственно (таблица 3).

Таблица 3**Распределение мальчиков с ХПП по возрасту и количеству обращений**

Возраст	Первичное обращение	Повторное обращение	Всего
1	3	15	18
2	2	10	12
3	21	53	74
4	22	118	140
5	19	112	131
6	20	116	136
7	27	129	156
8	11	89	100
9	15	94	109
10	21	101	122
11	21	103	124
12	22	169	191
13	12	72	84
14	9	92	101
15	9	49	58
16	3	38	41
Всего	237	1360	
ВСЕГО	1597		

Необходимо отдельно отметить группу из трех мальчиков, у которых первично заболевание диагностировано в возрасте до 2 лет (1 год 8 месяцев, 1 год 10 месяцев, 1 год 11 месяцев), что свидетельствует о возможности развития ХПП в столь раннем возрасте.

Количество находившихся на обследовании, лечении и диспансерном наблюдении девочек в возрасте от 1 года до 16 лет с диагнозом ХПП составило 943 (37%). Примечательно, что наибольшее количество среди них составили девочки в возрасте 6 (147) и 7 (122) лет, суммарно 269 (28,5%) или, по сути, 1/3. (Таблица 4)

Таблица 4

Распределение девочек с ХПП по возрасту и количеству обращений

Возраст	Первичное обращение	Повторное обращение	Всего
1	1	8	9
2	3	16	19
3	12	30	42
4	24	55	79
5	13	58	71
6	39	108	147
7	24	98	122
8	21	87	108
9	9	37	46
10	3	32	35
11	6	17	23
12	3	21	24
13	10	59	69
14	11	63	74
15	14	38	52
16	4	19	23
	197	746	
ВСЕГО	943		

Таким образом, статистическая обработка архивных материалов за 8 лет показала, что дети с ХПП составляют 5,25% от общего числа пациентов детского возраста со стоматологическими заболеваниями. Количество обратившихся мальчиков составило 63% с наибольшей обращаемостью в возрасте 12 и 7 лет. Наибольшее количество девочек, страдающих ХПП регистрируется в возрасте 6 – 7 лет (28,5%, суммарно).

Решение подобных вопросов необходимо признать важными ввиду появления перспективных возможностей для разработки приоритетных направлений в совершенствовании, как диагностических, так и лечебных мероприятий для детей, страдающих ХПП.

Учитывая задачи исследования, безусловный интерес, прежде всего, с практической точки зрения, представляла необходимость определения 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 был поставлен не верно. В таблице 5 и, особенно, на диаграмме, демонстративно представлены абсолютная и относительная частота диагнозов, направившего лечебно-профилактического учреждения у детей. (Таблица 5).

Таблица 5. Абсолютная и относительная частота диагнозов направившего лечебного учреждения

Диагноз, направившего лечебного учреждения	Количество детей	
	Абс.	%
Обострение ХПП	32	30,5
Болезнь слюнных желез	8	7,6
Лимфаденит	8	7,6
Эпидемический паротит	4	3,8
Артрит ВНЧС	4	3,8
Без диагноза	49	46,7

Как явствуют представленные материалы Таблицы 5 и рисунка 4 только у 40 детей, что составило 38,1%, диагноз направившего лечебного учреждения «обострение ХПП» (32 – 30,5%) и «болезнь слюнных желез» (8 – 7,6%) оказался правильным. У остальных 16 больных (15,2%) диагноз не соответствовал клиническому, т.к. врачи первичного звена у детей изначально предполагали «лимфаденит» (8 – 7,6%), «эпидемический паротит» (4 – 3,8%), «артрит височно-нижнечелюстного сустава» (4 – 3,8%). Если учесть, что примерно в половине случаев (49 из 105 – 46,7%) пациенты были направлены в клинику «без диагноза», то суммарный процент отсутствия и установления неверных диагнозов составил 61,9% (65 больных). Выполненный фрагмент исследования свидетельствует о явно недостаточной осведомленности педиатров поликлинического звена о диагностических критериях воспалительных заболеваний слюнных желез, в частности ХПП у детей.

Действительно, многие клиницисты указывают на сложности первичной диагностики ХПП. В одних случаях картина развития заболевания выражена и диагноз не вызывает сомнений, а в других, – для постановки диагноза необходимо применять различные сложные, специальные методы исследования. Так, по данным А.С. Клиновской и соавт. (2016) в 7 случаях из 77 детей, направленных (56 – первично обратившихся и 21 – повторно) в клинику с диагнозом ХПП, в результате обследования были установлены другие диагнозы, в частности, – «эмбриональная рабдомиосаркома», «аденокарцинома ОУСЖ», «лимфаденит», «поликистоз слюнных желез», «инородное тело» (гельминт ОУСЖ), «первично-хронический остеомиелит тела, угла и ветви нижней челюсти» (Рисунок 4).



Рисунок 4. Абсолютная и относительная частота диагнозов, направившего лечебного учреждения

РАЗДЕЛ 4

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРЕНХИМАТОЗНОГО ПАРОТИТА 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) появление болезненной припухлости в околоушной области.

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

При анализе клинической симптоматиологии 105 детей в периоде обострения ХПП установлено, что при осмотре у всех больных отмечалась асимметрия лица за счет различной степени припухлости тканей в околоушной области. Наличие болезненной припухлости в околоушной области в 73,4% случаев оказалось односторонним в 26,6% - двухсторонним.

Ограничение открывания рта ввиду резко выраженной болезненности ОУСЖ с сопутствующим перифокальным воспалением мышц околоушно-жевательной области 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.

Следует заметить, что описанные выше клинические симптомы, такие как припухлость и болезненность околоушной области, гиперемия кожных покровов над проекцией ОУСЖ, гиперемия слизистой выводных протоков железы, патологическое отделяемое из протока в большей степени проявляли себя у пациентов в возрасте от 3 до 7 лет.

В период обострения особо важным представлялось исследование показателей, отражающих степень биологической активности процесса.

Материалы Таблицы 6 свидетельствуют о повышении показателей активности воспалительного процесса ОУСЖ у обследуемых больных. Так, количество лейкоцитов периферической крови у пациентов в этот период болезни 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. (Таблица 6).

Таблица 6

Характеристика показателей биологической активности процесса у детей в период обострения ХПП ($M \pm m$)

№ п.п.	Показатели, единицы измерения	Контрольная группа (n = 23)	Больные дети (n = 47)	P
1.	Лейкоциты (Г/л)	$6,4 \pm 0,24$	$19,3 \pm 2,16$	$< 0,001$
2.	СОЭ (мм/час)	$6,6 \pm 0,36$	$22,3 \pm 3,26$	$< 0,001$
3.	С-реактивный белок (мг/л)	$1,8 \pm 0,15$	$5,1 \pm 0,84$	$< 0,001$
4.	Сиаловые кислоты (моль/л)	$2,0 \pm 0,08$	$6,2 \pm 1,14$	$< 0,001$

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; $P < 0,001$) 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. Подобные образования размерами до 6 мм в диаметре зафиксированы у больного на Рисунке 5.

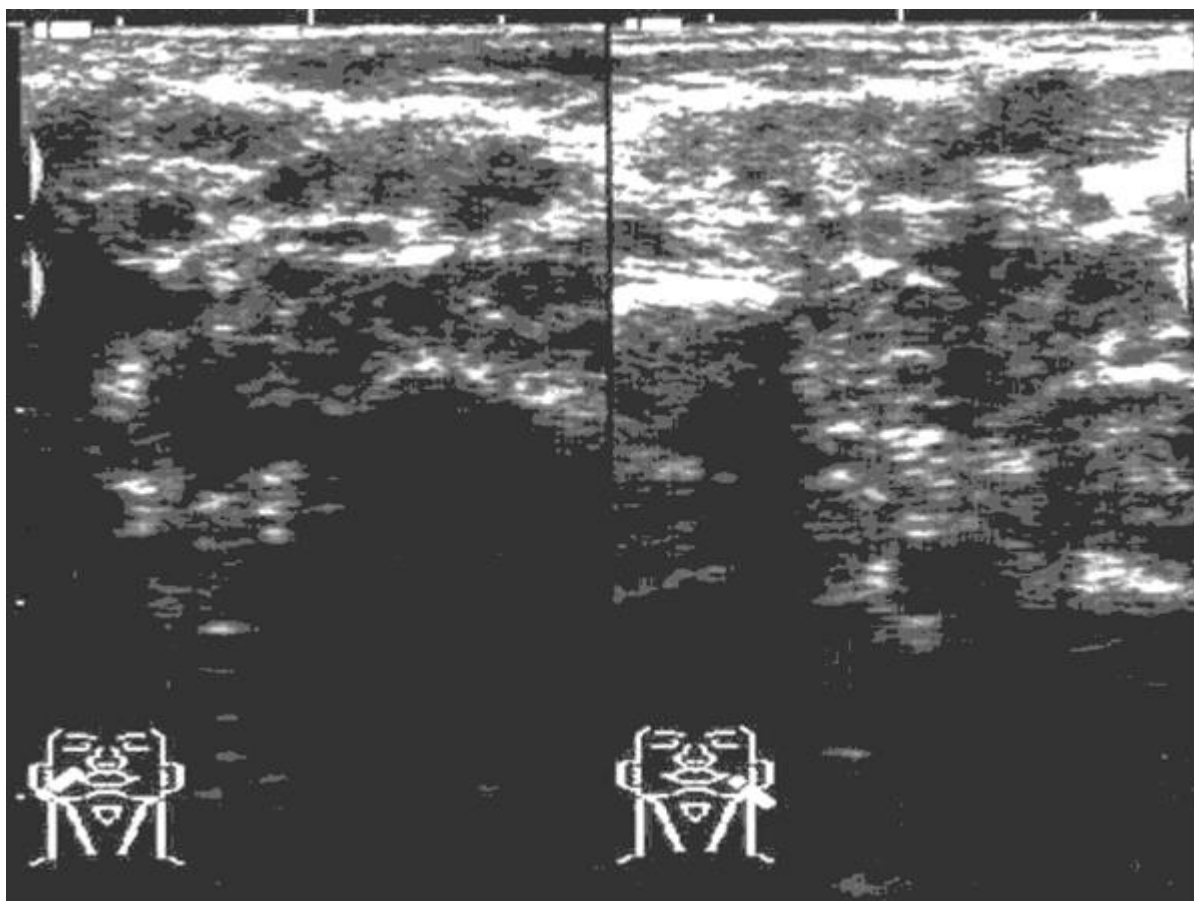


Рисунок 5. Ребенок В-ов., 10 лет. Эхограмма околоушных слюнных желез. Диагноз: Хронический двухсторонний паренхиматозный паротит, период обострения.

Наряду с этим у обследуемых больных выявлены увеличенные внутриорганные лимфатические образования (узлы) с эхогенными включениями в центре.

В этот период болезни в паренхиме ОУСЖ 74 (70%) обследуемых детей определялись также увеличенные лимфатические узлы размером от 4 до 22 мм в диаметре, при этом некоторые из них с признаками хронической воспалительной гиперплазии.

Обзорная рентгенография (панорамный снимок) нижней челюсти в прямой проекции выполнялась с целью исключения патологического процесса в области ветви, угла и тела нижней челюсти. Данное исследование проводилось 16 больным в период обострения воспалительного процесса, в связи с жалобами на

резкую боль в околоушно-жевательной области, а также ввиду затруднения у них открывания рта.

Подводя итоги настоящего раздела следует констатировать, что в периоде обострения ХПП наличие болезненной припухлости в околоушной области у детей наблюдается в 100% случаев, при чем в 73,4% наблюдений (77 пациентов) - одностороннее поражение и в 26,6% (28) – двухстороннее.

Ограничение открывания рта ввиду резкой болезненности, увеличенной ОУСЖ наблюдалось у 28 больных, по сути, у одной трети обследованных (26%).

При пальпации у 81% (85) пациентов определялась плотная, увеличенная в размерах, бугристая, болезненная на ощупь, ОУСЖ. У других 19% (20) детей пальпировалась плотная, бугристая, увеличенная, безболезненная железа.

Гиперемия кожных покровов в области проекции околоушной слюнной железы наблюдалось в 15% (16) случаев.

Устье выводного протока околоушной слюнной железы в 7% случаев (у 8 детей в стадии обострения) выглядело зияющим, с гиперемией слизистой – в 38% (у 40 детей) выделялся мутный, вязкий секрет с хлопьевидными включениями, в 27% (у 28 детей) – секрет оказался с примесью гноя. В 7% (8 детей) случаях какого-либо выделяемого секрета не наблюдалось.

Для ХПП в периоде обострения патогномоничными и характерными эхографическими признаками являются:

- у 100% детей в период обострения отмечено увеличение размеров железы;
- понижение эхогенности паренхимы железы 100%;
- утолщение и уплотнение капсулы околоушной слюнной железы 100%;
- неоднородность ее структуры за счет мелких участков пониженной эхогенности, близких к жидкостным (мелкие кисты) в 80%;
- у 70% (74) детей выявлены увеличенные лимфатические узлы околоушной слюнной железы с эхогенными включениями в центре;
- гиперплазия регионарных лимфатических узлов обнаружена в 30% случаев (32 ребенка);

- усиление васкуляризации ОУСЖ в период обострения наблюдалось в 100%;
- расширение протока ОУСЖ в 67% (у 71 ребенка).

Таким образом, следует констатировать, что ультразвуковое исследование, выполненное в период обострения ХПП, позволило получить объективную, визуальную информацию о состоянии слюнных желез, оценить степень отека паренхимы железы, выявить полости микроабсцессов и увеличенные лимфатические узлы, определить выраженность развития фиброзной ткани.

Важно еще раз подчеркнуть, что применение ультразвукового метода исследования ОУСЖ не сопряжено с использованием ионизирующего излучения, что дает возможность неоднократного его использования в период обострения воспалительного процесса.

Учитывая задачи исследования, в периоде наступившей ремиссии ХПП, у 19 детей (40,4%) выполнено рентгенологическое исследование (сиалография, ортопантомсиалография) ОУСЖ с предварительным введением водорастворимого рентгенконтрастного вещества «Омнипак». При этом, в 100% случаев констатировали неравномерность изображения паренхимы пораженной ОУСЖ. Околоушный проток оценен как неизменный у 16 (84,2%) детей, в то время как расширение протока отмечено в 3 случаях (15,8%). У 15 детей (78,9%) определялись протоки I, II, III, IV и V порядка, а у каждого пятого (4 случая – 21,05%) визуализировались протоки I и II порядка, при этом протоки IV и V порядка характеризовались как прерывистые. Кистозные полости диаметром от 0,3 мм до 5 мм установлены у 2 детей (10,5%).

Характеризуя «Омнипак», как контрастное вещество, вызывающее незначительное количество осложнений, нами в ходе исследования отмечено, что после введения препарата в проток ОУСЖ у 17 детей (89,5%) возник умеренный отек мягких тканей, который сохранялся в течение 30 – 60 минут. В остальных двух случаях отек удерживался на протяжении 6 часов. Каких-либо других побочных реакций, связанных с использованием данного метода рентгенконтрастного исследования у обследуемых нами пациентов не отмечено.

Рентгенологическое исследование ОУСЖ с предварительным введением водорастворимого рентгеноконтрастного вещества «Омнипак» выполнено 19 детям в период ремиссии ХПП (Рисунок 6).

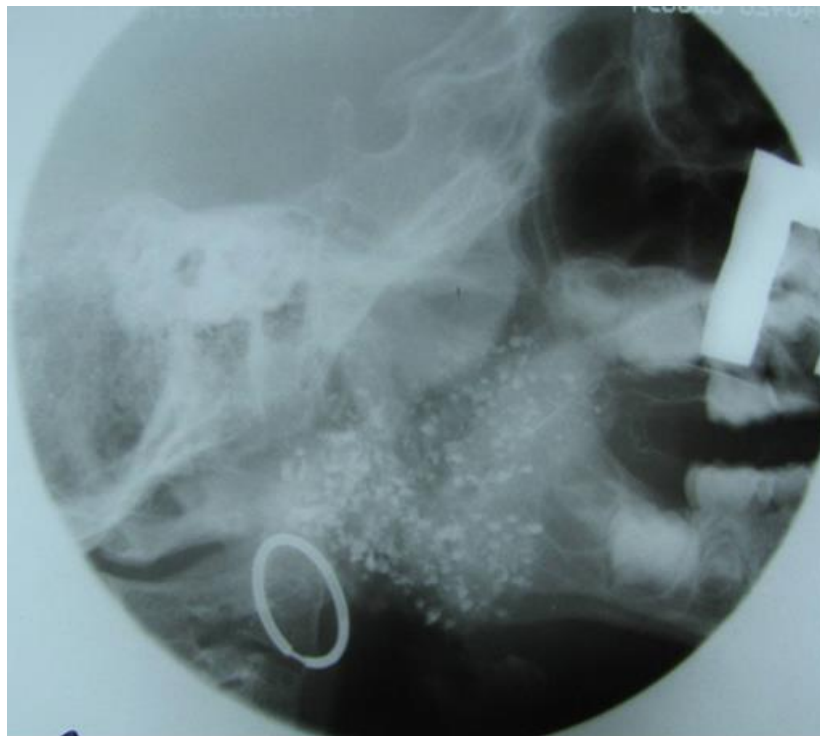


Рисунок 6. Ребенок Г-ев, 7 лет. Контрастная рентгенография правой околоушной слюнной железы. Диагноз: хронический паренхиматозный паротит.

При этом у всех больных установлено неравномерность изображения паренхимы пораженных околоушных слюнных желез. Околоушный проток оказался неизмененным у 16 пациентов, в то время как у 3 больных констатировали расширение протока. Исследование показало визуализацию протоков I, II, III, IV, V порядка. При этом, определялись протоки I, II порядка, в то время как протоки III, IV и V порядка характеризовались своей прерывистостью. Наряду с этим, обнаруживались кистозные полости диаметром от 0,3 мм до 5 мм.

В ходе исследования нами обращено внимание на то, что наличие и характер установленных рентгенологических признаков находится в прямой зависимости от выраженности деструктивных изменений в пораженной ОУСЖ. (Рисунок 7).



Рисунок 7. Ребенок У-ов, 6 лет. Ортопантомосиалограмма с предварительным введением в околоушные слюнные железы вещества «Омнипак». Диагноз: Хронический двухсторонний паренхиматозный паротит, активное течение, стадия ремиссии.

Таким образом, результаты проведенного клинико-инструментального исследования позволяют сделать заключение о том, что применение водорастворимого рентгенконтрастного препарата «Омнипак» обеспечивает высокое качество сиалогграфии ОУСЖ. Данный метод рентгенологического исследования слюнных желез и их протоков следует рассматривать в качестве первого метода диагностики воспаления слюнных желез у детей, который предоставляет возможность оценивать не только структуру органа и протоков, но и ее функциональную способность железы. В ходе исследования выяснилось, что, выполнение подобным образом сиалогграфии, оказывается полезным при обследовании больных с обструктивными симптомами околоушной и

подчелюстной слюнных желез, а также детей с врожденными и приобретенными аномалиями протоковой системы.

Важно отметить, что препарат, вводимый по разработанной нами методике с контролируемым давлением и строго дозируемым возрастным количеством вводимого вещества, не оказывает негативного влияния на ткани ОУСЖ и организм в целом, и относительно хорошо переносится больными.

Однако, встречаются случаи, когда ультразвуковая диагностика, традиционная контрастная рентгенсиалография по показаниям должны дополняться мультиспиральной компьютерной томографией. Следует отметить, что данная методика, предложенная Обиня Н.П. и Лежневым Д.А., в детском возрасте применяется достаточно редко, так как сопровождается высокой лучевой нагрузкой и технически сложно выполняема. Однако, в случае атипичной клинической картины заболевания, с целью проведения дифференциальной диагностики исследование проводится. В нашем исследовании МСКТ была выполнена в 2 случаях у детей старше 8 лет. (Рисунок 8, 9).

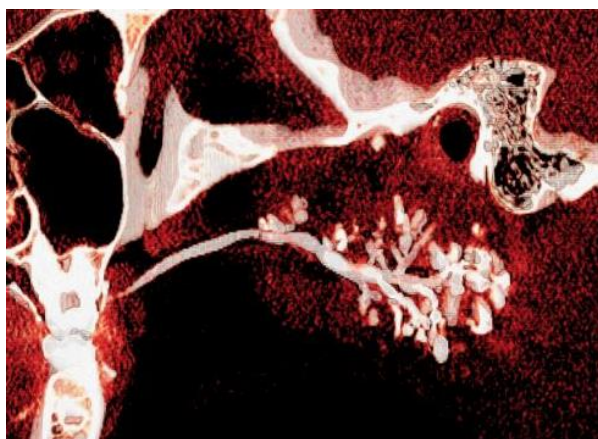


Рисунок 8. Ребенок Р-ев, 8 лет. МСКТ околоушной слюнной железы. Диагноз: хронический паренхиматозный паротит.

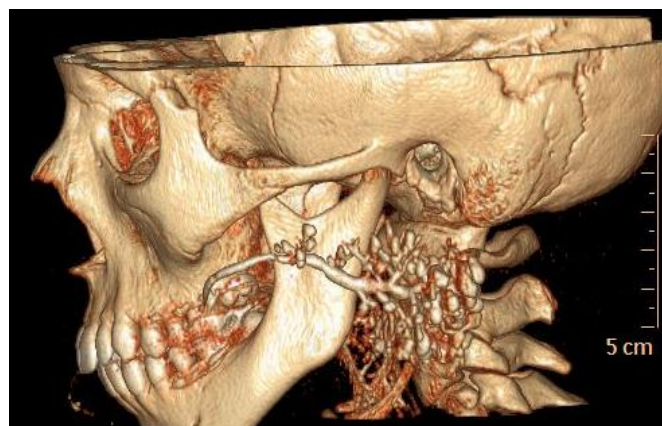


Рисунок 9. Ребенок Р-ев, 8 лет. МСКТ околоушной слюнной железы. Диагноз: хронический паренхиматозный паротит.

РАЗДЕЛ 5 СОСТОЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СТАТУСА И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРЕНХИМАТОЗНОГО ПАРОТИТА

В этиологии и патогенезе хронических воспалительных процессов важная роль принадлежит сдвигам в иммунной системе организма человека (Mendoza F. et al., 1996, Albandar J. M. et al., 2002). Как отмечено в аналитическом обзоре литературы, среди многочисленных, разнообразных патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХПП важное значение придается иммунологическим составляющим, в частности цитокинам, таким как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α . Как известно, продукция данных интерлейкинов тесно связана с увеличением количества и функциональной активностью Т-хелперов.

Результаты исследования содержания, цитокинов, а значит их активности, у 47 детей в период обострения ХПП и 23 здоровых сверстников контрольной группы представлены в Таблице 7.

Таблица 7

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

Материалы таблицы свидетельствуют, 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

Исследование содержания интерлейкинов у 47 детей в период обострения ХПП и 23 здоровых сверстников контрольной группы показали, 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. 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).

Таким образом у детей в период обострения ХПП обнаруживается повышенное содержание провоспалительных цитокинов. При этом, как известно, ФНО и ИЛ-1 усиливают тяжесть воспалительного процесса путем, как активизации воспалительных клеток, так и вследствие непосредственного их влияния на клетки собственно ткани органа. 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.

Определение степени отклонения о норматив показателей цитокинового статуса (рисунок 10), показало, что для всех интерлейкинов, за исключением ИЛ-10, установлено высоко статистически значимое повышение их содержания ($p < 0,001$). Однако самые 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- 1β ($t = 7,9$; $p < 0,001$), 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 ($t = 1,1$; $P > 0,05$) (Рисунок 10).

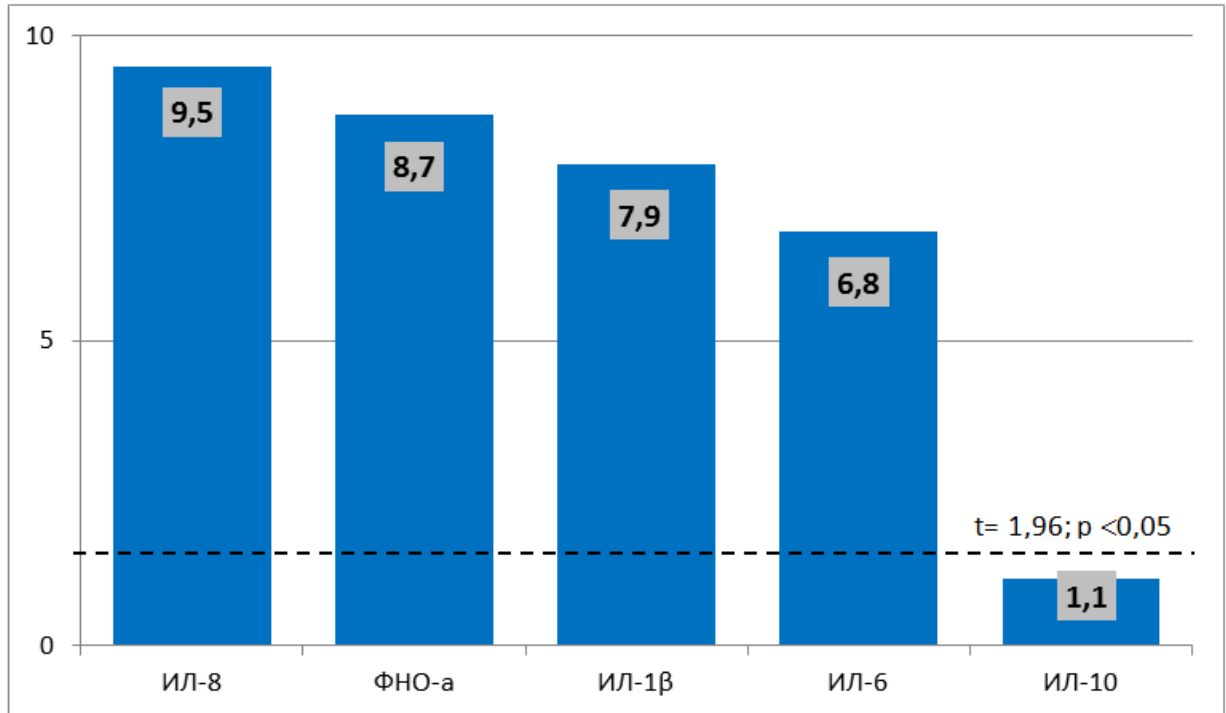


Рисунок 10. Степень отклонения от норматива уровня цитокинов у детей в активной стадии хронического паренхиматозного паротита

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 ($t = 1,1$).

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, 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 ($t = 1,1$).

Исследование взаимодействия составляющих интерлейкинового статуса следует считать перспективным, высокоинформативным диагностическим иммунологическим методом для верификации дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и определения показаний для назначения и / или потенцирования противовоспалительной терапии у детей в период обострения ХПП.

В этой связи, лечение больных детей в периоде обострения ХПП, наряду с другим, определяется абсолютным показанием для назначения препаратов, обладающих противовоспалительным, и иммуномодулирующим действием.

Результаты эффективности различных вариантов подобной терапии представлены в следующем разделе настоящей диссертации.

Второй, важной составляющей иммунологического исследования явилось изучение содержания секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне детей в период обострения ХПП. Как известно, sIgA является основным фактором специфического гуморального местного иммунитета слизистых оболочек в т.ч. желудочно-кишечного тракта. Благодаря S-цепи он устойчив к действию протеаз, эффективно связывается с антигенами, ингибируя связывание вирусов и бактерий с поверхностью слизистых оболочек.

Секреторная форма IgA синтезируется В1-лимфоцитами, плазматическими клетками с последовательным выделением в их секреты. Объем продукции может достигать 5 г в сутки. Пул sIgA считается самым многочисленным в организме – его количество превышает суммарное содержание IgM и IgG. Примечательно, что sIgA может связывать токсины и вместе с лизоцимом проявляет бактерицидную и противовирусную активность.

В последние годы с целью оценки местного иммунного статуса слюна обоснованно используется в качестве «диагностической жидкости», чему способствовали неинвазивность забора материала и относительная дешевизна метода. При этом прямым показанием для определения sIgA рассматриваются рецидивирующие инфекции.

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 пониженное содержание секреторного иммуноглобулина А у детей в период обострения ХПП свидетельствует о недостаточности местного иммунитета ротовой полости и, косвенно, общего

иммунитета. Следует с уверенностью 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.

РАЗДЕЛ 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРЕНХИМАТОЗНОГО ПАРОТИТА У ДЕТЕЙ

Оценка эффективности лечения основана на результатах клинического, лабораторного и инструментального обследования и наблюдения 47 детей в возрасте от 6 до 12 лет в период обострения ХПП. У этих больных, 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.

Все 47 пациентов на данном этапе обследования в период обострения ХПП получали общепринятую, традиционную терапию, которая заключалась в назначении антибиотика, как правило, ингибитор защищенного амоксициллина («Амоксиклав») в течение 7 – 10 дней в виде суспензии или таблеток. Разовая доза назначалась в зависимости от возраста пациента и составляла: от 9 месяцев – 2-х лет – 62,5 мг, от 2 до 7 лет – 125 мг, от 7 до 12 лет – 250 мг. Препарат назначали 3 раза в сутки.

Десенсибилизирующая терапия проводилась препаратами цетиризина дигидрохлорида, обладающими антигистаминным действием, в частности «Зодак», «Зиртек» в виде капель или таблеток, в возрастной дозировке (детям от 2 до 6 лет – по 5 капель 2 раза в день, детям старше 6 лет по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в день, на протяжении 7 – 10 дней.

В течение первых 5 – 6 дней на высоте воспалительного процесса в околоушный проток вводили протеолитические ферменты.

Ферментотерапию проводили путем инстилляций в проток ОУСЖ «Химопсина» (разведение 1:1), обладающего местным противовоспалительным, противоотечным, муколитическим действием.

Из физиотерапевтических процедур в этот период болезни назначали УВЧ-терапию, связанную с воздействием переменного электрического поля ультравысокой частоты, подводимого к ОУСЖ с помощью конденсаторных пластин. При проведении процедур УВЧ у детей мощность воздействия определялась в зависимости от возраста больного. Процедуру проводили ежедневно. На курс назначали от 5 до 8 процедур УВЧ-терапии.

Результаты выполненных лабораторных (лейкоциты, СОЭ, СРБ, сиаловые кислоты), в т.ч. иммунологических исследований, связанных с определением содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ 10 в крови, которые отражены в разделе 4.1. и 5, показали, что период обострения ХПП у детей сопровождается отчетливыми признаками повышенной биологической активности процесса. В то же время исследование уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне показало ее значительное снижение по отношению к показателю, установленному у детей контрольной группы. В этой связи представляется обоснованным непременно назначение в комплексе терапии обострения ХПП препарата с, одной стороны, – с выраженным противовоспалительным действием, с другой, – обладающий иммунотропным (иммуномодулирующим) свойством и, наконец, – максимально безопасным для детского организма. Подобным требованиям, согласно выполненному анализу специальной литературы, соответствует антигомтоксический препарат «Траумель С». Применение препарата в педиатрической практике, в т.ч. детской стоматологии, показало достаточно высокую терапевтическую эффективность Траумеля С, благодаря входящим в его состав растительным и минеральным компонентам.

В состав «Траумеля С» входят 14 растительных компонентов, действием которых обусловлены положительные эффекты этого антигомтоксического препарата. Установлено, что, входящая в состав препарата Арника способствует рассасыванию гематом и регенерации тканей; Аконит оказывает

противовоспалительное действие и повышает тонус сосудов; Белладонна оказывает болеутоляющее и противовоспалительное действие; Календула способствует образованию грануляционной ткани и действует болеутоляюще; Меркуриус соллюбилис оказывает противовоспалительное и противовирусное действие; Гамамелис обладает противовоспалительным и болеутоляющим действием; Гепар сульфур оказывает противовоспалительное действие и улучшает клеточное дыхание; Эхинацея обладает стимулирующим влиянием на иммунную резистентность и оказывает противовоспалительный эффект; Ромашка обладает болеутоляющим действием, способствует образованию грануляционной ткани; Симфитум способствует регенерации ран в области костной ткани, а Гиперикум обладает положительным действием в случаях послеоперационных осложнений в области с большим количеством нервных окончаний.

Согласно справочным материалам (Vidal, 2015), Траумель С является гомеопатическим препаратом. Относится к клинико-фармакологической группе препаратов, применяемых при воспалительных процессах и травмах.

Препарат широко используется в педиатрической, в т.ч. стоматологической, практике, ввиду свойственному для него биорегуляционному подходу к лечению заболеваний.

Комплексные биорегуляционные препараты (КБП) оказывают биорегуляционное воздействие на организм. При этом, особым свойством сверхмалых доз является также отсутствие фармакокинетики КБП, а значит фармакологической нагрузки на организм пациента. (Рисунок 11).

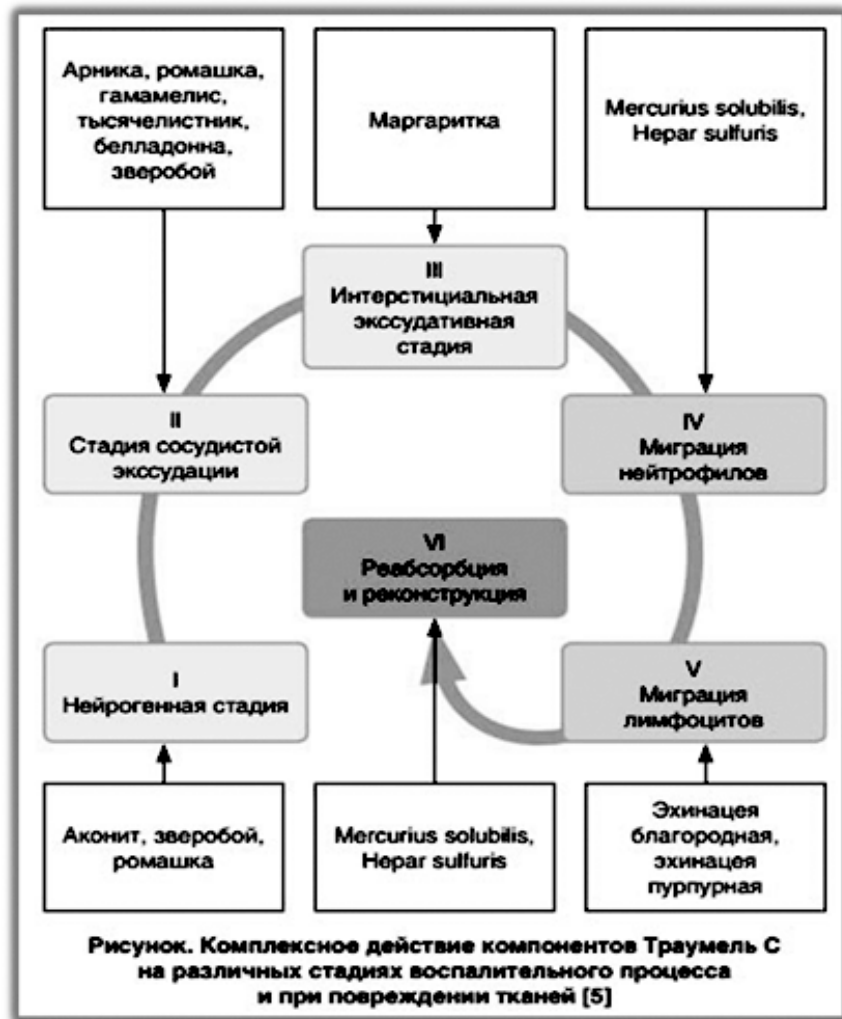


Рисунок 11. Комплексное действие компонентов Траумель С на различных стадиях воспалительного процесса

Важным моментом регулирующего действия сверхмалых доз компонентов Траумель С, является доказательство того, что применение препарата позволяет существенно дополнить и расширить противовоспалительную и другую патогенетическую терапию многих заболеваний.

Установлено, что Траумель С обладает рядом фармакологических свойств, актуальных в и в детской стоматологии. В частности доказано его обезболивающее, противовоспалительное (но, влияние не связанное с подавлением воспаления, а оптимизация противовоспалительного действия), антиэкссудативное, репаративное и иммунокорректирующее действия. Наряду с этим Траумель С повышает тонус сосудов, снижает их проницаемость, устраняет

венозный застой и улучшает процессы клеточного дыхания и окислительно-восстановительные процессы в тканях.

Известно несколько форм выпуска препарата Траумель С. При этом рекомендуется одновременный прием нескольких лекарственных форм препарата (например, таблетки или капли вместе с мазью и инъекциями).

Учитывая наличие у больных детей в период обострения ХПП выраженного воспалительного процесса ОУСЖ, сопровождающегося ее увеличением, болезненностью, в ряде случаев – гиперемией в месте проекции железы, ограничением открывания рта, нами в течение первой недели использовался раствор для внутримышечного введения по 2,2 мл, ежедневно, на протяжении 5 дней. Препарат зарегистрирован, как содержащийся в ампуле в количестве 2,2 мл (регистрационный №: П №011686/04 от 16.07.10). В дальнейшем, по мере стихания воспалительных изменений пораженной (-ых) ОУСЖ, пациенты получали Траумель С в виде сублингвальных таблеток для рассасывания (регистрационный №: П №011686/01 от 09.06.10), в течение 10 – 14 дней в зависимости от наступления срока выздоровления.

Решение цели и одной из основных задач исследования, связанную с патогенетическим обоснованием применения и повышением эффективности лечения ХПП в период обострения, определили необходимость формирования двух групп обследуемых. В основную вошли 23 больных, которые наряду с общепринятой, традиционной терапией ХПП в период обострения получали «Траумель С». Группу сравнения составили 24 пациента, получавшие только общепринятую, традиционную терапию (см. выше). При формировании групп методом случайной выборки выяснилось, что обе группы обследованных больных (основная и группа сравнения) оказались сопоставимы по возрасту и полу, существенно не отличались друг от друга по характеру клинических проявлений пораженной / пораженных ОУСЖ, по результатам лабораторных показателей, отражающих, как биологическую активность воспалительного процесса (Таблицы 8 и 9), так и по характеристике показателей цитокинового статуса (Таблицы 10 и 11).

Таблица 8

Исходные значения показателей биологической активности у детей основной группы в период обострения ХПП и у сверстников контрольной группы ($M \pm m$)

№ п.п.	Показатели, единицы измерения	Контрольная группа (n = 23)	Основная группа (n = 23)	p
1.	Лейкоциты (Г/л)	$8,1 \pm 0,24$	$18,9 \pm 2,16$	$< 0,001$
2.	СОЭ (мм/час)	$7,3 \pm 0,36$	$23,2 \pm 3,06$	$< 0,001$
3.	С-реактивный белок (мг/л)	$1,8 \pm 0,15$	$5,2 \pm 0,44$	$< 0,001$
4.	Сиаловые кислоты (моль/л)	$2,0 \pm 0,01$	$6,3 \pm 1,25$	$< 0,001$

Таблица 9

Исходные значения показателей биологической активности у детей группы сравнения в период обострения ХПП и у сверстников контрольной группы ($M \pm m$)

№ п.п.	Показатели, единицы измерения	Контрольная группа (n = 24)	Группа сравнения (n = 24)	P
1.	Лейкоциты (Г/л)	$8,1 \pm 0,24$	$20,3 \pm 2,16$	$< 0,001$
2.	СОЭ (мм/час)	$7,3 \pm 0,36$	$21,7 \pm 3,11$	$< 0,001$
3.	С-реактивный белок (мг/л)	$1,8 \pm 0,15$	$5,2 \pm 0,44$	$< 0,001$
4.	Сиаловые кислоты (моль/л)	$2,0 \pm 0,01$	$6,1 \pm 1,25$	$< 0,001$

Таблица 10

Исходное содержание интерлейкинов у детей основной группы в период обострения ХПП и у сверстников контрольной группы ($M \pm m$)

Показатель, (пг/мл)	Контрольная группа (n = 23)	Основная группа (n = 23)	P
Интерлейкин-1 β	4,47 $\pm$ 0,34	48,24 $\pm$ 3,57	< 0,001
Интерлейкин-6	3,51 $\pm$ 0,48	27,03 $\pm$ 3,53	< 0,001
Интерлейкин-8	3,59 $\pm$ 0,57	56,22 $\pm$ 4,78	< 0,001
ФНО- α	1,15 $\pm$ 0,02	14,91 $\pm$ 3,41	< 0,001
Интерлейкин-10	3,28 $\pm$ 0,30	3,64 $\pm$ 0,61	> 0,05

Таблица 11

Исходное содержание интерлейкинов у детей группы сравнения в период обострения ХПП и у сверстников контрольной группы ($M \pm m$)

Показатель, (пг/мл)	Контрольная группа (n = 23)	Группа больных (n = 23)	P
Интерлейкин-1 β	4,47 $\pm$ 0,34	50,24 $\pm$ 3,57	< 0,001
Интерлейкин-6	3,51 $\pm$ 0,48	29,03 $\pm$ 3,53	< 0,001
Интерлейкин-8	3,59 $\pm$ 0,57	53,22 $\pm$ 4,78	< 0,001
ФНО- α	1,15 $\pm$ 0,02	16,91 $\pm$ 3,41	< 0,001
Интерлейкин-10	3,28 $\pm$ 0,30	3,97 $\pm$ 0,61	> 0,05

В результате проведенного лечения выяснилось, что клиническая ремиссия достигнута в обеих группах. У всех пациентов клинически наблюдалась достаточно сходная 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.

При цветном доплеровском картировании в этот период васкуляризация железы не нарушена, расширение основного выводного протока железы, в данный период не наблюдалось.

Примечательно, что позитивным клиническим сдвигам и результатам дополнительных методов исследования, по сути, обратному развитию симптоматики периода обострения ХПП, детям сопутствовали положительные сдвиги лабораторных показателей биологической активности процесса, а также цитокинового статуса и содержания sIgA в основной группе и в группе сравнения. При этом 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, получавших дополнительно к общепринятой терапии Траумель С (Таблица 12).

Таблица 12

Динамика лабораторных показателей биологической активности у детей в период обострения ХПП в зависимости от характера проводимой терапии ($M \pm m$)

Показатели, единицы измерения	Контр. группа (n = 23)	Основная группа (n=23)		Группа сравнения (n=24)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты (Г/л)	6,4±0,24	18,9±2,16	6,57±1,38	20,9±3,28	9,0±1,76
СОЭ (мм/час)	6,6±0,36	23,4±3,35	6,9±1,87	21,4±3,35	12,2±2,1
СРБ (мг/л)	1,8±0,15	5,2±0,20*	1,7± 0,15	5,2±0,12*	3.5±0,11
Сиаловые кислоты (ммоль/л)	2,0±0,08	6,3±1.14*	1,9± 0,13	6,1±1,36*	

Примечание: *показатель статистически существенно отличается от соответствующего показателя детей контрольной группы ($p < 0,05$);

**показатель детей контрольной группы статистически существенно отличается от соответствующего показателя больных после лечения ($p < 0,05$);

Особое внимание привлекает анализ результатов исследования содержания СРБ как одного из высокоинформативных маркеров воспаления. В частности, материалы таблицы свидетельствуют, что в результате проведенной терапии в обеих группах больных отмечена отчетливая положительная динамика. Однако, в основной группе, получавших дополнительно к общепринятой терапии Траумель С, 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 ± 0,15 мг/л и уже не отличался от такового, установленного у здоровых детей контрольной группы (1,8 ± 0,15 мг/л; $p > 0,05$). В то же время, в группе сравнения среднее значение исходного показателя СРБ (5,2 ± 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 ± 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 ± 1,14 ммоль/л – в основной группе до лечения и 1,9 ± 0,13 ммоль/л – после лечения. Таким образом, последний показатель статистически значимо не отличался от показателя контрольной группы – 2,0 ± 0,08 ммоль/л; $p > 0,05$. В группе сравнения показатель СК на высоте обострения ХПП, составивший 6,1 ± 1,36 ммоль/л, в результате лечения заметно уменьшился (3,4 ± 0,12 ммоль/л), но достиг уровня статистической значимости по отношению к группе здоровых сверстников – 2,0 ± 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 у больных, которые дополнительно к традиционному лечению получали препарат Траумель С.

Важным моментом, подтверждающим выше обозначенное положение, следует считать полученные результаты исследования содержания цитокинов. Все показатели цитокинов провоспалительной направленности в результате проведенного лечения в обеих группах больных показали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение активности. Это отмечено, прежде всего, в основной группе пациентов: ИЛ-1β – с 48,24 ± 4,61 пг/мл до 6,82 ± 1,12 пг/мл, ИЛ-6 – с 27,03 ± 3,53 пг/мл до 5,06 ± 1,37 пг/мл, ИЛ-8 – с 56,22 ± 5,78 пг/мл до 4,74 ± 0,09 пг/мл и ФНО-α – с 17,91 ± 3,41 пг/мл до 3,88 ± 0,09 пг/мл. Особо 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 дисбаланса цитокинового статуса, зарегистрированного на высоте обострения к моменту клинического выздоровления. (Таблица 13)

Таблица 13. Динамика показателей интерлейкинов у детей в зависимости от характера терапии обострения ХПП ($M \pm m$)

Показатели, (пг/мл)	Контр. группа (n = 23)	Основная группа (n=23)		Группа сравнения (n=24)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1 β	$4,47 \pm 0,34$	$48,24 \pm 4,61^*$	$6,82 \pm 1,12$	$50,24 \pm 3,57^*$	$10,26 \pm 3,01^{**}$
ИЛ-6	$3,51 \pm 0,48$	$27,03 \pm 3,53^*$	$5,06 \pm 1,37$	$29,03 \pm 5,53^*$	$9,49 \pm 2,82^{**}$
ИЛ-8	$3,59 \pm 0,57$	$56,22 \pm 5,78^*$	$4,74 \pm 0,09$	$53,22 \pm 5,78$	$13,04 \pm 3,18^{**}$
ФНО- α	$1,16 \pm 0,02$	$17,91 \pm 3,41^*$	$2,08 \pm 0,09$	$16,91 \pm 3,41^*$	$5,48 \pm 1,66^{**}$
ИЛ-10	$3,28 \pm 0,30$	$3,64 \pm 0,61$	$8,12 \pm 1,78$	$3,97 \pm 0,61$	$4,15 \pm 0,08$

Примечание: * показатель статистически существенно отличается от соответствующего показателя детей контрольной группы ($p < 0,05$);

** показатель детей контрольной группы статистически существенно отличается от соответствующего показателя больных после лечения ($p < 0,05$); 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 ($p < 0,05$).

Подобные результаты, однако менее выраженные, касалась 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 $13,04 \pm 3,18$

Примечательно, что ни один из показателей провоспалительных цитокинов не достиг пределов среднего значения соответствующего показателя детей группы контроля ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание и то, что в отличие от пациентов основной группы, активность противовоспалительного ИЛ-10 к моменту клинического выздоровления имела лишь тенденцию ($p > 0,05$) к нарастанию.

Полученные, таким образом результаты, подтверждают очевидную позитивную противовоспалительную и иммунокорректирующую роль препарата Траумель С в комплексном лечении, направленном на подавление обострения ХПП у детей в отличие от, как оказалось, общепринятой, традиционной терапии.

С целью демонстрации установленного в ходе исследования фактического материала в качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни ребенка Н-ва., 5 лет.

Диагноз при поступлении: Обострение хронического двухстороннего паренхиматозного паротита, активное течение. Заключительный диагноз: Хронический двухсторонний паренхиматозный паротит, период ремиссии.

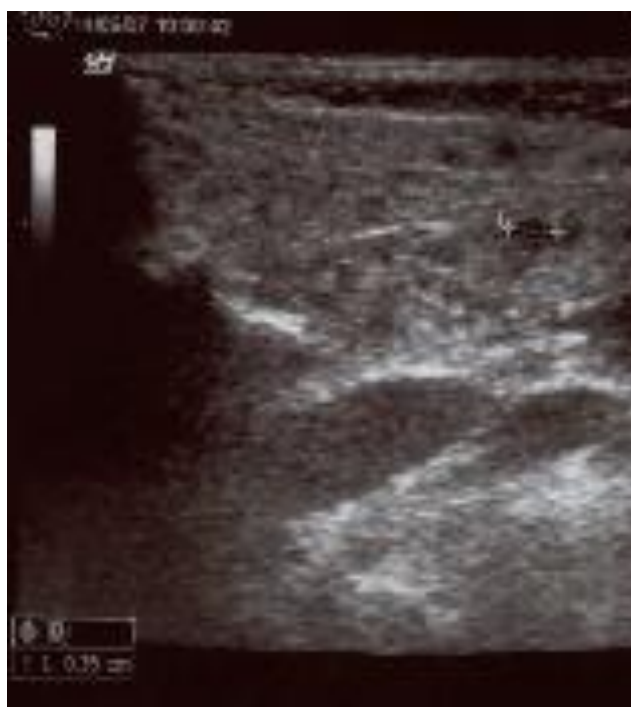
Ребенок обратился в клинику с жалобами на болезненную припухлость в околоушно-жевательной области с двух сторон, боль при жевании и открывании рта. Из анамнеза выяснено: больная в течение двух лет, периодически (6 раз в год) отмечает появление болей и припухлостей в обеих околоушных областях. При поступлении общее состояние ребенка удовлетворительное. При внешнем осмотре отмечается припухлость в обеих околоушных областях, кожные покровы над ней в цвете не изменены. При пальпации определяется плотный, болезненный инфильтрат, выходящий за пределы границ околоушных слюнных желез. Открывание рта болезненное. Слизистая оболочка в области околоушного протока обычной окраски. Из зияющих выводных протоков выделяется секрет с примесью гноя. Общий анализ крови : эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ г/л.; лейкоциты – $8,2 \times 10^9$ г/л.; гемоглобин – 118 г/л.; эозинофилы – 2%; п/я – 3%; с/я – 54%; лимфоциты – 31%; моноциты – 5%; СОЭ – 4 мм/ч.

Общий анализ мочи в пределах нормы.

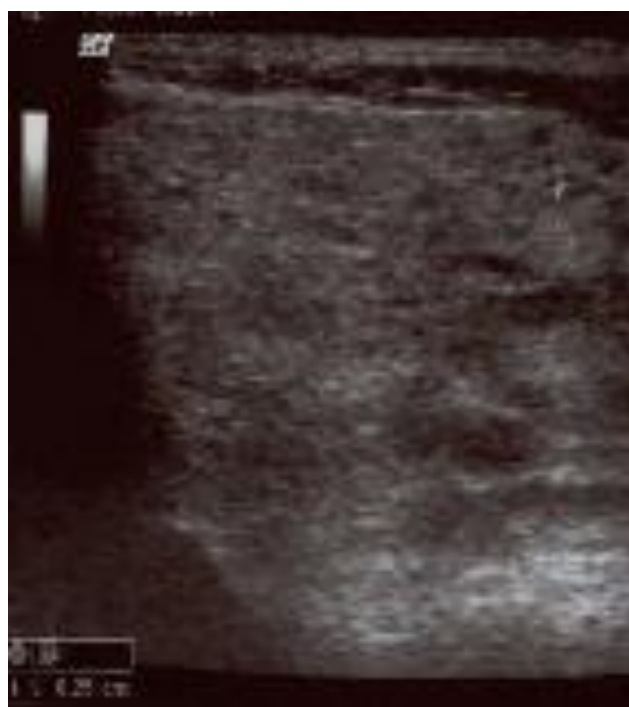
Зубная формула:

55 14 53 12 11	21 22 63 64 65
85 84 83 42 41	31 32 73 75

При ультразвуковом исследовании визуализируется правая околоушная слюнная железа, размерами 4,9 – 2,1 – 3,4 см, с ровными и четкими контурами, эхогенность обычная, эхоструктура неоднородная за счет участков пониженной эхогенности, размерами до 0,25 см. (Рисунок 12 а, б).



а



б

Рисунок 12 (а; б) Ребенок Н-ова, 5 лет. Эхограмма околоушных слюнных желез, стадия обострения. Диагноз при поступлении: Обострение хронического двухстороннего паренхиматозного паротита, активное течение.

При ЦДК – васкуляризация изменена. В проекции паренхимы визуализируется л/узлы, размерами до 0,6 – 0,4 см, с ровными контурами, обычной эхогенности и эхоструктуры. У нижнего полюса определяются л/узлы, размерами до 0,8 – 0,3 см – с ровными контурами, обычной эхогенности и эхоструктуры (Рисунок 13).

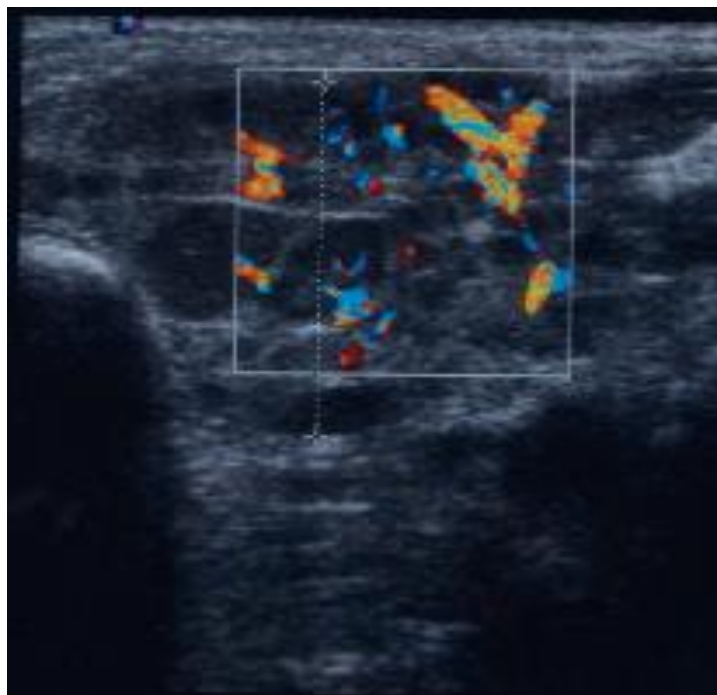


Рисунок 13. Ребенок Н-ова, 5 лет. Эхограмма околоушных слюнных желез в режиме цветного доплеровского картирования. Диагноз при поступлении: Обострение хронического двухстороннего паренхиматозного паротита, активное течение.

Правая околоушная слюнная железа – 4,6 – 1,8 – 2,9 см, с ровными контурами, эхогенность обычная, эхоструктура неоднородная за счет множественных участков пониженной эхогенности, размерами до 0,35 см; при ЦДК – васкуляризация усиленная. В проекции паренхимы визуализируются л/узлы, размерами до 0,5 – 0,3 см, с ровными контурами, обычной эхогенности и эхоструктуры. У н/полюса определяются л/узлы, размерами до 0,3 см, с ровными контурами, обычной эхогенности и эхоструктуры.

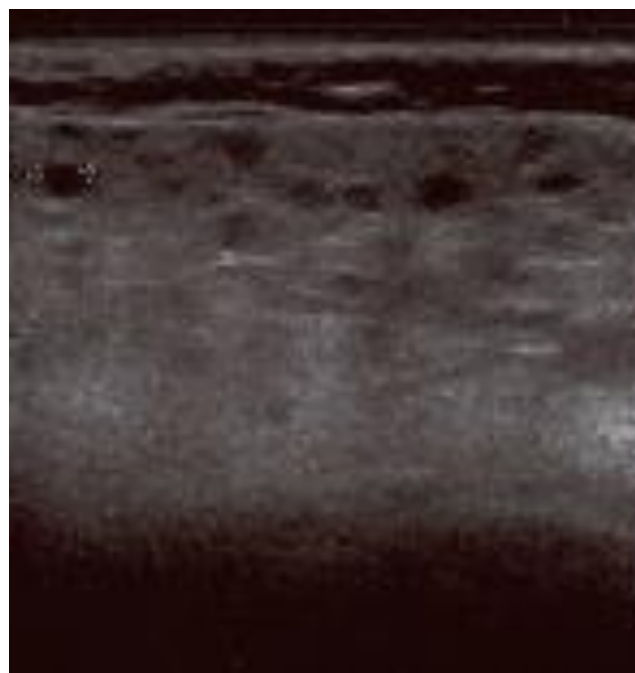
Назначено лечение: в течение первой недели использовался раствор для внутримышечного введения по 2,2 мл, ежедневно, на протяжении 5 дней. Далее ребенок получал «Траумель С» в виде сублингвальных таблеток для рассасывания по 1 таблетке 2 раза в день в течении 10 дней. Зодак по 10 капель 1 раз в день в течение 5 дней. Проводили также ежедневные инстилляций околоушных слюнных желез растворами ферментов. Проводилась УВЧ-терапия № 6, повязки с мазью «Траумель С».

На десятый день воспалительные явления стихли, околоушные слюнные железы уменьшились в размере, но оставалась слегка уплотненная железа. На десятый день назначали электрофорез с 3-х% раствором калия йодида №10 на область околоушных слюнных желез.

В результате проведенного лечения воспалительные явления стихли, околоушные слюнные железы не пальпировались, из околоушных протоков выделялся прозрачный секрет (Рисунок 14 а, б).



а



б

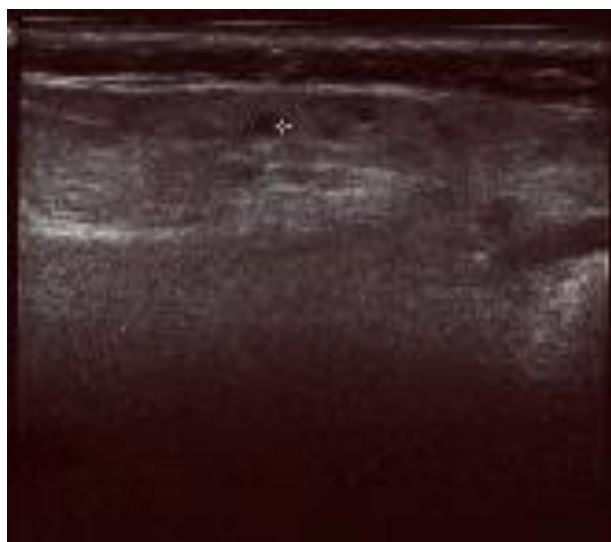
Рисунок 14 (а; б). Ребенок Н-ова, 5 лет. Эхограмма околоушных слюнных желез, период ремиссии. Диагноз: Хронический двухсторонний паренхиматозный паротит, период ремиссии

При ультразвуковом исследовании визуализируется правая околоушная слюнная железа, размерами 4,6 – 1,7 – 3,3 см, с ровными и четкими контурами, эхогенность обычная, эхоструктура однородная, в проекции определяются кисты, размерами до 0,25 см, проток не расширен. При ЦДК – васкуляризация не изменена. В проекции паренхимы визуализируются л/узлы, размерами до 0,3 см, с ровными контурами, обычной эхогенности и эхоструктуры.

Левая околоушная слюнная железа – 4,5 – 1,7 – 3,0 см, с ровными контурами, эхогенность обычная, эхоструктура однородная, в проекции

определяются кисты, размерами до 0,27 см, проток не расширен, конкременты не определяются; при ЦДК – васкуляризация обычная. В проекции паренхимы визуализируются л/узлы, размерами до 0,3 см, с ровными контурами, обычной эхогенности и эхоструктуры.

В период ремиссии проведено ультразвуковое исследование околоушных слюнных желез (Рисунок 15 а, б).



а



б

Рисунок 15 (а; б). Ребенок Н-ова, 5 лет . Эхограмма околоушных слюнных желез в период стойкой ремиссии. Диагноз при поступлении: Обострение хронического двухстороннего паренхиматозного паротита, активное течение. Заключительный диагноз: Хронический двухсторонний паренхиматозный паротит, период ремиссии

В период диспансерного наблюдения (в течение двух лет) ребенку, в течение первого года, провели 4 курса лечения препаратом «Траумель С» с параллельным введением масляного раствора витамина А в проток. На втором году осуществили 2 подобных курса.

Результаты лечения: количество обострений составило 2 раза в течение года.

При ультразвуковом исследовании визуализируется правая околоушная слюнная железа, размерами 4,5 – 1,9 – 2,6 см, с ровными и четкими контурами, эхогенность обычная, эхоструктура однородная, в проекции определяются

кисты, размерами 0,1 – 0,2 см, а также единичная киста, диаметром 0,3 см; проток не расширен, конкременты не определяются. При ЦДК - васкуляризация паренхимы не изменены.

Левая околоушная слюнная железа – 4,6 – 1,9 – 2,6 см, с ровными контурами, эхогенность обычная, эхоструктура однородная, в проекции определяются кисты, размерами до 0,1 – 0,2 см, проток не расширен, конкременты не определяются; при ЦДК – васкуляризация паренхимы обычная.

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».

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. 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%). Более того, в одном случае наблюдалось ухудшение (4,4%).

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.

Что касается результатов общеклинического обследования всей когорты 105 больных через полгода, выяснилось, что жалобы отсутствовали. Конфигурация лица, цвет кожных покровов не изменены. При пальпации у всех наблюдаемых

детей околоушные слюнные железы не увеличены, безболезненны. Характер секрета околоушных слюнных желез у большей части пациентов (92 – 87,6%) прозрачный, и лишь у 8 детей отмечено скудное выделение секрета. Клинический анализ крови и мочи у всех обследованных детей был в пределах возрастной нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью изучения вопросов, связанных с повышением, как качества диагностики, так и эффективности лечения воспалительных заболеваний слюнных желез у детей. Данные заболевания относительно часто встречаются (13% – 15% от числа всех воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области), их верификация, особенно на начальном этапе сопровождается большим процентом (30% – 50%) диагностических ошибок [66, 68]. Среди 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 [68]. При этом особое внимание исследователей привлекает хронический паренхиматозный паротит (ХПП), характеризующийся рецидивирующим течением и нередкой резистентностью терапии [59, 145, 156, 193, 201, 222, и др.]. В этой связи, целью и задачами настоящего исследования явилось повышение эффективности лечения у детей за счет использования в составе традиционной терапии гомеопатического препарата с противовоспалительным и иммунокорректирующим действием, а также качества диагностики ХПП путем усовершенствования методики выполнения ортопантомографии ОУСЖ с применением водорастворимого рентгенконтрастного вещества “Омнипак”.

Программа исследования, включала 2 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. В результате изучения клинико-лабораторных, в т.ч. иммунологических, проявлений, а также эхографических и рентгенологических признаков ХПП,

определены, как препарат, обладающий противовоспалительным и иммунокорректирующим 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.

Результаты исследований показали, что 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.

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.

Анализе клинических проявлений 105 детей в периоде обострения ХПП свидетельствовал, 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. 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%). 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 каждого третьего пациента (32 – 30%) пальпировались увеличенные, подвижные, умеренно болезненные заднечелюстные и подчелюстные лимфатические узлы.

В период обострения ХПП зарегистрировано повышение показателей, отражающих активность воспалительного процесса ОУСЖ у обследуемых больных. Это касалось статистически значимого ($<0,001$) количества лейкоцитов периферической крови, показателя СОЭ, С-реактивного белка и уровня сиаловых кислот.

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 sIgA в слюне 47 детей с обострением ХПП и 23 относительной здоровых детей контрольной группы, показало, что 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). Установленное снижение уровня sIgA свидетельствует о недостаточности местного иммунитета ротовой полости и, косвенно, общего иммунитета и может рассматриваться как один из важных факторов развития или рецидивирования заболевания.

Определение 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.

Определение степени отклонения о норматив показателей цитокинового статуса 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 ($t = 6,8$; $p < 0,001$). 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 ($t = 1,1$).

Полученные результаты свидетельствуют о несостоятельности компенсаторных возможностей противовоспалительных механизмов организма ребенка в периоде обострения ХПП, что ведет к формированию патогенетической матрицы, главным признаком которой является высокая степень показателей активности воспалительного процесса. В этой связи выявленная ранговая патогенетическая детерминанта в период обострения ХПП, наряду с клиническими и лабораторными признаками воспаления ОУСЖ, определяет целесообразность и обоснованность использования в терапии заболевания средств, направленных на подавление воспаления и повышение иммунобиологической сопротивляемости организма больного ребенка.

Из числа препаратов с подобным действием и максимально безопасным для детского организма в полной мере соответствовал гомеопатический препарат «Траумель С», который относится к клинико-фармакологической группе препаратов, применяемых при воспалительных процессах и травмах (Vidal, 2015). Его широкое применение связывают с воздействием сверхмалых доз компонентов комплексных биорегуляционных препаратов и отсутствию их фармакокинетики, а значит и фармакологической нагрузки на организм пациента [2002, 208].

Оценка 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.

В результате проведенного лечения выяснилось, что клиническая ремиссия достигнута в обеих группах. Клинически у пациентов наблюдалась картина обратного развития симптомов болезни. 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.

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, более выраженные положительные сдвиги установлены среди пациентов основной группы, которые дополнительно к общепринятой терапии получали Траумель С.

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, что свидетельствовало 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. 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.

Выяснилось, также, что среди детей, 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. В группе сравнения, в которой больные 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%).

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

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 ортопантомсиалографии и МСКТ-сиалографии 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 более инвазивного метода исследования – сиалографии.

3. С целью повышения эффективности лечения обострения ХПП у детей рекомендуется дополнительное включение в состав общепринятой терапии антигомотоксического 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 СОКРАЩЕНИЙ

- БАТ – биологически активные точки
- ВЭП – вирус эпидемического паротита
- ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав
- ИФА-иммуноферментный анализ
- КПБ - комплексные биорегуляционные препараты
- ММП – металлопротеиназа
- МП – магнитное поле
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСТК – мультиспиральная компьютерная томография
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ОУСЖ – околоушная слюнная железа
- СК – сиаловые кислоты
- СРБ – С-реактивный белок
- ХНС – хронический неспецифический сиалоаденит
- ХПП – хронический паренхиматозный паротит
- ХП – хронический паротит
- ЦДК – цветное доплеровское картирование
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЭП – эпидемический паротит
- ANA – антиядерные антитела
- sIgA – секреторный иммуноглобулин А
- CRP – chronic recurrent parotitis (хронический рецидивирующий паротит)
- JRP – juvenile recurrent parotitis (ювенильный рецидивирующий паротит)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артющкевич А.С. Лечение и профилактика хронического паренхиматозного паротита у детей: методические рекомендации/ А.С. Артющкевич, Г.М. Руман.— Минск, 2002. — 11 с.
2. Афанасьев В.В. Антигомотоксический подход к лечению воспалительных заболеваний слюнных желез/ В.В. Афанасьев, Е.В. Зорян, Т.В. Красникова// Клиническая стоматология. — 2012. — №1. — С. 16 – 18.
3. Афанасьев В.В. Биопсия малых слюнных желез в дифференциальной диагностике синдрома Шегрена и хронического сиалоаденита/ В.В. Афанасьев, В.И. Виноградов// Терапевтический архив. — 1988. — Т. 60, № 4. — С. 38 – 39.
4. Афанасьев В.В. Заболевание слюнных желез при сахарном диабете/ В.В. Афанасьев, Т.Л. Башкатова, А.В. Щипский// Сб. ММСИ, посвящённый 50-летию РАМН: тез. докл. — Москва, 1994. — С. 35.
5. Афанасьев В.В. Исходы хронического паренхиматозного паротита у детей/ В.В. Афанасьев, Г.Н. Москаленко// Стоматология. — 1990. — № 4. — С. 75 – 76.
6. Афанасьев В.В. Опыт применения антигомотоксической терапии у больных с хроническими неспецифическими сиалоаденитами и сиаладенозами/ В.В. Афанасьев, Е.В. Зорян, Т.В. Красникова// Российский стоматологический журнал. — 2012. — № 1. — С. 22 – 24.
7. Афанасьев В.В. Роль сопутствующих заболеваний в этиологии хронического сиалоаденита/ В.В. Афанасьев, И.В. Ромачева// Стоматология. — 1989. — № 1. — С. 46 – 48.
8. Афанасьев В.В. Роль эпидемического паротита в развитии хронических заболеваний слюнных желез/ В.В. Афанасьев, И.В. Михеева// Стоматология. — 1993. — № 1. — С. 26 – 28.

9. Афанасьев В.В. Сиалоаденит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение): дис. ... д-ра мед. наук/ В.В. Афанасьев. – Москва, 1993. – 372 с.
10. Бабаева А.Г. Структура, функции и адаптивный рост слюнных желез/ А.Г. Бабаева, Е.А. Шубникова. – Москва: Изд-во МГУ, 1979. – 189 с.
11. Байфа А.А. Лечение хронического паротита с применением переменного магнитного поля и лекарственных препаратов растительного происхождения: дис. ... канд. мед. наук/ А.А. Байфа. – Иркутск, 1988. – 216 с.
12. Байфа А.А. Некоторые показатели неспецифической резистентности организма у больных хроническим паренхиматозным паротитом до и после лечения магнитным полем/ А.А. Байфа, Р.Г. Скворцова// Тез. докл. науч. конф. «Методологические основы изучения и преподавания морфогенеза тканей и органов в адаптивных процессах». – Иркутск, 1987. – С. 29.
13. Барер Г.М. Антигомотоксическая терапия: новый подход к лечению стоматологических заболеваний с использованием гомеопатии/ Г.М. Барер, Е.В. Зорян, А.В. Зорян// Стоматология для всех. – 1999. – № 4. – С. 20 – 23.
14. Барер Г.М. Витамины, их роль в диагностике и лечении заболеваний полости рта/ Г.М. Барер. – Москва: ВУМНЦ, 1996. – 25 с.
15. Барер Г.М. Патогенетическое обоснование применения нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии пародонта/ Г.М. Барер, Т.И. Лемецкая, Б.И. Суражев// Сб. науч. работ, посвященных 75-летию ММСИ. – Москва, 1997. – С. 22 – 24.
16. Батюков Н.М. Реабилитация больных с верхушечными периодонтитами: дис. ... канд. мед. наук/ Н.М. Батюков. – Екатеринбург, 1997. – 187 с.
17. Безруков С.Г. Опыт применения препарата Траумель С в комплексном лечении больных с флегмонами и абсцессами тканей в

челюстно-лицевой области/ С.Г. Безруков, З.С. Салиева// Биологическая медицина. – 1999. – № 2. – С. 20 – 22.

18. Бернадский Ю.И. Воспаление слюнных желез и их выводных протоков/ Ю.И. Бернадский// Основы хирургической стоматологии. – Киев, 1997. – С. 262 – 285.

19. Вакуленко В.И. Обоснование применения ультразвука и магнитного поля для лечения хронических паренхиматозных паротитов/ В.И. Вакуленко, Г.Б. Голуб [и др.]// Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний: материалы VII съезда стоматологов. – Киев, 1989. – С. 134.

20. Варфаламеева И.А. Применение препарата «Траумель С» (мазь) для лечения воспалительных процессов челюстно-лицевой области/ И.А. Варфаламеева// Биологическая медицина. – 1999. – № 1. – С. 40 – 41.

21. Веригин Г.И. Применение комплексного антигомтоксического препарата «Траумель С» в стоматологии/ Г.И. Веригин// Биологическая медицина. – 1998. – № 2. – С. 35 – 36.

22. Виниченко Е.Л. Экстракорпоральные физические методы в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями слюнных желез: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Е.Л. Виниченко. – Краснодар, 1998. – 20 с.

23. Возгомент О.В. О роли лимфатико-гипопластического диатеза в фатальном развитии патологических процессов у детей и критериях его диагностики/ О.В. Возгомент, О.В. Возгомент// Трудный пациент. – 2014. – Т.12, № 5. – С. 26 – 30.

24. Возможности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике новообразований больших слюнных желез/ М.В. Смысленова, С.В. Тарасенко, Т.П. Шипкова [и др.]// Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. – № 3. – С. 8 – 11.

25. Возможности ультразвукового исследования селезенки в оценке состояния иммунной системы у иммунокомпрометированных детей

дошкольного возраста/ О.В. Возгомент, А.А. Акатова, А.Г. Надточий, А.И. Аминова// Российский иммунологический журнал. – 2017. – № 11. – С. 694 –696.

26. Вольхина В.Н. Течение хронического паренхиматозного сиалоаденита у детей/ В.Н. Вольхина// Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 108 – 110.

27. Вольхина В.Н. Хронический паренхиматозный сиалоаденит у детей и подростков/ В.Н. Вольхина// Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 3. – С. 14 – 16.

28. Воробьев А. Результаты использования комплексного антигомтоксического препарата Траумель С в терапии комбинированных поражений (экспериментальное исследование)/ А. Воробьев, В. Воробьева, А. Ботяков// Биологическая медицина. – 2002. – № 2 – С. 15 –18.

29. Выклюк М.В. Лучевая диагностика в стоматологии: проблемы, решения, перспективы/ М.В. Выклюк, А.Ю. Васильев, Н.С. Серова// Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов «Радиология–2007». – Москва, 2007. – С. 73 – 74.

30. Выклюк М.В. Ультразвуковая диагностика высокого разрешения объемных процессов челюстно-лицевой области доброкачественного генеза у детей/ М.В. Выклюк, А.Ю. Васильев, А.В. Иванов// Материалы IX ежегодного науч. форума «Стоматология 2007», посвященного 45-летию ЦНИИС. – Москва, 2007. – С. 218 – 219.

31. Выклюк М.В. Ультразвуковая диагностика при заболеваниях челюстно-лицевой области/ М.В. Выклюк// Материалы межрегиональной науч.-практ. конф. «Байкальские встречи. Актуальные вопросы лучевой диагностики». – Иркутск, 2008. – С. 70 – 71.

32. Выклюк М.В. Ультразвуковое исследование в диагностике патологии поднижнечелюстных слюнных желез/ М.В. Выклюк// Материалы XIII междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии». – Санкт–Петербург, 2008. – С. 65.

33. Выключок М.В. Ультразвуковое сканирование высокого разрешения в оценке околоушной слюнной железы при воспалительных изменениях/ М.В. Выключок, А.Ю. Васильев// Материалы региональной конф., посвященной 80-летию кафедры лучевой диагностики Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей. – Новокузнецк, 2007. – С. 252 – 253.

34. Гемодинамика в сосудистых новообразованиях мягких тканей лица и шеи у детей: ангиографические и доплерографические сопоставления/ А.Г. Надточий, С.В. Дьякова, О.Б. Кулаков [и др.]// Визуализация в клинике. – 1994. – № 4. – С. 26 – 29.

35. Грудянов А.И. Изучение местного иммуностимулирующего эффекта применения различных лекарственных форм гомеопатического препарата Траумель С при лечении воспалительных заболеваний пародонта/ А.И. Грудянов, И.В. Безрукова// Стоматология. – 2006. – № 2. – С. 29.

36. Грудянов А.И. Сравнительное изучение клинической эффективности гомеопатических препаратов в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с отягощенным аллергологическим статусом/ А.И. Грудянов, И.В. Безрукова, И.Ю. Александровская// Стоматология. – 2006. – № 2. – С. 25.

37. Губин М.А. Клинико-лабораторная характеристика, диагностика и лечение острого паротита// Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 7 – 10.

38. Дендариани Ш. Некоторые аспекты патогенеза хронического паротита и его лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Ш. Дендариани. – Ленинград, 1988. – 20 с.

39. Дерябин Е. И. Комплексная терапия острых и обострившихся хронических неспецифических паротитов с применением мексидола и некогерентной инфракрасной терапии/ Е.И. Дерябин, Л.А. Шумихина// Стоматология. – 2006. – Т.85, №3. – С.21 – 23.

40. Джохри В. Диагностика воспалительных заболеваний околоушной железы у детей (возможности эхографического исследования): дис. ... канд. мед. наук/ В. Джохри. – Москва, 2003. – 20 с.
41. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология/ Г.Н. Дранник. – Одесса: Астро-принт, 1999. – 601 с.
42. Дьякова С.В. Диагностика хронического паренхиматозного паротита у детей/ С.В. Дьякова, Г.Н. Москаленко// Российский стоматологический журнал. – 2000. – № 5 – С. 23 – 25.
43. Заболевания и повреждения слюнных желез/ И.Ф. Ромачева [и др.]. – Москва: Медицина, 1987. – 240 с.
44. Значение мультиспиральной компьютерной синалотомографии в клинике хирургической стоматологии/ В. В. Афанасьев, А.Ю. Васильев, Д.А. Лежнев, Н.П. Обиня/ Материалы науч.-практ. конф. «Лучевая диагностика и челюстно-лицевая хирургия. Новые горизонты взаимодействия»// Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 3. – С. 71 – 72.
45. Зорян А.В. Сравнительная оценка эффективности местного применения различных групп противовоспалительных препаратов при катаральном гингивите и пародонтите легкой степени: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ А.В. Зорян. – Москва, 2004. – 21 с.
46. Зорян Е.В. Гомеопатия в стоматологии: достижения и перспективы/ Е.В. Зорян// Материалы X Всероссийской науч.-практ. конф.; Материалы XI Всероссийской науч.-практ. конф. и Труды VIII съезда Стоматологической ассоциации России. – Москва, 2003. – С. 53 – 55.
47. Зорян Е.В. Клиническая эффективность Траумеля С в стоматологии/ Е. В. Зорян, А.И. Ушаков// Тез. докладов IX конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2002. – С. 169.
48. Зорян Е.В. Краткое руководство по применению гомеопатических препаратов в стоматологии/ Е.В. Зорян. – Москва: Арнебия, 2015. – 144 с.
49. Зорян Е.В. Очерки по гомеопатии для стоматологов/ Е.В. Зорян. – Москва: Арнебия, 2005. – 160 с.

50. Ивасенко П.И. Хронические воспалительные заболевания околоушных слюнных желез: автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ П.И. Ивасенко. – Новосибирск, 1995. – 29 с.

51. Кац А.Г. Некоторые особенности клиники и диагностики синдрома Шегрена и неспецифического хронического сialoadenита/ А.Г. Кац// Стоматология. – 1990. – № 6. – С. 36 – 39.

52. Кац А.Г. Низкоэнергетическое лазерное излучение в комплексном лечении воспаления слюнных желез/ А.Г. Кац// Стоматология. – 1993. – № 4. – С. 32 – 36.

53. Клейносова А.А. Опыт применения комплексных антигомотоксических препаратов (Traumeel S, Osteoheel и Calcohel) при лечении пародонтитов/ А.А. Клейносова// Биологическая медицина – 1999. – № 1. – С. 44.

54. Клиническая и цитологическая характеристика слизистой оболочки полости рта при болезни Шегрена и хроническом паротите/ М.М. Пожарицкая, О.В. Макарова, З.П. Маломуд, А.Г. Кац// Стоматология. – 1991. – № 5. – С. 36 – 38.

55. Комплексный биологический препарат «Траумель С» и его использование в педиатрии: информационное письмо/ Л.И. Ильенко [и др.] – Москва: РГМУ, 2004. – 51 с.

56. Корсак А.К. Воспалительные заболевания слюнных желез у детей: учебно-методическое пособие/ А.К. Корсак. – Минск: БГМУ, 2006. – 42 с

57. Корсак А.К. Диагностика и лечение хронического паренхиматозного паротита у детей/ А.К. Корсак, Н.И. Петрович// Современная стоматология. – 2011. – № 2. – С. 53 – 55.

58. Красникова Т.В. Лечение больных с воспалительными и дистрофическими заболеваниями слюнных желез с использованием гомеопатических препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Т.В. Красникова. – Москва, 2013, 40 с.

59. Лежнев Д.А. Лучевая диагностика травматических повреждений челюстно-лицевой области: дис. ... д-ра мед. наук/ Д.А. Лежнев. – Москва, 2008. – 176 с.

60. Литвин В.О. Дигитальная сialogрафия в диагностике слюннокаменной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ В.О. Литвин. – Москва, 2010. – 24 с.

61. Марченко А.И. Результаты применения антигомотоксического препарата Траумеел S в терапии пародонтитов// А. И. Марченко, В. В. Бокша// Биологическая медицина. – 2000. – № 1. – С. 35 – 37.

62. Матина В.Н. Неопухолевые заболевания слюнных желез: вопросы систематизации и терминологии/ В.Н. Матина, А.А. Сакович, Е.Г. Криволуцкая// Пародонтология. – 2001. – № 1 – 2. – С. 48 – 51.

63. Минец И.И. Применение препарата «Traumeel S» для профилактики послеоперационных осложнений в хирургии/ И.И. Минец// Биологическая терапия. – 1998. – № 1 – С. 38 – 39.

64. Москаленко Г.Н. Диагностика хронического паренхиматозного паротита у детей/ Г.Н. Москаленко, С.В. Дьякова// Российский стоматологический журнал. – 2000. – № 5. – С. 23 – 25.

65. Москаленко Г.Н. Отдаленные наблюдения больных, перенесших эпидемический паротит/ Г.Н. Москаленко// Основные стоматологические заболевания. – Москва: Медицина, 1981. – С. 153 – 156.

66. Москаленко Г.Н. Хронический паренхиматозный паротит у детей: дис. ... канд. мед. наук/ Г.Н. Москаленко. – Москва, 1984. – 179 с.

67. Москвина Т.С. Сравнительный анализ эффективности препаратов растительного происхождения для лечения пародонтита/ Т.С. Москвина// Современные вопросы стоматологии. – Ижевск, 2000. – С. 161 – 164.

68. Надточий А.Г. Хронический паренхиматозный паротит у детей: эхографические и сialogрафические сопоставления/ А.Г. Надточий, Г.Н. Москаленко// Материалы VII междунар. конф. Челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 106.

69. Надточий А.Г. Эхографическое исследование челюстно-лицевой области у детей: III. Острый лимфаденит/ А.Г. Надточий// Ультразвуковая диагностика. –2000. –№ 4. – С. 98 – 103.

70. Наследственная предрасположенность детей к хроническому паренхиматозному паротиту/ А.С. Клиновская, А.П. Гургенадзе, М.В. Смысленова, О.В. Логинопуло// Материалы V Всероссийской науч.-практ. конф. «Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения». – Москва, 2016. – С. 115.

71. Николаева И.В. Состав комплексного антигомтоксического препарата «Траумель С» и его применение при заболеваниях челюстно-лицевой области/ И.В. Николаева// Стоматология для всех: International Dental Review. – 2007. – № 1. – С. 40 – 42.

72. Обиня Н. П. Современные лучевые методы в диагностике и планировании лечения заболеваний слюнных желез: дис. ... канд. мед. наук/ Н.П. Обиня. – Москва, 2012. – 114 с.

73. Ордашев Х.А. Заболевание слюнных желез при сахарном диабете: дис. ... канд. мед. наук/ Х.А. Ордашев. – Москва, 1997. – 187 с.

74. Оценка эффективности лечения больных с неопухолевой патологией слюнных желез после использования препарата «Траумель С» с помощью ультразвукового исследования высокого разрешения/ В.В. Афанасьев, А.Ю. Васильев, М.В. Смысленова [и др.]// Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 18 – 19.

75. Павлов Г.В. Введение в эндокринологию/ Г.В. Павлов, Г.И. Ронь. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 1996. – С.39 – 42.

76. Пальтова С.Ю. Клинико–лучевая и морфологическая характеристика патологических образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области у детей и их диагностика: дис. ... канд. мед. наук/ С.Ю. Пальтова. – Москва, 2010. – 114 с.

77. Первый опыт лечения воспалительных процессов в челюстно–лицевой области препаратом «Траумель С»/ Е. В. Зорян, Л. И. Ларенцова, К.

Р. Григорян, А. В. Зорян// Биологическая медицина. – 1998. – № 1. – С. 43 – 45.

78. Пинелис И.С. Иммунокоррекция в комплексном лечении больных сиалоаденитом/ И.С. Пинелис, А.Г. Скурлатов// Стоматология. – 1997. – Т.76, № 1. – С. 32 – 33.

79. Пожарицкая М.М. Использование гирудотерапии при лечении хронического сиалоаденита и сиаладеноза/ М.М. Пожарицкая, Д.В. Абальмасов// Российский стоматологический журнал – 2001. – № 6. – С. 15 – 17.

80. Поликлиническая и госпитальная детская хирургическая стоматология. Ч. II: учебно-методическое пособие. – Минск, 2008. – 25 с.

81. Ревматические болезни: руководство по внутренним болезням/ под ред. В.А. Насоновой. – Москва, Медицина, 1997. – 520с.

82. Результаты ультразвукового исследования детей с хроническим паренхиматозным паротитом и их родителей/ А.С. Клиновская, С.М. Смысленова, А.П. Гургенадзе, О.В. Логинопуло// Российская стоматология. – 2017. – № 2. – С. 3 – 10.

83. Рентгенодиагностика заболеваний челюстно-лицевой области: руководство для врачей/ под ред. Н.А. Рабухиной. – Москва: Медицина, 1991. – 365 с.

84. Ронь Г.И. Принципы оказания помощи больным с заболеваниями слюнных желез/ Г.И. Ронь, Н.В. Серегина// Вопросы организации и экономики в стоматологии. – Екатеринбург: Уральский рабочий. – 1994. – С. 52 – 53.

85. Ронь Г.И. Хронические заболевания слюнных желез (эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение сиалозов и сиалоаденитов): дис. ... д-ра мед. наук/ Г.И. Ронь.– Екатеринбург, 1992. – 213 с.

86. Руман Г.М. Прогнозирование отдаленных результатов лечения хронического паренхиматозного паротита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Г.М. Руман. – Минск, 1989. – 22 с.

87. Руман Г.М. Прогнозирование течения и исхода хронического паренхиматозного паротита у детей/ Г.М. Руман// Стоматология. – 1990. – № 1. – С. 74 – 76.

88. Рыбалов О.В. Лечебно-профилактический комплекс терапии хронического паренхиматозного паротита у детей/ О.В. Рыбалов// Стоматология. – 1989. – № 3. – С. 59 – 61.

89. Рыбалов О.В. Физико-химические свойства смешанной слюны и паротитного секрета у больных хроническим паренхиматозным паротитом и у лиц, ранее перенесших острый паротит/ О.В. Рыбалов, И.В. Яценко// Стоматология. – 1993. – Т.72, № 4. – С. 30 – 34.

90. Семенова Т.В. Клинико-морфологические аспекты лучевой диагностики заболеваний слюнных желез/ Т.В. Семенова, В.В. Пирогова, А.И. Григорьян// Наукові огляди. – 2006. – № 2. – С. 44 – 46.

91. Сенчилов О.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний слюнных желез: дис. ... канд. мед. наук/ О.И. Сенчилов. – Москва, 1991. – 21 с.

92. Серегина Н.В. Реабилитация детей с хроническим паренхиматозным паротитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Н.В. Серегина. – Екатеринбург, 1998. – 19 с.

93. Сечко О.Н. Использование современных нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении пародонта: дис. ... канд. мед. наук/ О.Н. Сечко. – Москва, 1998. – 142 с.

94. Сечко О.Н. Сравнительная эффективность нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении заболеваний пародонта/ О.Н. Сечко, Е.В. Зорян// Стоматология. – 1998. – Т.77, № 3. – С. 82 – 84.

95. Скурлатов А.Г. Комплексное лечение воспалительных заболеваний слюнных желез с использованием иммунокорректоров: дис. ... канд. мед. наук/ А.Г. Скурлатов. – Чита, 1997. – 20 с.
96. Смысленова М.В. Возможности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике состояния протоковой системы больших слюнных желез/ М.В. Смысленова, Е.Г. Привалова, Ю.Н. Васильева// Радиология-практика. – 2014. – № 3. – С. 33 – 40.
97. Солнцев А.М. Заболевания слюнных желез/ А.М. Солнцев, В.С. Колесов, Н.А. Колесова. – Киев: Здоровье, 1991. – 312 с.
98. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика хронических паротитов при саркоидозе и первичном синдроме Шегрена/ А.И. Варшавский, К.И. Панченко, Т.А. Губерская, А.А. Варшавская// Терапевтический архив. – 1996. – Т. 68, № 5. – С. 36 – 41.
99. Сринби Л. Слюна: ее значение для сохранения здоровья и роль при заболеваниях/ Л. Сринби, Д. Банкоци и др.; пер. А.Г. Колесника// Dental Journal. – 1992. – Т. 42, № 4 (доп. 2). – С. 291 – 305.
100. Сташкевич Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учебное пособие/ Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова. – Челябинск: Цицеро, 2016. – 82 с.
101. Субпопуляции лимфоцитов и цитокины в крови и цереброспинальной жидкости при вирусных и бактериальных менингитах у детей/ Л.А. Алексеева, Г.Ф. Железникова, А.А. Жирков [и др.]// Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 33 – 44.
102. Фасхутдинов Д.К. Клинико–лабораторное обоснование применения иммуномодулятора полиоксидония в комплексном лечении хронического неспецифического сиалоаденита: дис. ... канд. мед. наук/ Д.К. Фасхутдинов. – Москва, 2008. – 145 с.

103. Филиппенко В.И. Фонопунктура в лечении больных хроническим паренхиматозным паротитом/ В.И. Филиппенко, Т.В. Фомина, Г.М. Руман// Педиатрия. – 1991. – № 4. – С. 96 – 97.
104. Хилько В.К. Врожденные факторы в патогенезе развития хронического паренхиматозного паротита у детей/ В.К. Хилько, О.В. Рыбалов// Стоматология. – 1987. – № 2. – С. 46 – 48.
105. Хронический паренхиматозный паротит/ А.С. Клиновская, А.П. Гургенадзе, О.З. Топольницкий., О.В. Логинопуло// Российская стоматология. – 2016. – № 9. – С. 60 – 62.
106. Циммер У. Механизмы действия препарата Траумель С/ У. Циммер// Биологическая медицина. – 2007 – № 2 – С. 15.
107. Щипский А.В. Сиаладеноз (сиалоз). Классификация, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика и выбор схем лечения (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ А.В. Щипский. – Москва, 2002. – 36 с.
108. 1,5T MR in the diagnosis of parotid masses: comparison with ultrasonography/ P. D'Alimonte, E. Cerafolini, A. Leoni [et al.]// Radiol. Med. (Torino). – 1989. – Vol. 78(4). – P. 314 – 323.
109. Adeboye S.O. Recurrent parotitis of childhood or juvenile recurrent parotitis – a review and report of two cases/ S.O. Adeboye, I. Macleod// Dent. Update. – 2014. – Vol. 41(1). – P. 73 – 76.
110. Akar H.H. A selective IgA deficiency in a boy who presented recurrent parotitis/ H.H. Akar, T. Patiroglu, L. Duman// Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp). – 2014. – Vol. 4(2). – P.144 – 146.
111. Association between the occurrence of matrix metalloproteinases 2 and 9 in parotid saliva with the degree of parotid gland damage in juvenile recurrent parotitis/ I. Morales-Bozo, M. Landaeta, B. Urzúa-Orellana, P. Retamales// Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod. – 2008. – Vol. 106 (3). – P. 377 – 383.

112. Autoimmune exocrinopathy presenting as recurrent parotitis of childhood/ M. Heath-Holmes, B.A. Baethge, F. Abreo, R.E. Wolf// Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1993. – Vol. 119. – P. 347 – 349.
113. Autosomal dominant juvenile recurrent parotitis/ E. Reid, F. Douglas, Y. Crow [et al.]// J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 35. – P. 417 – 419.
114. Babal P. Serum autoantibodies in recurrent parotitis in children/ P. Babal, L. Capova// Bratisl. Lek. Listy. – 1995. – Vol. 96(7). – P. 384 – 388.
115. Baurmash H.D. Chronic recurrent parotitis: A closer look at its origin, diagnosis, and management/ H.D. Baurmash// J. Oral Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol. 62. – P. 1010 – 1018.
116. Bhattarai M. Recurrent parotitis in children/ M. Bhattarai, P.T. Wakode// J. Indian Assoc. Pediatr. Surg. – 2006. – Vol.11. – 246 – 260.
117. Bowling D.M. Intraductal tetracycline therapy for the treatment of chronic recurrent parotitis/ D.M. Bowling, G. Ferry// Ear, Nose, Throat J. – 1994. – Vol. – 73(4). – P. 262 – 274.
118. Brook T. Diagnosis and management of parotitis/ T. Brook // Arch. of Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1992. – Vol. 118(5). – P. 469 – 475.
119. Cesnek M. Chronic recurrent parotitis in children – diagnosis and therapy/ M. Cesnek// Cesk. Pediatr. – 1993. – Vol. 48(6). – P. 326 – 327.
120. Chitre V.V. Recurrent parotitis/ V.V. Chitre, D.J. Premchandra// Arch. Dis. Child. – 1997. – Vol. 77. – P. 359 – 363.
121. Classification and management of chronic sialadenitis of the parotid gland/ S. Wang, F. Marchal, Z. Zou [et al.]// J. Oral Rehabil. –2009. – Vol.36. – P. 2 – 8.
122. Decreased salivary matrix metalloproteinase-8 reflecting a defensive potential in juvenile parotitis/ R. Saarinen, A. Pitkäranta, K.L. Kolho [et al.]// Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2016. – Vol. 80. – P. 74 – 77.
123. Diagnostic imaging in sialadenitis/ J. Zenk, H. Iro, N. Klintworth, M. Lell// Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am. – 2009. – Vol. 21(3). – P. 275 – 92.

124. Dilu N.J. Recurrent parotitis in children and HIV infection. Apropos of 4 cases/ N.J. Dilu, N. Giyulu// *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* – 1998. – Vol. 99(1). – P. 40 – 43.
125. Eco-color-doppler nella diagnostica delle masses parotidEE (Doppler-color-ultrasonography in the diagnosis of parotid tumours)/ P. Aluffi, N. Fonio, G. Gandidni [et al.]// *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* – 1997. – Vol. 17(1). – P. 52 – 57.
126. Encina S. Ultrasonography: a complement to sialography in recurrent chronic childhood parotitis/ S. Encina, P. Ernst, A. Villanueva// *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* – 1996. – Vol. 97 (5). – P. 258 – 263.
127. Ericson S. Recurrent parotitis and sialectasis in childhood. Clinical, radiologic, immunologic, bacteriologic and histologic study/ S. Ericson, B. Zetterlund, J. Ohman// *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 1991. – Vol. 100. – P. 527 – 535.
128. Ericson S. Salivary factors in children with recurrent parotitis. Part 1: Salivary flow rate, buffering capacity and inorganic components/ S. Ericson, I. Sjoberg// *Swed. Dent. J.* – 1996. – Vol. 20(4). – P. 121 – 132.
129. Ericson S. Salivary factors in children with recurrent parotitis. Part 2: Protein, albumin, amylase, IgA, lactoferrin lysozyme and kallikrein concentrations/ S. Ericson, I. Sjoberg// *Swed. Dent. J.* – 1996. – Vol. 20(5). – P. 199 – 207.
130. Evaluation and management of juvenile recurrent parotitis in children from northern Greece/ E. Papadopoulou-Alataki, A. Chatziavramidis, O. Vampertzi [et al.]// *Hippokratia.* – 2015. – Vol. 19(4). – P. 356 – 359.
131. Faizal B. Study of Evaluation of Symptoms of Juvenile Recurrent Parotitis Prior to and After Sialendoscopy/ B. Faizal, S. M. Abraham, T. Krishnakumar// *The Open Pain Journal.* – 2017. – Vol. 10. – P. 29 – 36.
132. Falkovski A. Evaluation of the diagnostic value of color Doppler ultrasound examination of salivary gland neoplasms and metastatic tumours from facial bones/ A. Falkovski // *Ann. Acad. Med. Stetin.* – 1998. – Vol. 44. – P. 209 – 221.

133. Fazekas T. Selective IgA deficiency in children with recurrent parotitis of childhood/ T. Fazekas, P. Wiesbauer, B. Schroth// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24(5). – P. 461 – 462.

134. Fernandez-Martinez A. Diagnostico por ultrasonidos de los tumores de las glandulas salivares/ A. Fernandez-Martinez, F. Gutierrez-Cabello// *An. Med. Interna.* – 1997. – Vol. 14(3). – P. 119 – 124.

135. Friis B. Immunological studies in two children with recurrent parotitis/ B. Friis, F. K. Pedersen, M. Schiodt// *Acta Paediatr Scand.* – 1983. – Vol. 72(2). – P. 265 – 268.

136. Function of the parotid gland in juvenile recurrent parotitis: a case series/ L.S. Xie Pu YP, Zheng LY, Yu CQ [et al.]// *Oral Maxillofac. Surg.* – 2016. – Vol. 54(3). – P. 270 – 274.

137. Galili D. Juvenile recurrent parotitis: clinicoradiological follow-up study and the beneficial effect of sialography/ D. Galili, Y. Marmary// *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* – 1986. – Vol. 61. – P. 550 – 556.

138. Gascón-Rubio M.C. Recurrent Parotitis: A Case Report/ M.C. Gascón-Rubio, A. Vereas-Martínez, E. Ubis-Rodríguez// *Ann. Clin. Lab. Res.* – 2016. – Vol. 4. – P. 4 – 12.

139. Geisthoff U.W. Technology of sialendoscopy/ U.W. Geisthoff// *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 42. – P. 1001 – 1028.

140. Geterud A. Follow-up study of recurrent parotitis in children/ A. Geterud, A.M. Lindvall, O. Nylen// *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 1988. – Vol. 97 (4 pt. 1). – P. 341 – 346.

141. Gillespie M.B. Endoscopic-assisted management of chronic sialadenitis/ M. B. Gillespie, J. Intaphan, S.A. Nguyen// *Head Neck.* – 2011. – Vol. 33(9). – P. 1346 – 1351.

142. Grevers G. Chronic recurrent parotitis in childhood /G. Grevers// *Laryngorhinootologie.* – 1992. – Vol. 71(12). – P. 649 – 652.

143. Grintzmann N. Sonography of the salivary glands/ N. Grintzmann// *Am. J. Roentgenol.* – 1989. – Vol. 153(1). – P. 161 – 166.

144. Guggenheimer J. Insulin dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies/ J. Guggenheimer, D. Myers, R. Weyant// Oral Surg., Oral Med., Pathol. Oral Radiol Endod. – 2000. – Vol. 89. – P. 563 – 569.
145. Guisán C.A. Juvenile chronic recurrent parotitis/ C.A. Guisán, B.E. Castañón, R.R. Garrido// An. Esp. Pediatr. – 2000. – Vol. 53. – P. 418 – 421.
146. Huisman T.A. MRI of chronic recurrent parotitis in childhood/ T.A. Huisman, D. Holzmann, D. Nadal// J. Comput. Assist. Tomogr. – 2001. – Vol. 25(2). – P. 269 – 273.
147. Infantile recurrent sialectatic parotitis: the role of sonography and sialography in diagnosis and follow-up/ L. Rubaltelli, T. Sponga, F. Candiani [et al.]// The British. J. of Radiology. – 1987. – Vol. 60. – P. 1211 – 1214.
148. Interventional sialendoscopy for treatment of juvenile recurrent parotitis/ C. Gary, E.A. Kluka, B. Schaitkin, R.R. Walvekar// J. Indian Assoc. Pediatr. Surg. – 2011. – Vol. 16(4). – P. 132 – 136.
149. Interventional sialoendoscopy: early clinical results/ M.E. Papadaki, J.P. McCain, K Kim [et al.]// J. Oral Maxillofac. Surg. – 2008. – Vol. – 66(5). – P. 954 – 962.
150. Iro H. Salivary gland diseases in children/ H. Iro, J. Zenk// GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg. – 2014. – Vol. – 13. – 656 – 659.
151. Isaacs D. Recurrent parotitis – Instructive case/ D. Isaacs// J. Paediatr. Child. Health. – 2002. – Vol. 38. – P. 92 – 94.
152. Joshi M. Chronic juvenile recurrent parotitis: a retrospective study in a tertiary care hospital in South India/ M. Joshi, D. Phansalkar, Z. Singh// International Journal of Contemporary Pediatrics. – 2016. – Vol 3. – P. 389 – 393.
153. Juvenile recurrent parotitis/ R.P.S. Tomar, R. Vasudevan, K. Manoj, D.K. Gupta// Med. J. Armed. Forces India. – 2014. – Vol. 70(1). – P. 83 – 84.
154. Juvenile recurrent parotitis/ T.C. Wang, S.D. Shyur, Y.H. Kao, L.H. Huang// Acta Paediatr. Taiwan. – 2006. – Vol. 47. – P. 297 – 302.
155. Juvenile recurrent parotitis/ V. Jain, N.B. Mani, M. Singh, L. Kumar// Indian Pediatr. – 2000. – Vol. 37. – P. 1126 – 1129.

156. Juvenile Recurrent Parotitis: A New Method of Diagnosis and Treatment/ O. Nahlieli, R. Shacham, M. Shlesinger, E. Eliav// *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 114. – P. 9 – 12.
157. Juvenile recurrent parotitis: a retrospective comparison of sialendoscopy versus conservative therapy/ H. Schneider, M. Koch, J. Künzel, [et al.]// *Laryngoscope*. – 2014. – Vol. 124. – P. 451 – 455.
158. Juvenile recurrent parotitis: Diagnostic and therapeutic effectiveness of sialography. Retrospective study on 110 children/ F. M. Tucci, R. Roma, A. Bianchi [et al.]. – *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 124. – P.179 – 184.
159. Juvenile recurrent parotitis: sialendoscopic approach/ S. Quenin, I. Plouin–Gaudon, F. Marchal [et al.]// *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 134. – P. 715 – 719.
160. Katz P. Treatment of juvenile recurrent parotitis/ P. Katz, D.M. Hartl, A. Guerre// *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 42. – P. 1087 – 1091.
161. Kerr P.D. Endoscopic laser lithotripsy of a proximal parotid duct calculus/ P.D. Kerr, H. Krahn, D. Brodovsky// *J. Otolaryngol.* – 2001. – Vol. 30(2). – P. 129 – 130.
162. Konno A. A study on the pathogenesis of recurrent parotitis in childhood/ A. Konno, E. Ito// *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 1979. – Vol. 88(63). – P. 768 – 771.
163. Leerdam C.M. Recurrent parotitis of childhood/ C.M. Leerdam, H.C. Martin, D. Isaacs// *J. Paediatr. Child. Health.* – 2005. – Vol. 41(12). – P. 631 – 634.
164. Long-term experience with endoscopic diagnosis and treatment of juvenile recurrent parotitis/ R. Shacham, E.B. Droma, D. London [et al.]// *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2009. – Vol. 67. – P. 162 – 167.
165. Lussignoli S. Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats/ S. Lussignoli, S. Bertani, H. Metelmann// *Complement Ther. Med.* – 1999. – Vol. 7(4). – P. 225 – 230.

166. Mandel L. Chronic parotitis: diagnosis and treatment/ L. Mandel, E.L. Witek// J. Am. Dent. Assoc. – 2001. – Vol. 132(12). – P. 1707 – 1711.
167. Mandel L. Imaging (computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, sialography) in a case of recurrent parotitis in children/ L. Mandel, R. Bijoor// J. Oral Maxillofac. Surg. – 2006. – Vol. 64(6). – P. 984 – 988.
168. Marsman W.A. Recurrent parotitis and isolated IgG3 subclass deficiency/ W.A. Marsman, R.N. Sukhai// Eur. J. Pediatr. – 1999. – Vol. 158(8). – P 684 – 687.
169. Matrix metalloproteinase 8 degrades apolipoprotein A-I and reduces its cholesterol efflux capacity/ A. Salminen, P. Astrom, J. Metso [et al.]// FASEB J. – 2015. – Vol. 29(4). – P. 1435 – 1445.
170. Matrix metalloproteinase-8 regulates transforming growth factor-beta1 levels in mouse tongue wounds and fibroblasts in vitro/ P. Astrom, E. Pirila, R. Lithovius [et al.]// Exp. Cell Res. – 2014. – Vol. 328. – P. – 217 – 227.
171. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation/ T. Sorsa, L. Tjaderhane, Y.T. Konttinen [et al.]// Ann. Med. – 2006. – Vol. 38. – P. 306 – 321.
172. Mayumi S. Sonographic analysis of recurrent parotitis in children/ S. Mayumi// Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol Endod. – 1998. – Vol. 86. – P. 606 – 615.
173. McGurk M. Salivary gland disease. First International accordon modern management – Paris/ M. McGurk// Acta Otorhinolaryngol. Ital. – 2008. – Vol. 28. – P. 269 – 272.
174. Menauer F. Role of diagnostic imaging in chronic recurrent parotitis in childhood/ F. Menauer, L. Jager// Laryngorhinootologie. – 1999. – Vol. 78(9). – P. 497 – 499.
175. Miziara I.D. Infantile recurrent parotitis: follow up study of five cases and literature review/ I.D. Miziara, V.E. Campelo// Rev. Bras. Otorrinolaringol. (Engl. Ed). – 2005. – Vol. 71(5). – P. 570 – 575.

176. Modern management of juvenile recurrent parotitis/ P. Capaccio, P.E. Sigismund, N. Luca [et al.]// J. Laryngol. Otol. – 2012. – Vol. 126. – P. 1254 – 1260.
177. Morales-Bozo I. Molecular alterations of parotid saliva in infantile chronic recurrent parotitis/ I. Morales-Bozo, B. Urzua-Orellana, M. Landaeta// *Pediatr. Res.* – 2007. – Vol. 61(2). – P. 203 – 208.
178. Motamed M. Management of chronic parotitis: a review/ M. Motamed, D. Laugharne, P. J. Bradley// *J. of Laryngology & Otology.* – 2003. – Vol. – 117. – P. 521 – 526.
179. MRI and MR sialography of juvenile recurrent parotitis/ A. Gadodia, A. Seith, R. Sharma, A. Thakar// *Pediatr. Radiol.* – 2010. – Vol. 40(8). – P. 1405 – 1410.
180. Murrat M.E. The role of ultrasound in screening patients referred for sialography: a posible protocol/ M.E. Murrat, T.M. Buckenham, A.E. Joseph// *Clin. Otolaryngol.* – 1996. – Vol. 21. – P. 21 – 23.
181. Nahlieli O. Endoscopic technique for the diagnosis and treatment of obstructive salivary gland diseases/ O. Nahlieli, A.M. Baruchin// *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1999. – Vol. 57. – P. 1394 – 1401.
182. Nahlieli O. Long term experience with endoscopic diagnosis and treatment of salivary gland inflammatory diseases/ O. Nahlieli, A.M. Baruchin// *Laryngoscope.* – 2000. – Vol. 17. – P. 33 – 38.
183. New insights into juvenile parotitis/ K.L. Kolho, R. Saarinen, A. Paju [et al.]// *Acta Paediatr.* 2005. – Vol. 94. – P. 1566 – 1570.
184. Nolasco A.M. Ultrasonographic features of recurrent parotitis in childhood/ A.M. Nolasco, S.A. Oxer// *Pediatr. Radiol.* – 1995. – Vol. 25(5). – P. 402 – 406.
185. Nozaki H. Ultrasonographic features of recurrent parotitis in childhood/ H. Nozaki, A. Harasawa, H. Hara// *Pediatr. Radiol.* – 1994. – Vol. 24(2). – P. 98 – 100.

186. Oberbaum M. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation/ M. Oberbaum, I. Yaniv, Y. Ben-Gal// *Cancer*. – 2001. – Vol. 92 (3). – P. 684 – 690.
187. Park J.W. Recurrent parotitis in childhood/ J.W. Park// *Clin. Pediatr. (Phila)*. – 1992. – Vol. 31(4). – P. 254 – 255.
188. Parotiditis crónica recurrente juvenil/ A. Concheiro Guisán, E. Bellver Castañón, R Garrido Romero [et al.]// *An. Esp. Pediatr.* – 2000. – Vol. 53. – P. 418 – 421.
189. Parotiditis recurrente/ L.Tapia Ceballos, G. Del Río Camacho, B. Picazoangelín [et al.]// *An. Pediatr. (Barc)*. – 2004. – Vol. 60. – P. 85 – 86.
190. Pediatric parotid masses/ L.J. Orvidas, J.L. Kasperbauer, J.E. Lewis [et al.]// *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2000. – Vol. 126. – P. 177 – 184.
191. Pediatric sialendoscopy under local anesthesia: limitations and potentials/ I. Konstantinidis, A. Chatziavramidis, E. Tsakiropoulou [et al.]// *Pediatr. Otorhi.* – 2011. – Vol. 75. – P. 245 – 249.
192. Pediatric sialendoscopy: a 5-year experience at a single institution/ C. Martins-Carvalho, I. Plouin-audon, S. Quenin [et al.]// *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2010. – Vol. 136. – P. 33 – 36.
193. Polenichkin V.K. Cytological study of saliva in acute parotitis / V.K. Polenichkin, G.T. Tolstykh // *Stomatologiya (Mosk)*. – 1973. – Vol. 52 (3). – P. 78 – 79.
194. Porozov S. Inhibition of IL-1beta and TNF-alpha secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel S/ S. Porozov, L. Cahalonn// *Clin. Dev. Immunol.* – 2004. – Vol. 11(2). – P. 143 – 149.
195. Rao V.V.N. Juvenile recurrent parotitis in children: diagnosis and treatment using sialography/ V.V.N. Rao, J.S.H.P. Buddi, A.J. Kurthukoti// *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* – 2014. – Vol. 32. – P. 262 – 265.

196. Scan as an Essential Tool in Diagnosis of Non-radiopaque Sialolithias/ V. Kalia, G. Kalra, S. Kaur, R. Kapoor// J. Maxillofac. Oral Surg. 2015. – Vol. 14(1). – P. 240 – 444.
197. Schneider H. C Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries/ H. Schneider// Bit. J. Gen. Med. – 2011. – Vol. 4. – P. 225 – 234.
198. Schorr B. Diagnosing Juvenile Recurrent Parotitis. Case Reports/ B. Schorr, L. Mandel// N. Y. State Dent. J. – 2016. – Vol. 82(1). – P. 36 – 39.
199. Shimizu M. Sonographic analysis of recurrent parotitis in children: a comparative study with sialographic findings/ M. Shimizu, J. Ussmuller, K. Donath// Oral Surg., Oral. Med., Oral. Pathol. Oral Radiol. Endod. – 1998. – Vol. 86(5). – P. 606 – 615.
200. Shkalim V. Recurrent parotitis in selective IgA deficiency/ V. Shkalim, Y. Monselise, R. Mosseri// Pediatr. Allergy Immunol. – 2004. – Vol.15(3). – P. 281 – 283.
201. Sialendoscopy for diagnosis and treatment of juvenile recurrent parotitis/ L Ardekian, H. Klein, A. Abri, F. Marchal// Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac Chir. Orale. – 2014. – Vol. 115. – P. 17 – 21.
202. Sialendoscopy for the management of Juvenile Recurrent Parotitis: A Systematic Review and Meta-analysis/ J. Ramakrishna, J. Strychowsky, M. Gupta, D.D. Sommer// Laryngoscope. – 2015. – Vol. 125. – P. 1472 – 1479.
203. Sialendoscopy for the management of obstructive salivary gland disease: a systematic review and meta-analysis/ J. E. Strychowsky, D.D. Sommer, M.K. Gupta [et al.]// Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2012. – Vol.138. – P. 541 – 547.
204. Sialendoscopy in juvenile recurrent parotitis: a review of the literature/ P. Canzi, A. Occhini, F. Pagella [et al.]// Acta Otorhinolaryngol. Ital. – 2013. – Vol. 33(6). – P. 367 – 373.

205. Sialendoscopy in treatment of adult chronic recurrent parotitis without sialolithiasis/ J. Jokela, A. Haapaniemi, A. Mäkitie, R. Saarinen// Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2018. – Vol. 275(3). – P. 775 – 781.
206. Sialoendoscopy for the treatment of pediatric salivary gland disorders/ A.M. Hackett, C.F. Baranano, M. Reed, U. Duvvuri [et al.]// Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2012. – Vol. 138. – P. 912 – 915.
207. Sialography: Report of 3 cases/ S.S. Reddy, N. Rakesh, N. Raghav [et al.]// Indian J. Dent. Res. – 2009. – Vol. 20. – P. 499 – 502.
208. Sitheeque M. Juvenile recurrent parotitis: clinical, sialographic and ultrasonographic features/ M. Sitheeque, Y. Sivachandran, V. Varathan// Int. J. Paediatr. Dent. – 2007 – Vol. 17(2). – P. 98 – 104.
209. Sodhi K.S. Role of high resolution ultrasound in parotid lesions in children/ K. S. Sodhi, M. Barlett, N.K. Prabhu// Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2011. – Vol. 75. – P. 1353 – 1358.
210. Stong B.C. Pediatric parotitis: a 5-year review at a tertiary care pediatric institution/ B.C. Stong, J.A. Sipp, S.E. Sobol// Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2006. – Vol. 70(3). – P. 541 – 544.
211. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients/ C. Carda, N. Mosquera-Lloreda, L. Salom [et al.]// Med. Oral Patol., Oral Cir. Bucal. – 2006. – Vol. 11(4). – P. 309 – 314.
212. Surgical management of chronic parotid disease/ A.B. Moody, C.M. Avery, S. Walsh [et al.]// Br. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2000. – Vol. 38. – P. 620 – 622.
213. Tabernero Carrascosa M. Chronic recurrent parotitis in children. Apropos of 25 cases/ M. Tabernero Carrascosa, M.T. Gonzalez Garrido/ An. Esp. Pediatr. 1991. – Vol. 34(2). – P. 133 – 136.
214. The chronic recurrent parotitis/ J. Zenk, M. Koch, N. Klintworth, H. Iro// HNO. – 2010. – Vol. 58. – P. 237 – 243.
215. The chronic recurrent parotitis/ J. Zenk, M. Koch, N. Klintworth, H. Iro// HNO. – 2015. – Vol. 65. – P. 207 – 213.

216. The clinical picture of juvenile parotitis in a prospective setup/ R. Saarinen, K.L. Kolho, I. Davidkin, A. Pitkaranta// *Acta Paediatr.* – 2013. – Vol. 102(2). – P. 177 – 181.

217. The combined use of US and MR imaging for the diagnosis of masses in the parotid region/ K. Goto, K. Yoshiura, E. Nakayama [et al.]// *Acta Radiol.* – 2001. – Vol. 42(1). – 88 – 95.

218. The correlation of immunologic derangement and juvenile recurrent parotitis: an investigation of the laboratory immunological observation / S. Wu, H. Shi, N. Cao [et al.]// *Acta Otolaryngol.* – 2018. – Vol.138 (12). – P. 1112–1116.

219. Total antioxidant capacity of venous blood, blood plasma, and serum of patients with periodontitis, and the effect of Traumeel S on these characteristics/ J. Zilinskas, R. Kubilius, G. Zekonis, J. Zekonis// *Medicina (Kaunas).* – 2011. – Vol 47(4) – P. 193 – 199.

220. Traumeel S for pain relief following hallux valgus surgery: a randomized controlled trial/ S.R. Singer, M. Amit-Kohn, S. Weiss [et al.]// *BMC Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 12. (10). – P. 9 – 15.

221. Traumeel S in preventing and treating mucositis in young patients undergoing SCT: a report of the Children's Oncology Group/ S. F. Sencer, T. Zhou, L.S. Freedman [et al.]// *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 47(11). – P. 1409 – 1414.

222. Treatment of chronic recurrent juvenile parotitis using sialendoscopy/ S. Mikolajczak, M.F. Meyer, D. Beutner [et al.]// *Acta Otolaryngol.* – 2014. – Vol. 134(5). – P. 531 – 535.

223. Treatment of chronic sialadenitis by intraductal penicillin or saline/ D. Antoniades, J.D. Harrison, A. Epivatianos, P. Papanayotou// *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2004. – Vol. 62. – P. 431 – 434.

224. Treatment of Juvenile Recurrent Parotitis of Childhood. An Analysis of Effectiveness/ B.B. Roby, J. Mattingly, E.L. Jersen [et al.]// *Chan. KH. JAMA Otolaryngol. Head. Neck Surg.* – 2015. – Vol. 141. – P. 126 – 129.

225. Ussmuller J. Clinical, histopathologic and immunohistochemical studies of chronic sialectatic parotitis in childhood and adolescence/ J. Ussmuller, K. Donath// *Klin. Padiatr.* – 1999. – Vol. 211(3). – P. 165 – 171.

226. Virology of infantile chronic recurrent parotitis in Santiago de Chile/ C. Vinagre, M.J. Martinez, L.F. Avendano [et al.]// *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 70(3). – P. 459 – 462.

227. Wittekindt C. Chronic recurrent parotitis in childhood in monozygotic twins. Magnetic resonance sialography/ C. Wittekindt, M. Jungehulsing// *HNO.* – 2000. – Vol.48(3). – 221 – 225