

ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Е.В.Фомичёв Б.Ю.Гумилевский А.С.Сербин

Клинико-иммунологические особенности и лечение гнойно-воспалительных
заболеваний челюстно-лицевой области у больных пожилого возраста

Волгоград
2011

Оглавление

Введение	3
1. Клинические особенности гнойно-воспалительных заболеваний челюстно- лицевой области у людей пожилого возраста.....	4
2. Принципы иммунодиагностики гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области	10
3. Особенности иммунного статуса у лиц пожилого возраста.....	12
4. Особенности лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у лиц пожилого возраста.....	20
Список использованной литературы	27

Введение

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

В 1983 году геронтологи ВОЗ приняли возрастную периодизацию, согласно которой люди в возрасте 45-59 лет считаются лицами среднего возраста, пожилыми – в возрасте 60-74 лет, старыми и очень старыми от 75-89 лет, выше 90 лет – долгожители.

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

При старении создаются определённые условия для развития различных соматических заболеваний, которые могут формировать сочетанную патологию, снижая физические и адаптационные возможности организма (Г.П. Котельникова с соавт., 1995; А.В. Алимский, 1999; D.Conkley, 1989; V.L.Naraszthy et al., 2000).

У людей в процессе старения из-за наличия патологических сдвигов и остаточных явлений от перенесённых болезней возникают обратимые и необратимые изменения в нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, выделительной и пищеварительной системах (V.L.Naraszthy et al., 2000).

Старение человека сопряжено с внутриклеточными и генетическими нарушениями, снижением активности ферментных систем ряда биологически активных веществ. В свою очередь нарушения обмена предопределяют отклонения в функции клеток, органов и систем. Проявления старости возникают и развиваются на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и системном уровнях.

Стареющий организм характеризуется главным образом снижением ответной реакции со стороны различных тканей, органов и систем в ответ на ту или иную агрессию (М.Л.Заксон с соавт., 1993 ;А.Г.Шаргородский, 2003).

Пожилые и старые люди в последние годы находятся в центре внимания геронтологов, кардиологов, гастроэнтерологов, иммунологов, онкологов, эндокринологов, а также стоматологов (С.В.Кузнецов, 1997; Е.Н.Борисова с соавт., 1999; М.И.Асинова с соавт., 2001; Б.Х.Муниев, 2004; R.Marxkos, 2005).

1. Клинические особенности гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у людей пожилого возраста.

Изучение стоматологического статуса у людей старших возрастных групп даёт основание утверждать, что эти пациенты являются группой повышенного риска (В.М.Безруков, 1998; Е.Н.Борисова с соавт., 2000; А.В.Алимский, 2001; L.Ekanayake et al., 2005; D.E.MacDonald, 2006; С.С.Wyatt et al., 2006).

В челюстно-лицевой области с возрастом происходят как морфологические, так и физиологические изменения. Наиболее важными из них являются патология слизистой оболочки полости рта, заболевания твёрдых тканей зубов и пародонта, потеря зубов, проявления системных заболеваний, побочные воздействия медикаментов, боли в челюстно-лицевой области и другие (L.Ekanayake et.al., 2004).

Многочисленные исследования последних лет выявили неудовлетворительное состояние полости рта у лиц пожилого и старческого возраста (R. Bailey et al., 2005; J.P. Newton, 2006).

По мнению И.К. Луцкой (1995), стоматологически здоровыми могли считаться только 5,5% обследованных в возрасте 60-69 лет, а в возрасте 70-79 лет – только 1,2% лиц.

С возрастом выносливость пародонта снижается, преобладают процессы деструкции, приводящие к гибели околозубных тканей. Выраженность этих процессов отмечается у пациентов в период старения (45-59 лет), а ещё интенсивнее в пожилом (60-74 года) (Митронин А.В., 2004).

D. Mattin et al. (1991) установили, что в пожилом возрасте, почти всем пациентам (90%), было показано пародонтологическое лечение, из них свыше 80% лиц нуждалось в удалении зубов по поводу заболеваний пародонта. Определённую роль играет низкая платёжеспособность этой группы населения и отсутствие мотивации к лечению зубов. Большое значение имеет отсутствие санитарно-просветительной работы с населением, снижение масштабов ранней врачебной профилактики, несвоевременное и некачественное лечение осложнённого кариеса, возрастание количества антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов, усиление вирулентности условно-патогенной микрофлоры, патоморфизм количественного и видового состава инфекции, изменение экологических и социально-экономических условий жизни (Григорук Ю.Ф., 1987; Фомичёв Е.В., 1999 ; Шаргородский А.Г., 2002 ; Царёв В.Н., Ушаков Р.В., 2004).

В среднем пациенты пожилого возраста составляют 9,6 % от общего числа больных госпитализированных в стоматологический стационар (Ю.Ф.Григорчук, 1987 ; М.Л.Заксон, 1993). Особенно велика обращаемость больных этой возрастной группы по поводу воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии (Козлов В.А., 1998). В настоящее время 26% пациентов, обращающихся в специализированные стационары с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и

шей, относятся к старшим возрастным группам (Яременко А.И. и соавт., 1998; Соловьёв М.М. и соавт., 1999, 2004 ; Царёв В.Н., Ушаков Р.В., 2004; Арьева Г.Т. и соавт., 2008). В результате угасания ответных реакций стареющего организма клиническая картина заболевания, характерная для острого воспалительного процесса, существенно изменяется. Симптомы инфекции у больных пожилого и старческого возраста могут быть трудно различимыми. В связи с этим врач, оказывающий медицинскую помощь, должен проводить клиническое обследование таких больных с повышенным вниманием с целью ранней постановки диагноза, который может оказаться жизненно важным. При сборе анамнеза следует учитывать особенности старческой памяти и психики этого контингента больных. Не всегда можно считать сведения, сообщённые самим пациентом, абсолютно достоверными. В некоторых случаях нужно дополнительно расспросить сопровождающих его родственников, уточнить сроки начала заболевания и характер проводившегося лечения.

Особенности клинического течения абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области у лиц пожилого и старческого возраста связаны со снижением компенсаторно-приспособительных механизмов. Острые инфекции у них протекают с менее высокой температурой тела, чем у молодых. Нечёткая клиническая картина в определённой степени обусловлена наличием других сопутствующих патологических процессов в организме. У 95-100% больных воспалительный процесс развивается на фоне общих или системных заболеваний, что утяжеляет течение флегмоны.

Воспалительные заболевания у лиц пожилого и старческого возраста имеют свои особенности, проявляющиеся часто хроническим, атипичным, ”стёртым” течением, а при обострении или остром течении тяжёлой клинической картиной с осложнениями в виде нагноений, медиастинита, абсцесса мозга, сепсиса и нередко летальных исходов (Даценко Б.М., 1995; Ерюхин И.А., 1998; Козлов В.А., Егорова О.А., 2002; Шаргородский А.Г., 2002 ; Алимский А.В., Вусатый В.С., 2004 ; Абаев Ю.К., 2005).

Определённую патогенетическую роль в атипичном, хроническом течении гнойно-воспалительных процессов играют сопутствующие заболевания. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что фоновая, сопутствующая патология оказывает негативное влияние на характер клинического течения воспалительного процесса и способствует его хронизации (Даценко Б.М., 1995 ;Шулаков В.В., 1998 ; Фомичёв Е.В., 1999 ; Шаргородский А.Г., 2002 ; Абаев Ю.К, 2005 ;Morimoto Y., 2003 ;Huang T.T., 2005).

На фоне функционального истощения систем резистентности организма может развиваться вялотекущее воспаление со стёртыми клиническими симптомами и склонностью к распространению инфекционно-воспалительного процесса (Никитин А.А., 1998 ;Самсыгин С.А.,1999 ; Фомичёв Е.В., 1999 ;Агапов В.С., 2001 ;Шаргородский А.Г., 2002 ;Казакова Ю.М.,Походенько-Чудакова И.О., 2005 ;Jovic R. et al., 1999 ;Agarwall A.K., 2007).

Флегмонозное воспаление, протекающее на фоне общесоматических процессов, ухудшает течение сопутствующих заболеваний, что, в свою очередь, приводит к ослаблению иммунитета и утяжелению течения флегмоны (М.Л.Заксон с соавт., 1993; Е.В.Фомичёв, 1999 ; Шалак О.В., 2000 ; Робустова Т.Г., 2003;Ю.К. Абаев, 2005; Т.Т. Nyang, 2005).

Из-за снижения реактивности организма, уменьшения локальных реакций на внедрение микрофлоры, отсутствия чётко выраженной способности к развитию активных репаративных процессов в ответ на гибель воспалённых тканей микрофлора в очаге воспаления нередко осумковывается, вследствие чего длительное время поддерживается локальный хронический воспалительный процесс. При периодическом обострении развиваются новые (метастатические) очаги хронического воспаления в различных органах (лёгкие, миокард, эндокард, почки, печень и т.д.). Особенно тяжело протекает флегмона при локализации её в околоушной области, дна полости рта и в области шеи (В.В. Шулаков, 1998 ;

А.Г.Шаргородский, 2002 ;Ruaux C. et al., 2001 ;Heymans O. et al., 2002 ; Y. Morimoto, 2003).

Больные жалуются на постепенно усиливающуюся боль, особенно после образования инфильтрата, плохое самочувствие, при некоторых локализациях - боль при глотании. При пальпации поверхностных флегмон отмечается небольшая болезненность. Инфильтраты у пожилых людей малоболезненные даже на высоте острого флегмонозного воспаления.

Очевидно это связано с возрастным снижением чувствительности периферических нервных окончаний, частичной дегенерацией в процессе атрофии подкожной основы и дермы. У данного контингента больных гнойный процесс поражает 1-2, а иногда 2-3 анатомические области. Это утяжеляет общее состояние пожилых больных, но боль, гиперемия кожи и общая слабость у них выражены меньше, чем у молодых пациентов (Ю.Ф.Григорук, 1987; А.Г.Шаргородский, 2002; А.В. Алимский, В.С.Вусатый, 2004 ;Ю.М. Казакова, И.О. Походенько-Чудакова, 2005;Collela G. et al., 1999).

Для лиц старше 60 лет с абсцессом или флегмоной челюстно-лицевой области характерно длительное самолечение, позднее обращение в клинику лишь при отягощении общего состояния или распространения флегмоны на соседние области. Источником инфекции, вызвавшей флегмонозный процесс в челюстно-лицевой области, чаще всего являются не очаги воспаления в периодонте, а десневые карманы, возникшие в результате пародонтита, воспалённые миндалины, язвы на слизистой оболочке полости рта, а также травма слизистой оболочки при пользовании съёмными зубными протезами, в случаях ,когда протез не соответствует по размеру, плохо подогнан и деформирован (Григорчук Ю.Ф., 1987 ;Заксон М.Л.,1993 ; Шаргородский А.Г., 2002).

Острый гнойно-воспалительный процесс челюстно-лицевой области начинается исподволь, чаще с появлением умеренных болевых ощущений в области локализации процесса, незначительного ухудшения общего

состояния, умеренного повышения температуры тела до 37,5-38 С. В случаях развития абсцесса или флегмоны наличие инфильтрата в толще мягких тканей распознаётся не сразу, возникающий инфильтрат увеличивается медленно, болевые ощущения остаются умеренными. При выраженной сухости кожи внешние признаки воспаления проявляются в меньшей степени. Обычно симптомы наиболее выражены на 5-7-е сутки от начала заболевания. К этому периоду определяются размеры инфильтрата, границы его распространения на соседние области (А.Г. Шаргородский, 1985, 2002).

Температура тела нередко нормальная, клинические признаки не соответствуют степени поражения. Расплавление инфильтратов происходит значительно медленнее, чем у молодых. Больше чем у половины больных процесс имеет разлитой характер с распространением на соседние ткани (Янов Ю.К. и соавт., 1997 ;Нау.Т., 1998).

Снижение интенсивности обменных процессов, в том числе в иммунокомпетентных органах, способствует ослаблению толерантности организма к собственной микрофлоре, главным образом оппортунистической грамотрицательной и неклостридиальной анаэробной флоре (Абаев Ю.К., 2005 ; Barret A.P., 1994 ; Stefanopulos P.K., 2004 ; Wojanova L., 2006 ; Kulkarni A.S., 2006). В качестве возбудителей инфекционно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области часто выступают “проблемные микроорганизмы” - анаэробы, энтерококки, стафилококки, синегнойная палочка, энтеробактер, серрация, ацинобактер, актиномицеты, хламидии (Бажанов Н.Н., 1985 ; Жукова Л.В. и др., 2000 ; Токмакова С.И., 2001).

Постоянно ухудшающиеся экологические условия и снижения уровня жизни населения обуславливают увеличение числа больных с исходным изменением иммунологической реактивности и наличием фоновой патологии: сахарный диабет, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность (Симбирцев С.А. и соавт., 1993;Серов В.В., 1997;Никитин А.А., 1998 ; Фомичёв Е.В., 1999 ; Латюшина Л.С., 2003 ; Dodson T.B., 2005; Agarwal A.K., 2007).

2. Принципы иммунодиагностики гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

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

Если раньше оценка тяжести и прогнозирования клинического течения гнойно-воспалительных заболеваний основывалась на изменениях в анализах крови и мочи, то в настоящее время объективным критерием функционирования иммунной системы являются показатели его клеточных и гуморальных реакций (Лебедев К.А., 1996; Матмуратова Б.К., 1996; Бернадский Ю.В., 1998). В тоже время установлена определённая закономерность между тяжестью воспалительного процесса и изменениями в гуморальном и клеточном звене иммунитета (Маркина М.Л., 2000 ; Соловьёв М.М., 2001). Наиболее информативными показателями признаны фагоцитоз, содержание иммуноглобулинов, показатели клеточного иммунитета: количество Т-клеток и их соотношение (Казимирский В.А., 1990; Ушаков Р.В., 1992; Лебедев К.А., 1996).

Ряд исследователей отмечают нарастание иммунодефицитных состояний, связанных с широким применением антибиотиков, их депрессивное действие на иммунитет и неспецифические факторы защиты (Фомичёв Е.В., 2001; Осторовский В.К., 2003; Абаев Ю.К., 2005; Dodson Т.В., 2005).

Для выявления иммунной недостаточности первостепенную роль приобретают лабораторные тесты, а именно, иммунограмма, включающая комплекс показателей иммунокомпетентных клеток и характеризующая функциональное состояние иммунной системы (Лебедев К.А., 1996; Тайченачев А.Я., 1999; Бахриев У.Т., 2001).

Из анализируемых показателей иммунной системы у больных с флегмоной лица и шеи наиболее манифестную индикацию проявляют экспрессия мембранных рецепторов нейтрофильных гранулоцитов и взаимоотношение субпопуляций Т-лимфоцитов, что характеризует их как

наиболее значимые диагностические маркеры степени тяжести заболевания и оценки эффективности как традиционной терапии, так и терапии с использованием иммунокоррекции (Робустова Т.Г., 1985; Цымбалов О.В., 2005).

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

Широко распространён метод оценки активности фагоцитирующих клеток по восстановлению нитросинего тетразолия в цветной цитохимической реакции (НТС).

Определение факторов гуморального иммунитета включает подсчёт В-лимфоцитов в периферической крови, определение концентрации иммуноглобулинов основных классов, а в особых случаях субклассов IgG. Адекватными тестами на В-лимфоциты является их цитофлюорометрическое определение с использованием поликлональных антител к общим детерминантам иммуноглобулинов или моноклональных антител к одному из пан-В-клеточных маркеров.

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

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

Всё шире распространяются (в исследовательских лабораториях) методы иммуноферментного определения цитокинов в сыворотке крови, других биологических жидкостях, а также в супернатантах культур стимулированных клеток (моноцитов, макрофагов или лимфоцитов). Этот подход позволяет не только оценить уровень соответствующих цитокинов и способность клеток вырабатывать их, он даёт возможность сопоставить активность двух типов Т-хелперов-Th1 и Th2, что должно в значительной степени обуславливать тактику иммуномодулирующих воздействий (Хаитов Р.М. и соавт., 2002 ;Пинегин Б.В. и соавт., 2004).

3. Особенности иммунного статуса у лиц пожилого возраста.

Развитие затяжного и хронического течения гнойно-воспалительных заболеваний зависит от дефектов иммунной системы, в основном, от феноменов повышенной чувствительности замедленного типа и аутоиммунных реакций (Корнева Е.А., 1993 ; Воложин А.И., 2001; Gordon N.C., 2003; Dodson T.V., 2005).

У значительной части больных с острым гнойным воспалительным процессом имеется гуморальное, клеточное или сочетанное иммунодефицитное состояние и в этом случае, как правило, развивается гипергический тип воспалительной реакции (Е.В.Фомичёв, 1999; В.А.Черешнев с соавт.,2001; Н.Н.Бажанов, 2003; Е.А.Дурново, 2003; В.В.Мулаков, 2004; В.Н. Ловлин, 2006).

Нарушения иммунной системы считаются одной из основных причин старения организма, а процесс старения – отражением генетически

запрограммированного спада иммунных функций (Асфандиярова Н.С. и соавт., 1996 ; Герман С.В., 1996 ; Дворецкий И.Л., 2001;Виллерсхаузен-Ценнехен Б.,Глейсснер С., 1998 ;Hodes Richard J.J., 1995).

Основные изменения иммунной системы при старении происходят весьма рано (с 30 лет) и заключаются в снижении клеточного и гуморального иммунного ответа на чужеродные антигены, в увеличении частоты и выраженности аутоиммунных реакций, уменьшении способности к иммунологической толерантности и склонности к развитию лимфопролиферативных заболеваний (Ярилин А.А, 1999 ; Хаитов Р.М. и соавт., 2000 ; Schwab R.L. et al., 1998).

Наиболее ранние возрастные проявления старения иммунной системы связаны с возрастной инволюцией тимуса. Основные проявления возрастных изменений тимуса и тимусозависимой иммунной системы следующие:

1. “Перифериализация” функций тимуса, т.е. передача части ‘полномочий” от тимуса периферическому отделу иммунной системы-популяции периферических Т-лимфоцитов. Она проявляется вскоре после рождения и в последующем роль “периферии” в поддержании популяции Т-клеток повышается (Ярилин А.А., 1999 ; Хаитов Р.М. и соавт., 2000).

2.Функциональная недостаточность периферических Т-лимфоцитов, являющаяся следствием дефицита гормонов тимуса. Функциональные эффекты старения, как правило, достаточно долго компенсируются и не приводят к проявлениям иммунодефицита (Хаитов Р.М.,Пинегин Б.В., 2000 ; Черешнев В.А. и соавт., 2001).

3.Снижение численности Т-лимфоцитов на периферии (особенно в циркуляции) регистрируется обычно после 60-70 лет и в большей степени затрагивает CD4+, чем CD8+-субпопуляцию, а среди хелперов - в большей степени Th1-, чем Th2-клетки. При этом численность В-лимфоцитов и НК-клеток существенно не изменяется, а активность фагоцитов даже повышается. По данным Парахонского А.П. (2008 г.) низкое количество CD3+- лимфоцитов отмечены у 20% пациентов, CD4+ - лимфоцитов – у 40%,

а CD19+- лимфоцитов – у 35% обследованных лиц. Почти у 30% пациентов выявлена высокая концентрация сывороточного иммуноглобулина А (IgA), а у 73% - и высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Определены характерные особенности иммунного статуса обследованных лиц пожилого возраста: уменьшение количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+; В-лимфоцитов, определяемых по маркеру CD19+; снижение фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов крови, аффинности антител и функциональной гемолитической активности комплемента; повышение сывороточного уровня IgA и ЦИК.

Ослабление иммунной защиты определяется характером описанных выше изменений в иммунной системе старых людей. Прежде всего это ослабление затрагивает реакции, обусловленные Т-клетками, хотя явного роста заболеваемости, обусловленной снижением Т-клеточной защиты, практически не происходит (Ярилин А.А., 1999 ;Петров Р.В., 2000).

Происходит подавление тимусзависимого гуморального ответа и в то же время повышение концентрации иммуноглобулинов, преимущественно IgG и IgA.

Возрастные изменения имеют определённую последовательность (Ярилин А.А., 2003; Hodes Richard J.J., 1995), характеризующиеся первоначально инволюцией тимуса, снижением иммунных функций, зависящих от Т-клеток (активность цитотоксических Т-клеток, пролиферативный ответ на митогены и др.), угнетением В-клеточного ответа на митогены. Инволюция тимуса ведёт к количественным и качественным изменениям Т-лимфоцитов (CD3+), снижению соотношения регуляторных субпопуляций (CD4+/ CD8+) за счёт уменьшения Т-хелперов (CD4+).

С возрастом эффективность работы иммунной системы уменьшается, но различные звенья иммунореактивности при старении нарушаются в разной степени (Ярилин А.А., 1999 ; Хаитов Р.М. и соавт., 2000). Остановимся

вначале на особенностях возрастных изменений неспецифического иммунитета. Динамическое изучение показателей фагоцитоза у нейтрофилов показало, что возраст накладывает определённый лимит на поглотительную функцию нейтрофилов: наблюдается уменьшение процента активно фагоцитирующих клеток (показатель-фагоцитарный индекс).

На возрастные ослабления функций иммунной системы влияют как экзогенные, так и эндогенные факторы. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что характерные для старения изменения в популяции Т-клеток обусловлены возрастной инволюцией тимуса. В результате с увеличением возраста снижается выход дифференцированных зрелых Т-лимфоцитов, а также ослабевает эндокринная функция тимуса, т.е. синтез и секреция полипептидных гормонов тимуса-тимозина, тимопоэтина и тимулина (Петров Р.В., 2000; Ярилин А.А., 2003; Hodes Richard J.J., 1995). При различных патологиях пожилого и старческого возраста наблюдается нарушение нормального баланса между Т-хелперами 1 и 2 типа (Тх1/Тх2), при котором наибольшей активностью обладает какой-то один из двух подтипов Т-клеток, и при этом спектр цитокинов одного типа превалирует над другим. Что касается функциональных изменений, то дефекты функционирования отмечены на разных уровнях. Во-первых, результаты многих исследований свидетельствуют о снижении эффективности распознавания антигенов и дальнейшей передаче информации, необходимой для его элиминации. Кроме того, способность к пролиферации Т-клеток от старых индивидуумов, как правило, снижена, и этот дефект касается как снижения числа клеток, так и преждевременного истощения мощности клона. Следующее изменение касается снижения чувствительности Т-клеток к цитокинам, например, к интерлейкину-2 или интерферонам. Это объясняется либо уменьшением связывания интерлейкина-2 со своим рецептором, либо нарушениями передачи поверхностного сигнала. В результате пролиферативная активность Т-клеток пожилых людей в меньшей степени усиливается экзогенным

интерлейкином-2 (Петров Р.В., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Ярилин А.А., 2003; Dodson T.B., 2005).

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

Исследования влияния возраста на способность В-лимфоцитов дифференцироваться в плазматические клетки и секретировать антитела дают противоречивые результаты, возможно, из-за широкой вариабельности этих показателей, характерной для стареющих индивидов. Показано, что при старении наблюдается снижение в крови концентрации IgM, т.е. снижен первичный гуморальный ответ. Содержание IgG и IgA имеет тенденцию к увеличению. Дисбаланс иммуноглобулинов приводит к снижению эффективности противомикробной защиты, вследствие чего с возрастом повышается восприимчивость к инфекциям (Тотолян А.А., Фрейдлин И.С., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Ярилин А.А., 2003; Dodson T.B., 2005).

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

При старении, по одним данным, происходит отчётливое повышение содержания IgA, IgM (Sagan Z. et al., 1990), по другим – снижение уровня IgM и повышение уровня IgG и IgA в крови, снижение уровня и IgA и IgG (Литовская А.В. и соавт., 2006). По данным Г.М.Бутенко (1993), у здоровых мужчин в возрасте от 20 до 90 лет наблюдается снижение числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов и уменьшение бласттрансформации лимфоцитов с

фитогемагглютинидами в возрасте старше 40 лет ($p < 0,01$). У женщин существенным было снижение лишь бласттрансформации лимфоцитов.

Изменения в пожилом возрасте касаются и основных эффекторов врождённого иммунитета, но в меньшей степени. В большинстве случаев число миелоидных клеток (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов) не снижается, тогда как их функциональная активность страдает: ослабляются эффективность фагоцитоза (за счёт понижения генерации активных форм кислорода), цитотоксическая и антигенпрезентирующая функции (Борисова А.М. и соавт., 1999; Ярилин А.А., 2003).

При исследовании фагоцитарной защиты выявлена зависимость нарушений от возраста больных. По данным Т.И.Виткина и О.Ю.Кытикова (2006) фагоцитарная активность нейтрофилов исходно снижена по отношению к норме на 8,6%, показатель фагоцитарного резерва при поступлении снижен на 16% ($p < 0,01$), завершённость фагоцитоза исходно снижена на 37% по отношению к норме. Низкий показатель фагоцитарного числа сочетается со сниженным суммарным процентом завершающих стадий фагоцитоза, что говорит об истощении резервных кислородозависимых механизмов бактерицидности нейтрофильных гранулоцитов вначале одонтогенного гнойно-воспалительного процесса, недостаточном киллинге и расщеплении антигена. Исходно выявлен ($p < 0,05$) низкий окислительный метаболизм нейтрофилов (индекс активации нейтрофилов ниже контрольного уровня в 2 раза).

Таким образом, возрастные нарушения в иммунной системе, хотя и редко, могут служить основой развития клинических форм иммунодефицитов.

Характерными лабораторными признаками вторичной иммунной недостаточности являются:

- снижение общего содержания лейкоцитов периферической крови;
- снижение содержания общей популяции и субпопуляций лимфоцитов;
- нарушение продукции цитокинов;
- нарушение синтеза иммуноглобулинов.

Для констатации вторичной иммунной недостаточности необходимо сочетание лабораторных признаков с такими клиническими признаками, как частые обострения хронических воспалительных процессов инфекционной природы, отсутствие клинического эффекта после эмпирического назначения “традиционной” терапии (Супиев Т.К., 2001; Ильина Н.И., Гудим Г.О., 2005).

Воспаление приобретает длительное, вялотекущее хроническое течение, если не полностью удалён антиген или иммунная система не распознаёт собственные белки, а также при нарушении секреции противовоспалительных цитокинов. В этом случае воспаление имеет склонность к распространению и массивному повреждению тканей, что усугубляет тяжесть клинических проявлений и способствует развитию более тяжёлых осложнений. (Шаргородский А.Г., 2002 ; Бондаренко И.В. и соавт., 2005).

Ряд показателей, характеризующих функциональное состояние различных органов и систем организма, изменяется в процессе старения. Поэтому их оценка у больных пожилого и старческого возраста бывает затруднительной. Данное обстоятельство послужило основанием для сопоставления общепринятых показателей с возрастными нормами, а также изучения их изменений у больных с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области.

Общая иммунологическая реактивность снижена у лиц пожилого и старческого возраста (Ю.Ф.Григорчук, 1987), после перенесённых острых инфекционных заболеваний (гриппа, ОРВИ, ангины, и др.) или на фоне хронических заболеваний (М.М.Соловьёв и соавт., 1999 ; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000 ; Резников Ю.П., 2001 ; Маг.Ш.Мустафаев и соавт., 2002).

Е.А.Дурново (2003) указывает, что наиболее важными показателями, характеризующими состояние системного иммунитета при развитии флегмоны челюстно-лицевой области являются: показатели кислородозависимого метаболизма нейтрофилов крови и активности общей

фракции лизосомальных катионов белков, аниоксидантная активность сыворотки крови, нарушение Т-клеточного звена иммунитета.

Особенностью флегмон челюстно-лицевой области являются “мукозный” тип гуморального ответа. Для него характерен высокий уровень IgA на разных этапах исследования при относительно низких уровнях IgG и IgM, что соответствует более тяжёлому, затяжному течению флегмон (Н.Н.Бажанов с соавт., 1985). Снижение содержания IgA в разгар воспалительного процесса с последующей нормализацией, повышение уровня IgG служат благоприятным прогностическим признаком. Уменьшение уровня IgG у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области является признаком ареактивности и обусловленной ею тенденции к затяжному течению заболевания (Нестерова И.В.,1999;Супиев Т.К.,2001).

По данным Э.Юнусходжаева с соавт. (1989), механизм клеточного и гуморального иммунитета запускается только после вскрытия флегмоны за счёт усиленного всасывания бактериальных токсинов и метаболитических веществ распавшихся тканей, а также за счёт самого операционного стресса.

Исследованиями Л.С.Латюшиной (2003) иммунологических показателей в периферической крови установлено, что у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой по сравнению с показателями доноров достоверно увеличено число лейкоцитарных лимфоцитов, снижено относительное и абсолютное число CD3+, CD4+-лимфоцитов и абсолютное число CD8+, CD16+ - лимфоцито-иммунорегуляторный индекс.

Нарушение нормального функционирования иммунной системы определяет более тяжёлое, затяжное течение любых заболеваний, снижает эффективность стандартной и адекватной традиционной терапии (Пинегин Б.В., 2000; Хаитов Р.М., 2000; Агапов В.С., 2001; Левенец А.А., 2006).

4. Особенности лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у лиц пожилого возраста.

При лечении флегмон челюстно-лицевой области у лиц пожилого возраста придерживаются обычной тактики: широкое вскрытие гнойного очага, дренирование, удаление “причинного” зуба, медикаментозная и стимулирующая терапия. Удаление причинного зуба производят в тех случаях, когда он не представляет ценности в функциональном отношении.

Вопрос о показаниях к оперативному вмешательству и о выборе метода обезболивания решают только после тщательного обследования больного с учётом показаний и противопоказаний в отношении, как методики операции, так и вида обезболивания. При этом необходимо определить степень выносливости организма больного (осуществляют анестезиолог и терапевт-гериатр); провести в полном объёме предоперационные мероприятия, назначенные терапевтом и анестезиологом, выбрать оптимальный, щадящий метод операции, провести тщательный гемостаз во время операции, обеспечить правильное ведение послеоперационного периода (Бажанов Н.Н. и соавт., 1997 ;Губин М.А. и соавт., 1998).

Если операцию не нужно выполнять в экстренном порядке, то перед хирургическим вмешательством больного обследует терапевт, а при необходимости- эндокринолог, невропатолог, нефролог и другие специалисты. Предоперационную седативную и кардиоваскулярную подготовку проводит анестезиолог (Козлов В.А., 1998 ;Шаргородский А.Г., 2002).

Медикаментозная терапия при флегмонах имеет свои особенности. В крови больных пожилого и старческого возраста препараты группы пенициллина, синтомицин, сульфаниламидные препараты накапливаются в большей степени, чем у молодых. Это, по-видимому, связано с замедлением выделения их почками. У них большая, чем у людей зрелого или молодого

возраста, опасность развития кандидоза, дисбактериоза, атрофического глоссита, и т.д. (Haraszthy et al., 2000 ; L. Ekanayake et al., 2004).

Вскрывают флегмоны под наркозом во всех случаях широко, так как в период лечения в воспалительный процесс могут вовлекаться другие области, что может привести к дополнительным вмешательствам. В некоторых случаях при поверхностно расположенных абсцессах и флегмонах оперируют под местной анестезией (Ю.Ф. Григорук, 1987 ;Козлов В.А., 1998 ; Т.К. Супиев, 2001 ; А.Г.Шаргородский, 2002).

В большинстве случаев через 3-5 час после вскрытия флегмон у больных повышается температура тела, появляются признаки ухудшения состояния организма, озноб, что связано с операционной травмой и усилением интоксикации организма. Хирург должен быть готовым к срочному принятию мер реанимационного характера. В целях профилактики необходимо максимально щадящим образом относиться к тканям. Повышенная травматизация тканей во время операции снижает и без того замедленную регенеративную способность организма и часто является причиной послеоперационных осложнений. У больных пожилого и старческого возраста после полного очищения иногда не наступает заживление раны вследствие подворачивания её краёв и вворачивания их в саму рану. Замедление скорости заживления ран - признак общего старения организма (В.С.Агапов, 2001 ; А.Г. Шаргородский, 2002 ; А.И. Яременко, 2007).

Для сокращения сроков лечения и получения хорошего косметического результата после полного очищения раны от гноя накладывают первично отсроченные швы. Одновременно применяют стимулирующую терапию: пентоксил, продигозан, метандростенолон, ретаболил, экстракт элеутерококка. Для дезинтоксикации вводят растворы полиглюкина, реополиглюкина, гемодеза, глюкозы. Для уменьшения ацидоза внутривенно вводят 4% раствор натрия гидрокарбоната.

При околочелюстных флегмонах особое значение приобретает гигиена полости рта. Вследствие высокой температуры тела язык и слизистая делают сухими, снижается слюноотделение, что способствует проникновению инфекции полости рта в околоушную слюнную железу и развитию гнойного паротита. В целях профилактики этого проводят тщательный уход за полостью рта. Для стимуляции деятельности слюнных желёз назначают 1% раствор пилокарпина по 4-6 капель 3-4 раза в сутки, хлористоводородную кислоту, сок лимона, клюкву, сухари.

Для медикаментозной защиты головного мозга при одонтогенных воспалительных заболеваниях применяют центральные холинолитики и антиоксиданты (Бажанов Н.Н., Чуйкин С.В., 1988).

Широкие разрезы при вскрытии флегмон, целенаправленная антибиотикотерапия, хороший уход за больными, нормализация функции кишечника, поддержание сердечно-сосудистой деятельности и дыхания на должном уровне, лечение сопутствующих заболеваний, стимуляция репаративных процессов способствуют выздоровлению больных (Козлов В.А., 1998 ; Шаргородский А.Г., 2002).

В значительном числе случаев при гнойно-воспалительных процессах применение одних лишь антибактериальных препаратов, хирургической санации очага воспаления бывает недостаточно: необходима прямая или косвенная активация работы иммунной системы.

Применение методов, стимулирующих репаративные процессы, позволяет не только ускорить процессы инволюции воспалительного процесса, но и сократить общую длительность лечения (Алёшкин И.Г., 1997 ; Карсонова М.И., 1998 ; Агапов В.С., 1999 ; Лабазанов А.А., 1999 ; Дерябин Е.И., 2000 ; Суетенков Д.Е., 2000 ; Поздний А.Ю., 2000 ; Мовесян Г.В., 2001; Кузнецов В.П. и соавт., 2002 ; Цымбалов О.В., 2005).

Раскрытие роли иммунной системы как защитной реакции против возбудителей болезней создало предпосылки для ревизии тактических схем лечения инфекционных воспалительных заболеваний с направлением на

иммунокоррекцию (Р.М.Хаитов и соавт., 1998; М.Т.Абидов и соавт., 2001). Применяемые антибактериальные препараты, а также сами микроорганизмы обладают выраженными иммунодепрессивными свойствами. Поэтому в план комплексного лечения больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области необходимо включать мероприятия по оптимизации реактивности организма (Т.М.Алехова, А.И.Ярёменко, 2002). Практически во всех случаях, когда врач назначает противомикробные средства при явлениях вторичной иммунной недостаточности, следует назначать и иммуномодулирующую терапию (Кузнецов В.П. и соавт., 1996 ; Кузник Б.И. и соавт., 1999 ; Маркина М.Л. и соавт., 2000 ; Р.М.Хаитов и соавт., 2000 ; М.Т.Абидов и соавт., 2001).

Показаниями к назначению иммунокорректирующей терапии у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области являются снижение функциональной активности нейтрофилов крови, нарушения Т-клеточного звена иммунитета (Нестерова И.В., 1999 ; Добрица В.П. и соавт., 2001; Резников Ю.П., 2001; Е.А.Дурново, 2003).

Главной мишенью применения иммуномодулирующих препаратов являются вторичные иммунодефициты, которые характеризуются частыми, рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными процессами всех локализаций и любой этиологии. Исследование параметров иммунной системы не всегда может выявить эти изменения, поэтому при наличии в организме воспалительного процесса можно назначить больному иммуномодулирующие препараты даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявит существенных отклонений в иммунном статусе (Ушаков Р.В., 1992 ; Фомичёв Е.В., 1999 ; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000 ; Дурново Е.А., 2003). Следует отметить, что воздействие на иммунную систему должно, по возможности, опираться на предварительное исследование иммунного статуса каждого конкретного больного (Лусс Л.В., 2000 ; Пинегин Б.В., 2001). В настоящее время большинство авторов признаёт необходимость коррекции вторичного

иммунодефицита при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области (Робустова Т.Г., 1996 ; Никитин А.А., 1998 ;Нестерова И.В., 1999;Фомичёв Е.В., 1999 ;Хаитов Р.М.,Пинегин Б.В., 2000 ; Цымбалов О.В., 2005).

Большинство исследователей считает, что иммуномодуляторы следует назначать не после и не перед приёмом антибиотиков, а одновременно с ними. Целесообразно раннее назначение иммуномодуляторов с первого дня применения химиотерапевтического средства. Иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, следует назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса, на основании клинической картины заболевания (Хаитов Р.М., 1999 ; Кузнецов В.П., 2000 ;Резников Ю.П., 2001; Векслер Н.Д., 2002 ; Бондаренко И.В. с соавт., 2005).

Под влиянием Левамизола, по данным Т.Г.Робустовой (2003), происходит увеличение уровня Т-клеток. А.М.Солнцев и соавт. (2001) с целью повышения неспецифической реактивности организма, сокращения сроков лечения в комплексную терапию флегмон лица и шеи включали стафилококковый антифагин.

При лечении гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области с целью воздействия на резистентность организма было предложено применение бактериального полисахарида – продигозана (В.С.Стародубцев и соавт., 1986). И.С.Пинелис и соавт. (1994) применяли Тимоген-2.

По результатам исследований Н.Д.Векслер (2002), биорегуляторы Эпсорин и Эпиталамин способствуют ликвидации вторичного иммунодефицита и нормализации показателей неспецифической реактивности у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области. При этом отмечают более выраженные иммуномодулирующие свойства Эпиталамина по сравнению с Эпсорином.

Эндолимфатическое введение Тактивина вызывает нормализацию показателей иммунного статуса, особенно у больных с выраженной

иммуносупрессией, тогда как подкожное его введение вызывает менее значительный эффект (А.Ю.Дробышев, 1996).

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

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

З.Ф.Хараева (2002) указывает на положительное влияние препарата “Иммуджен” на нормализацию показателей Т- и В-клеточного иммунитета.

Препарат Тамерит по данным М.Т.Абидова и А.В.Караулова (2002), способствует купированию патологического процесса на ранних стадиях заболевания путём воздействия на функционально-метаболическую активность макрофагов нейтрофильных гранулоцитов, оказывая также противовоспалительный и антиоксидантный эффект.

Для активации антиинфекционного иммунитета наиболее целесообразно применять иммуномодуляторы, воздействующие на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, вызывающие центростремительную активацию иммунитета, соответствующую естественному ходу развития иммунного ответа. Кроме того, фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных внеклеточных бактерий (Дробышев А.Ю., 1996; Лабазанов А.А., 1999; Лусс Л.В., 2000; Воложин А.И. и соавт., 2001; Арцимович Н.Г., 2003).

В силу сказанного наиболее перспективными иммуномодуляторами для лечения гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи являются препараты последнего поколения, обладающие выраженным эффектом на фагоцитарную систему иммунитета: ликолипид, рекомбинантные цитокины, полиоксидоний и др. (Нестерова И.В., 1999 ;Кузнецов В.П., 2000 ;Добрица В.П. и соавт., 2001;Хаитов Р.М. и соавт., 2002 ; Латышина Л.С., 2003;Цымбалов О.В. и соавт., 2003; Ловлин В.Н., 2006).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арцимович Н.Г. Новые подходы к выбору и применению иммунокоррекции /Н.Г.Арцимович, И.В.Фадеева, Т.С.Галушина //Иммунология.- 2003.- №4.- С. 70-71.
2. Бажанов Н.Н. Диагностика иммунологических нарушений и перспективы применения локальной иммунотерапии при острых гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области. / Н.Н.Бажанов, Т.П.Иванюшко, И.Б.Каргина и др.// Матер. 8 междунар. Конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов.- СПб., 2003.- С. 26-27.
3. Бахриев У.Т. Оценка клинико-иммунологической эффективности иммуномодулина в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области. / У.Т.Бахриев, В.Ф.Гариб, И.Худояров, Т.А.Петров.// Новое в стоматологии.- 2001.-№4.- С.87-88.
4. Бернадский Ю.В. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии.- 3-е изд., перераб. и доп.- Витебск,1998.- 416 с.
5. Борисова Е.Н. Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста при различном состоянии общего здоровья.// Клиническая геронтология.-2004.- №5-6.- С.21-26.
6. Бондаренко И.В., Сысолятин С.П., Бондаренко О.В. Современные подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии при операциях на лице и дентальной имплантологии.// Росс. стомат. журнал.- 2005.- №3.- С.35-40.
7. Векслер Н.Д. Иммунокоррекция в комплексе лечения больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.- Чита, 2002.
8. Вусатый В.С. Особенности обращаемости за стоматологической помощью лиц пожилого и старческого возраста в учреждениях

- социальной защиты населения Москвы и московской области. / В.С. Вусатый, А.В.Алимский. Стоматология.- 2006.- С. 74-77.
9. Дурново Е.А. Диагностика и лечение больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области с учётом состояния неспецифической иммунологической резистентности организма.// Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- М., 2003.- 39 с.
 10. Закон М.Л. Практическая геронтостоматология и гериатрия. // М.Л. Закон, Г.Д. Овруцкий, М.И. Пясецкий и др.- Киев: Здоров'я, 1993.- 272 с.
 11. Кузнецов В.П. Иммунокорректирующая терапия – препараты и перспективы. / В.П. Кузнецов, Д.Л. Беляев, А.А. Бабаянц и др. // Russ.J. Immunologia. – 2000. - №2. – P. 165-176.
 12. Робустова Т.Г. Современная клиника, диагностика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний. // Рос. стомат. журн. – 2003. - №4.- С. 11-16.
 13. Соловьёв М.М. Абсцессы, флегмоны головы и шеи. / М.М. Соловьёв, О.П. Большаков. – М., 2001. – 230 с.
 14. Справочник по лабораторным методам исследования. / Под ред. Л.А. Даниловой. – СПб., 2003.- 736 с.
 15. Супиев Т.К. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.- Москва, «МедПресс», 2001.- 160 с.
 16. Токмакова С.И. Слизистая оболочка полости рта у лиц пожилого и старческого возраста и её изменения при висцеральной патологии: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Омск, 2002.- 38 с.
 17. Фомичёв Е.В. Атипично текущие и хронические гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: Диагностика, лечение и профилактика: Дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 1999. – 363 с.
 18. Хавинсон В.Х Пептидные биорегуляторы и старение.// В.Х. Хавинсон, В.К. Анисимов. – СПб.: Наука; 2003.- 223 с.

19. Цымбалов О.В. Патогенетические принципы иммуномодуляции гомеостаза у больных с флегмонами челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005.
20. Marxkos R. Геронтостоматология. // Новое в стоматологии. – 2005. - №3. – С. 46-67.