

Д.С. АВЕТИКОВ, І.П. КАЙДАШЕВ, М.Г. СКИКЕВИЧ, С.Б. КРАВЧЕНКО

**ВДОСКОНАЛЕННЯ КОНСЕРВАТИВНОГО  
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З  
ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА  
ПОРОЖНИНИ РОТА**

Полтава - 2016

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
„УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ”

АВЕТІКОВ ДАВИД СОЛОМОНОВИЧ  
КАЙДАШЕВ ІГОР ПЕТРОВИЧ  
СКІКЕВИЧ МАРГАРИТА ГЕОРГІЇВНА  
КРАВЧЕНКО СЕРГІЙ БОРИСОВИЧ

**ВДОСКОНАЛЕННЯ КОНСЕРВАТИВНОГО  
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З  
ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА  
ПОРОЖНИНИ РОТА**

УДК [616.716+617.52]-002.36-085.243

ББК 56.6+54.57

К 9

РЕЦЕНЗЕНТИ:

- Г.П. Рузін, професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського Національного медичного університету, д.мед.н., професор.
- Я.П. Нагірний, завідувач кафедри хірургічної стоматології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор.

*Рекомендовано до друку Вченою радою ВДНЗУ «УМСА». Протокол № 3, від 12.10.2016 р.*

Д.С. АВЕТИКОВ, І.П. КАЙДАШЕВ, М.Г. СКІКЕВИЧ, С.Б. КРАВЧЕНКО

Вдосконалення консервативного лікування хворих з одонтогенним флегмонами дна порожнини рота : монографія / Аветіков Д.С., Кайдашев І.П., Скікевич М.Г., Кравченко С.Б. – Полтава: 2016, 132 с.

УДК [616.716+617.52]-002.36-085.243

У монографії наведене обґрунтування і практичне вирішення наукової задачі – підвищення ефективності консервативного лікування хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота, з урахуванням клінічних, генетичних, мікробіологічних і морфологічних особливостей.

Для щелепно-лицевих і пластичних хірургів, хірургів-стоматологів, оториноларингологів, топографо-анатомів, анатомів, гістологів.

ISBN 978-922-181-179-1

Аветіков Д.С., Кайдашев І.П., Скікевич М.Г., Кравченко С.Б., 2016

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1.	
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ І КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ .....	8
РОЗДІЛ 2.	
ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	31
РОЗДІЛ 3.	
ГЕНЕТИЧНЕ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА ПОРОЖНИНИ РОТА.....	46
РОЗДІЛ 4.	
ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА ПОРОЖНИНИ РОТА.....	73
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	107

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЗБМ – загальна бактеріальна маса.

ВШ – відношення шансів.

ДІ – довірчий інтервал.

Н – норма.

ОФДПР – одонтогенна флегмона дна порожнини рота.

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

ЩЛД – щелепно-лицева ділянка.

## ВСТУП

Останніми роками число пацієнтів з одонтогенними запальними захворюваннями збільшується з тенденцією до підвищення числа важких форм і ускладнень, що представляють загрозу для життя хворого [1-3]. При розвитку гнійного запалення відбувається комплекс складних, взаємозв'язаних морфологічних, біохімічних, імунологічних та інших змін як в осередку ураження, так і в організмі в цілому [4-8].

Їх клінічні прояви розвиваються на тлі виснаження внутрішніх компенсаторних можливостей організму, зниження імунорезистентності, активності антиоксидантної системи, на тлі підвищеної концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів, що сприяє інгібуванню репаративних процесів і може привести до несприятливого результату захворювання [9-12].

Відомо, що на поверхні клітин неспецифічного захисту (макрофаги, дендритні клітини, епітеліоцити слизових оболонок, нейтрофіли, ендотеліоцити дерми) мікроорганізми розпізнаються за допомогою Toll-подібних рецепторів (TLR), що ініціюють каскад прозапальних реакцій вродженого імунітету, в результаті яких відбувається синтез відповідних цитокінів [13].

Поліморфізм TLR змінює імунну відповідь на мікробні ліганди. Так, TLR2 поліморфізм 2258G/A заміна аргініну на глютамін в TIR сигнальному (інтрацелюлярному) домені, порушує його функцію та асоційований з гіпореактивністю у відповідь на ліпопротеїни грамполозитивних бактерій. При грамнегативних інфекціях гіпореактивність на ліпополісахарид та розвиток септичного шоку пов'язані з поліморфізмом TLR4 896A/G (заміна аспарагіну-299 на гліцин) [14].

Враховуючи важливу роль системи вродженого імунітету в розвитку запалення, порушення в передачі імпульсу через TLR сигнальний шлях може

бути однією з ланок патогенезу низки гострих і хронічних запальних процесів, у тому числі одонтогенних флегмон [13,14,16]. Тому, встановлення асоціацій поліморфізмів TLR 2, 4 з розвитком одонтогенних абсцесів та флегмон, дозволять прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати схеми профілактики і лікування.

Саме тому особливий інтерес в комплексному лікуванні хворих з одонтогенними флегмонами, представляє розробка і впровадження в клінічну практику вискоєфективних препаратів комбінованої дії з мінімальними побічними ефектами, що діють на різні ланки патогенезу. Враховуючи особливості патогенезу гнійно-запальних захворювань, привертають увагу лікарські засоби, що володіють багатовекторною фармакологічною активністю, що й обумовило актуальність обраного напрямку досліджень [17-19].

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ І КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

#### 1.1. Етіологія і патогенез одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки

Запальна реакція формується в результаті взаємодії ендогенних факторів неспецифічного та імунного захисту макроорганізму, а також бактеріальних агентів і продуктів їх життєдіяльності при проникненні вірулентних форм останніх в «критичних» концентраціях. Запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки в більшості випадків мають одонтогенне походження, поширюються в кісткову або навколишні м'які тканини. Таким чином, в якості одного з основних етіологічних факторів при виникненні та розвитку запалення щелепно-лицевої ділянки виступає мікробна флора [20-26].

До 80-х років ХХ сторіччя провідна роль в етіології гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки відводилася представникам стрептостафілокової флори. Однак розвиток техніки анаеробного культивування, дозволив виявляти в запальних вогнищах представників облигатних неспороутворюючих анаеробних бактерій, які істотно превалювали над факультативними анаеробними і аеробними формами. Таким чином, було встановлено, що основна етіологічна роль в одонтогенних запальних вогнищах належить представникам резидентної мікрофлори, в нормальних умовах існуючої на слизових оболонках порожнини рота і глотки, серед яких



переважають (у співвідношенні 10: 1) облигатні неспороутворюючі анаероби [27].

Представники цієї мікрофлори були виділені у 100% хворих з одонтогенними флегмонами, абсцесами і остеомієлітами нижньої щелепи. У високих концентраціях частіше виділяли асоціації облигатних анаеробів, як між собою, так і з факультативно-анаеробними видами полімікробних асоціацій, і за даними різних авторів становили 60-70% і більше випадків [24-27].

В останні роки розроблений і впроваджений в практику мікробіологічної діагностики метод імуноферментного визначення концентрацій специфічних антимікробних антитіл до конкретних видів мікробних збудників в периферичній крові обстежених хворих. Результати імуноферментного аналізу дозволили встановити частку участі окремих видів патогенних бактерій в етіології гнійно-запальних захворювань. За допомогою даного методу була підтверджена пріоритетна етіологічна роль облигатно-анаеробної флори, а також деяких стафілококів [28].

Найбільш сучасним і перспективним методом ідентифікації бактеріальних видів, є полімеразна-ланцюгова реакція (ПЛР) з використанням ДНК-зондів з генетичними маркерами окремих конкретних видів мікроорганізмів. Перевагами цього методу є висока специфічність і швидкість виконання протягом декількох годин. Так як предметом дослідження є ДНК мікробних клітин, то присутність живих мікробів не є обов'язковою, а отже немає необхідності створення спеціальних анаеробних умов при транспортуванні матеріалу в лабораторію. Встановлені діагностично значущі порогові рівні концентрацій нуклеїнових кислот для окремих видів патогенних бактерій забезпечують те, що будь-який позитивний результат має клінічне значення. Низькі концентрації бактерій, які можуть бути присутніми в ексудаті, але не викликають патологічних реакцій, дають негативний результат [28, 29].

Метод діагностики за допомогою ПЛР в Україні ще не набув значного поширення і знаходиться в стадії розробки і впровадженій лише в декількох лабораторіях. У стоматологічній практиці ПЛР-діагностика проводиться для ідентифікації пародонтопатогенних бактерій при лікуванні захворювань пародонту. У практиці хірургічної стоматології та щелепно-лищевої хірургії про застосування цього методу даних не знайдено [30].

Таким чином, за допомогою клінічної мікробіологічної діагностики в останнє десятиліття вдалося встановити етіологічну роль анаеробних та інших видів бактерій при запальних захворюваннях щелепно-лищевої ділянки. У окремих патогенних видів виділені і вивчені екзо- і ендотоксини, показаний широкий набір факторів вірулентності, виражена реакція імунної системи у вигляді високих титрів антитіл і чіткий зв'язок між усуненням даних видів з вогнищ запалення з його ліквідацією [28-31].

Тому перспективним є виявлення участі конкретних мікробних збудників та їх асоціацій в етіології запальних захворювань щелепно-лищевої ділянки в залежності від форми і типу перебігу запальної реакції, а також залежно від обсягу та характеру ураження. Опубліковані результати досліджень, проведених в даному напрямку, відрізняються суперечливістю [32].

Так, до недавнього часу, присутність анаеробних видів мікроорганізмів в гнійних осередках пов'язували з найбільш агресивними, блискавичними формами перебігу захворювання, що супроводжуються обширним некрозом і нерідко присутністю газу в тканинах. Однак, результати досліджень останніх років показали, що значною є роль облігатних неспороутворюючих анаеробних бактерій в етіології уповільнених і хронічних запальних захворювань. Виявлено, що патогенні властивості резидентних бактерій проявляються саме в асоціаціях, а не в монокультурах. Міжвидові взаємодії облігатних, факультативних анаеробів і аеробів сприяють розвиткові одонтогенних запальних процесів. Як правило, бактеріальні асоціації складаються з 1-7 видів анаеробів і 1-2 види аеробів [32, 33, 34].

За даними літератури, найбільш часто з запальних вогнищ щелепно-лицевої ділянки виділяли бактероїди, а також грампозитивні облигатно-анаеробні коки. Інші представники анаеробної флори: вейлонелли, фузобактеї, ліптотріхії зустрічалися рідше, складаючи 1,5-5% виділених штамів [35].

Збільшилася кількість повідомлень про випадки запальних захворювань, що викликаються асоціаціями бактерій і грибів, в тому числі і актиноміцетів. Приєднання мікотичної флори (стрептоміцети, дріжджоподібні гриби) сприяє млявому перебігу і хронізації запального процесу, так як характеризує зміни біоценозу в порожнині рота, що розвивається на фоні зниженої реактивності [36,37].

Участь полімікробних асоціацій в етіології і патогенезі запального процесу носить синергічний характер. Такий синергізм обумовлює стійкість анаеробів до впливів зовнішнього середовища [38].

Визначення етіологічної ролі резидентних бактерій, в нормальних умовах присутніх на слизовій оболонці порожнини рота і глотки, не можна вважати вирішальним фактором в етіології неспецифічного інфекційного запального процесу. Необхідно враховувати їх патогенні властивості, що виявляються в тих чи інших асоціаціях, а також порушення механізмів гомеостазу і оцінювати стан неспецифічної і імунної реактивності організму [36, 37, 38].

Так, незважаючи на те, що встановлена етіологічна роль більше 68 видів мікробів, що відносяться до 24 родин, їх видовий склад був схожим як при абсцесах, так і при флегмонах, і при хронічних остеомієлітах щелепно-лицевої ділянки [39]. Тому поширення процесу по клітинних просторах і прогресування запальної реакції не можна пояснюватися лише присутністю представників облигатно-анаеробної мікрофлори. Встановлений чіткий кореляційний зв'язок важкого перебігу запального захворювання з майже десятикратним збільшенням концентрації як анаеробних, так і аеробних

мікробів. При цьому характер клінічного перебігу визначався й не так видовим складом, скільки концентрацією мікроорганізмів [39, 40, 41].

Таким чином, розвиток запального процесу і його різних форм визначається станом реактивності мікроорганізму, взаємодією її неспецифічного імунного ланцюга з асоціаціями мікроорганізмів. Особливості цих взаємодій, спрямованих на виявлення, інактивацію, знищення та елімінацію патологічного агента, здійснення репаративних реакцій визначають особливості патогенезу запального процесу [41].

В даний час літературні дані про стан неспецифічної резистентності, імунологічного статусу та співвідношення систем перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ) при флегмонах ЩЛД свідчать про порушення різного ступеня тяжкості, що характеризують зниження реактивності організму і, як наслідок, атиповий перебіг запального процесу і складність лікування. Порушення загальної імунологічної резистентності організму, визначає перебіг і результат захворювання, відбувається як наслідок комплексного впливу екзогенної, ендогенної інтоксикації та вторинного імунодефіциту, що не перешкоджає розвитку гнійно-запального процесу [42, 43].

Особливості перебігу ГЗЗ значною мірою визначаються типом запальних реакцій. У розвитку ГЗЗ ЩЛД, їх ускладнень і можливої генералізації інфекційного процесу важлива роль відводиться показникам фагоцитозу: фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів і моноцитів (ФАЛ), як найбільш об'єктивним критеріям оцінки стану клітинної ланки неспецифічних захисних механізмів; фагоцитарному числу (ФЧ) і фагоцитарному індексу (ФІ). При одонтогенних флегмонах рядом авторів відзначається достовірне зниження і пригнічення фагоцитарних реакцій. Обмежені і компенсовані гострі ГВЗ на початку розвитку хвороби характеризуються активацією ФАЛ, потім зниженням фагоцитарних показників в тій чи іншій мірі в залежності від клінічної картини. При вивченні динаміки ефektorних функцій фагоцитарних клітин периферичної крові

хворих з одонтогенними флегмонами автори відзначають, що в першу добу захворювання ФАЛ не перевищує верхню межу норми. Знижений функціональний резерв біоцидних фагоцитів говорить про пригнічення їх ефекторних функцій. Багато авторів відзначають чітку залежність вираженості фагоцитозу від характеру запальної реакції при одонтогенних флегмонах ЩЛД. Збільшенню тяжкості процесу відповідає пригнічення фагоцитарних реакцій [44, 45, 46].

При дослідженні гуморального ланцюга імунітету при ГВЗ ЩЛД виявлено ряд суперечливих даних. Рівень сироваткових імуноглобулінів варіює в залежності від фази захворювання, типу запальної реакції, тяжкості перебігу процесу. В роботах деяких авторів зустрічаються дані, що для тяжкого перебігу флегмон ЩЛД характерне підвищення концентрації Ig A на тлі низького рівня Ig M і Ig G [47]. Нормальні показники Ig, Ig M, Ig G, лейкоцитозу, ШОЕ і температури говорять про достатність резервної захисної функції гуморального імунітету. Високий рівень Ig G, лейкоцитозу, ШОЕ і температури свідчить про стресовий стан резервної захисної функції гуморального імунітету. Існує пряма залежність між рівнем гуморального імунітету і типом перебігу запальної реакції. Підвищення рівня гуморальної імунологічної резистентності характерно для нормоергічного типу запалення, при гіпергії і гіперергії він залишається нормальним або дещо підвищеним [43-46].

При дослідженні рівня імуноглобулінів в гострий період розвитку ГЗЗ ЩЛД деякі дослідники відзначають підвищення Ig A, прямо залежне від тяжкості перебігу запального процесу [46]. Виявлена достовірна гіперпродукція Ig M в першу добу розвитку одонтогенних флегмон, що досягає піку концентрації на 10-й день. За даними ряду авторів, концентрація Ig M може як знижуватися, так і підвищуватися. Знижений рівень Ig G в перші дні розвитку захворювання і його відновлення на 15-16 ту добу говорить про загальноприйнятту гуморальну відповідь на інфекційний агент у вогнищі запалення. Недостатність продукції імуноглобулінів в умовах депресії

фагоцитозу є характерною рисою для одонтогенних ГЗЗ. Збільшення вмісту Ig G при незначному зниженні Ig M відзначено при генералізованих формах одонтогенного запалення. Підвищення рівня гуморального імунітету спостерігається при обмежених запальних процесах ЩЛД, при розвитку флегмон - його пригнічення [46, 47].

Відомо, що велику роль в патогенезі ГЗЗ беруть участь Toll-подібні рецептори (TLR), які є головними компонентами системи вродженого імунітету в результаті посилення експресії ряду антибактеріальних білків, прозапальних цитокінів, також набутої імунної відповіді через дозрівання дендритних клітин та презентації антигену [49].

У людини існує 10 Toll-подібних рецепторів (від TLR1 до TLR10). В патогенезі запального процесу основну роль відіграють TLR2 і TLR4. Їх поліморфізми змінюють імунну відповідь на мікробні ліганди. TLR2 поліморфізм 2258G / - заміна аргініну на глутамін в TLR інтрацелюлярному домені, порушує його функцію і асоціює з гіпореактивністю у відповідь на ліпопротеїни грампозитивних бактерій [49, 50, 51].

Висунуто припущення про достовірну асоціацію між наявністю мутантних алелів генів TLR2 2258G / і TLR4 896A / G з підвищеним ризиком інфікування та розповсюдження інфекції. Враховуючи важливу роль системи вродженого імунітету у розвитку запалення, порушення в передачі імпульсу через TLR може бути однією з ланок патогенезу ряду гострих і хронічних запальних процесів в тому числі і одонтогенних флегмон [51, 52].

Досить суперечливі дані про стан клітинного та гуморального імунітету у хворих з ГВЗ ЩЛД диктують необхідність подальшого, більш глибокого вивчення питання.

Гнійний запальний процес - це складний комплекс послідовних біологічних реакцій макроорганізму у відповідь на пошкодження органів і тканин при бактеріальній агресії [53].

Загоєння будь-якої гнійної рани проходить три фази: гнійно-некротичну, гранулювання та епітелізації [54]. При цьому мають місце загальні клітинні і

гуморальні зміни: порушення мікроциркуляції, дія хімічних медіаторів запалення, зміни обміну речовин в динаміці гнійно-запального захворювання, зміна клітинного складу рани [55, 56, 57].

Перша фаза запалення включає стадію судинних змін, що характеризується набряком, гіперемією, болем та стадію відторгнення, що триває 2-5 діб, під час яких відбувається чітка демаркація вогнища ураження і відторгнення девіталізованих тканин. Клінічно гнійно-некротична фаза характеризується наявністю некротичних тканин і гнійного вмісту в рані, набряком і інфільтрацією країв рани [55-58]. Морфологічно в першій фазі визначаються виражені розлади гемодинаміки – вазоконстрикція, яка незабаром змінюється паралітичним розширенням дрібних судин (артеріол, капілярів і венул). Через гостре порушення току крові, спазму судин, тромбозу патогенний фактор потрапляє в судинне русло [58, 59]. Ендотоксини та фосфоліпаза мікробів викликають деструктивні зміни судинної стінки, що супроводжується підвищенням проникності стінок судин з ексудацією та міграцією клітинних елементів і біологічно активних речовин [60].

Периваскулярний набряк і інфільтрація супроводжуються зміною міжклітинної речовини і є проявом позасудинних змін. У вогнищі запалення розвивається ацидоз і збільшення осмотичного тиску. Крім того, відбуваються порушення білкового, вуглеводного і мінерального обмінів, що, в свою чергу, призводить до зміни факторів природної резистентності і порушення імунної відповіді організму [57, 59].

Розвиток запального процесу пов'язують із збільшеним протеолізом у вогнищі запалення. У рані відбувається масивний розпад лейкоцитів (в основному, нейтрофілів). В 1 фазу запалення провідну роль відіграють взаємини між нейтрофілами і макрофагами [61, 62, 63]. Нейтрофіли активують лімфоцити, посилюючи в них метаболічні процеси та здійснюючи кооперацію між Т та В формами. Продукти розпаду нейтрофілів є сильними стимуляторами фібробластичної активності [63]. Мононуклеарні фагоцити виступають в ролі місцевого регулятора запалення, а також є сполучною

ланкою між місцевими проявами запалення і загальними реакціями організму [63, 64]. Макрофаги виробляють фактори, що стимулюють дозрівання, активність і розмноження фібробластів, а також розмноження епітелію в рані.

При сприятливому перебігу через 3-5 діб після проведення хірургічного втручання рановий процес переходить у другу фазу - фазу гранулювання. Клінічно вона проявляється очищенням рани від гнійного ексудату і початком утворення в ній грануляційної тканини [61]. Некротизовані маси відриваються і лізуються в рані. Одночасно відбувається очищення тканин від мікробної флори. При морфологічному вивченні рани реєструється зменшення кількості лейкоцитів з одночасним збільшенням числа макрофагів [61-64]. Макрофагальна реакція посилюється, зменшуються явища розладу кровообігу, що супроводжуються настанням демаркаційного запалення і появою в інфільтраті круглоклітинних елементів.

Дозрівання грануляційної тканини відбувається в початковому періоді фази епітелізації – це завершальна, репаративна фаза запалення [65, 66]. На дні рани грануляційна тканина формується у вигляді окремих осередків, які характеризуються інтенсивним утворенням капілярів [62]. При диференціюванні стовбурових клітин сполучної тканини в ділянці запалення з'являються зрілі і спеціалізовані клітини: фібробласти, фіброцити, тучні та плазматичні клітини [67]. В процесі дозрівання грануляційної тканини вирішальне значення має взаємовідношення між макрофагами, фібробластами і епітеліальними клітинами [67,68]. Активовані макрофаги стимулюють фібробластичні процеси і розмноження епітелію в рані. Важливу роль у розвитку грануляційної тканини також відіграють і огрядні клітини, попередниками яких вважають макрофаги [65, 68]. Вони секретують біологічно активні речовини в різних стадіях запалення. В процесі загоєння рани їх кількість змінюється: знижується в першу добу, збільшується на 3-5-у добу і різко зростає на 5-7-у добу [64, 65, 66]. Фібробласти здійснюють синтез міжклітинної речовини грануляційної тканини. Утворюючи колагенові волокна, вони забезпечують рубцювання рани. Спочатку епітелізації



фібробласти значно впливають на розмноження молодих клітин, на завершальному етапі на їх диференціювання. Закінчується епітелізація на 7-10-у добу, після чого через 10-15 днів товщина епітелію помітно зменшується.

Описана картина вважається класичною для перебігу загоєння гнійної рани. Знаючи патогенетичні зміни в осередку гнійного запалення, і зіставляючи ці дані з результатами клінічних спостережень, можна чітко визначати характер структурних змін тканин впродовж різних фаз загоєння рани на різних етапах лікування і, за необхідності, коригувати його складові.

## **1.2. Принципи комплексного лікування хворих з флегмонами щелепно-лицевої ділянки**

Лікування одонтогенних флегмон ЩЛД залишається актуальною проблемою хірургічної стоматології у зв'язку з неухильним зростанням зазначеної патології, схильністю до генералізації процесу і несприятливого результату [69]. На думку ряду авторів, вибір тактики оптимальної загальної та місцевої післяопераційної терапії хворих з даною патологією до цих пір залишається відкритою [69, 70].

На сучасному етапі головним принципом лікування флегмон щелепно-лицевої ділянки є комплексний підхід з проведенням лікувальних заходів на підставі урахування всіх особливостей етіології та патогенезу, а також стану органів і систем кожного конкретного хворого [71].

Комплексне лікування хворих з гнійно-запальними захворюваннями обличчя та шиї включає проведення оперативних втручань і консервативних заходів, умовно поділених на заходи загального і місцевого впливу. Дослідники мають єдину думку, що ці види лікування не є конкуруючими або взаємозамінюючими. Їх можна розглядати тільки як компоненти системного впливу, що доповнюють один одного [69, 70, 71].

Хірургічний метод лікування при флегмонах ЩЛД і шиї займає провідне місце в лікуванні даної патології. Він спрямований на видалення ексудату і

патологічних тканин, які мають інфекційний початок, що створює несприятливі умови для подальшого розвитку інфекції [72]. Загальновідомо, що розріз повинен відповідати розмірам гнійної порожнини, не нагадувати проколуювання і не звужуватися у напрямку до дна рани [73]. Недостатня евакуація гнійного ексудату через вузький рановий канал призводить до прогресування гнійно-запального процесу та поширення його по клітковинних просторах [72, 73, 74].

Більшість авторів дотримуються думки про те, що «причинний» зуб підлягає терміновому видаленню [73]. Вирішення цього питання залежить від індивідуальних особливостей хворого і в деяких випадках може бути відкладено до купірування запального процесу.

Полісистемний характер порушень у хворих з флегмонами обличчя і шиї вимагає одночасного призначення великої кількості медикаментозних засобів. У той же час оптимальним вважається досягнення максимального клінічного ефекту при мінімальному навантаженні (у тому числі медикаментозному) на організм хворого [75].

Консервативна терапія пацієнтів з гнійно-септичними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки більшою мірою спрямована на придушення етіологічного фактора, зняття інтоксикації і корекцію імунологічної реактивності макроорганізму. Особливе значення має відновлення порушеного кровообігу, так як розлад циркуляції крові впливає на стан кисне- та енергозабезпечення, перебіг метаболічних та імунних реакцій організму [75, 76].

Невід'ємною частиною комплексної терапії запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки є цілеспрямований вплив на вірулентність мікроорганізму [77]. Більшість авторів, визнаючи зниження ефективності антибактеріальної терапії, в той же час, вважають її обов'язковою в системі комплексних лікувальних заходів [75, 77]. Її адекватність визначається не тільки високою активністю застосовуваного препарату, чутливістю до нього

мікроорганізмів, але і тривалістю збереження терапевтичної концентрації антибіотика у вогнищі запалення [78].

На початку лікування хворих з гострими запальними захворюваннями ЩЛД частіше призначається емпірична антибіотикотерапія через неможливість точного визначення виду збудника запального процесу. При цьому враховується, що основна роль у розвитку гнійного запалення належить факультативно-анаеробній флорі (стрептококам (*C. Sanguis*, *S. milleri*) і стафілококам) і облігатно-анаеробним бактеріям (бактероїди, фузобактерії тощо). Після виділення та ідентифікації збудників хіміотерапія змінюється з урахуванням даних про найбільшу чутливість виділених видів. В останні роки набула поширення концепція цілеспрямованої заміни одного виду препарату на інший або зміна форми його введення - так звана ступінчаста антибактеріальна терапія [79]. Курс антибіотикотерапії при гострих запальних захворюваннях ЩЛД проводиться від 7-8 до 12-16 діб. Необхідність тривалого застосування антибактеріальних препаратів визначає їх заміну кожні 10 днів [80]. Збільшення термінів антибіотикотерапії при традиційних (ентеральних, внутрішньом'язових) способах введення пояснюються низькою тропністю кісткової тканини щелеп і прилеглих м'яких тканин до використовуваних препаратів і утрудненням проникнення у вогнище запалення (через порушення мікроциркуляції) бактерицидних доз лікарських засобів [81]. Для оптимізації протимікробного впливу в останні роки все ширше використовуються внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, ендолімфатичні і різні варіанти місцевих методів введення антибактеріальних засобів [82].

З метою усунення гіповолемії, поліпшення мікроциркуляції, корекції кислотно-лужної рівноваги, електролітного балансу, дис- та гіпопротеїнемії призначають дезінтоксикаційну терапію. Вона призначається в залежності від тяжкості та поширеності гнійно-запального процесу, від типу реактивності організму та дає можливість знизити концентрацію токсинів у крові, сприяючи їх адсорбції і виведенню з організму [83].

Для поповнення нестачі ОЦК призначають ізотонічний розчин, розчини електролітів; кристалоїдні розчини використовуються для корекції кислотно-лужної рівноваги; препарати на основі полівінілпіролідону вводять з метою зв'язування токсинів з циркулюючої крові і швидкого виведення їх через нирки; для поліпшення мікроциркуляції в тканинах, посилення переміщення рідини з тканини в кров'яне русло і «вимивання» бактерій в кров'яному руслі використовуються колоїдні розчини [84]. Хворим з вираженою гіповолемією рекомендується призначення білкових препаратів крові [85]. Обсяг гемодилуції розраховується на підставі дефіциту об'єму циркулюючої крові (ОЦК), який характеризує гемодинамічні порушення у хворих з флегмонами ЩЛД [86]. Найбільш доцільною прийнято вважати гемодилуцію в межах від 20 до 40% від ОЦК. Це пов'язано з тим, що при введенні рідини менше 20% істотного поліпшення мікроциркуляції не відбувається, а при збільшенні інфузійної терапії понад 40% спостерігається анемічна гіпоксія і виражений метаболічний ацидоз, що пов'язано з порушенням дихальної функції крові [86, 87]. Загальний обсяг інфузійно-трансфузійної терапії коливається в залежності від фази від 10-15 до 40-50 мл/кг маси тіла хворого [84-87]. Однак існуючі кровозамінники не здатні підтримати одну з основних функцій крові – доставку кисню пошкодженим тканинам в ділянці гнійного осередку.

Іншим, не менш важливим компонентом усунення інтоксикації, представляється інтенсифікація діурезу. З цією метою застосовують розчин еуфіліну, осмотичних діуретиків і салуретиків [86].

Для лікування розладів гемокоагуляції в особливо важких випадках призначають введення антикоагулянтів і гормональних препаратів [85, 86, 87].

Найбільш використовуваними способами корекції мітохондріальних порушень в практичній медицині при різних гіпоксичних станах є використання засобів, що сприяють відновленню функції дихального ланцюга (препарати бурштинової кислоти, нікотинамід, цитохром-с, рибофлавін, тіамін тощо) [88]. Проте дані препарати не відновлюють доставку кисню до клітини.

З метою корекції метаболічних порушень для інтенсифікації антиоксидантного захисту організму і зниження посиленого ПОЛ запропоновано використовувати антиоксиданти: аскорбінову кислоту, даларгін, уротропін, токоферол, аскорбат, флакулін, тіоловий антиоксидант, унітіол, тіосульфат натрію, оліфен [89]. Їх застосування в комплексному лікуванні хворих з гострими гнійними запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки сприяє зниженню рівня реакцій вільно-радикального окислення і якнайшвидшому купіруванню запальних явищ. Однак, вживаних в даний час антиоксидантів небагато, і для них характерна низька антиоксидантна активність.

В останні роки все частіше в комплексному лікуванні хворих з гострими запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки використовуються іммунокорегуюючі препарати [90]. З метою пасивної імунізації здійснюють інфузію препаратів, що здійснюють прямий вплив на систему фагоцитозу: нативної або спеціально обробленої плазми, лейкоцитарної суспензії, різних форм імуноглобулінів, антισταфілококового гамма-глобуліну, стафілококового бактеріофага. Специфічну імунну терапію проводять за розробленими схемами з використанням стафілококового анатоксину, вакцин і аутовакцин [91]. При ідентифікації анаеробів можливе використання профілактичної дози полівалентної протигангренозної сироватки. Після зняття гострих запальних процесів виправдане одночасне введення імуномодулюючих і імуностимулюючих засобів [91, 92].

Застосування хіміотерапевтичних препаратів слід проводити з великою обережністю, здійснюючи індивідуальний їх підбір в залежності від фази і стадії захворювання, супутньої патології, віку та інших факторів. Проведення багатокомпонентного патологічного лікування вимагає одночасного призначення великої кількості медикаментів, що може призвести до алергізації організму, зміни властивостей препаратів і появи або посилення патологічних ефектів [93].

Тому багато авторів рекомендують більш широко застосовувати нефармакологічні методи лікування, які позбавлені наведених вище недоліків і дозволяють істотно скоротити обсяг медикаментозної терапії [91-94]. Підвищення рівня технічного оснащення медичних установ, зокрема хірургічних, відкрило нові можливості застосування низькочастотного ультразвукового впливу, низькоінтенсивного лазерного опромінення, магнітотерапії, кріохірургії, вібромасажу, методу вакуумування, гемосорбції, УФ-опроміненню крові, лікування у керованому абактеріальному середовищі, гіпербаричної оксигенації, озонотерапії та інших [95]. При реєстрації медикаментозної непереносимості та поліалергії у хворих з важким перебігом гнійних запальних захворювань широкого поширення набули методи екстракорпоральної дезінтоксикації: гемосорбція, плазмофорез, квантова гемотерапія, зовнішнє відведення лімфи шляхом дренажу лімфатичної протоки, підключення донорської селезінки, внутрішньосудинне опромінення крові гелій-неоновим лазером [95, 96]. Однак, незважаючи на позитивний ефект цих методів, в літературі відзначено ряд недоліків і протипоказань до їх застосування.

Важливим компонентом комплексного лікування гнійно-запальних захворювань поряд із загальною терапією є місцевий вплив на гнійну рану [95, 97, 98]. Одним з важливих питань при цьому є розробка методів ефективного дренажу розкритого вогнища і вплив на тканини з метою прискорення їх очищення та регенерації.

Препарати, які використовуюються в 1-й фазі ранового процесу, чинять на рану комплексну багатонаправлену дію: антимикробну, дегідратуючу, некролітичну, протизапальну, знеболюючу. Найчастіше для придушення інфекції в рані шляхом зрошення використовуються розчини антисептиків: 5-30% диметилсульфоксид (димексид), 0,5-1% розчин діоксидину, 0,02-1% водний розчин хлоргексидину біглюконату, ЕДТА, гіпохлорит натрію тощо [95]. У той же час широко застосовувані 0,02% розчин фурациліну та фурагін не ефективні у відношенні грамнегативної флори.

Місцеве застосування ферментних препаратів забезпечує більш швидке і безболісне очищення рани, дає протинабряковий ефект [96]. Однак, на думку деяких авторів, ферментні препарати слід застосовувати в кінці 1-ї фази запалення переважно у хворих з гіпергічним типом при уповільнених процесах, так як протягом 1-ї фази раневого процесу в рані відбувається перенасичення власними протеолітичними ферментами, які звільняються з лейкоцитів, відмерлих тканин і мікробів [95, 96].

Останнім часом для прискорення відновлення мікробного ландшафту гнійної рани місцево використовуються біфідумбактерин та лактобактерин [99]. З метою відторгнення некротизованих тканин в гнійній рані найбільш поширеним і загальноприйнятим є місцеве лікування гнійної рани під марлевими пов'язками з різними лікарськими препаратами. Для забезпечення в рані підвищеного осмотичного ефекту застосовують багатокомпонентні мазі на основі поліетиленгліколю, які більш ніж в 30 разів перевищують подібну дію гіпертонічних розчинів і зберігають свої властивості в 8-10 разів довше [100]. В даний час у першій фазі раневого процесу застосовуються інші аерозолі та бактерицидні мазі [101].

Для лікування гнійних ран розроблені біологічно активні матеріали – сорбенти, які представляють собою форми пов'язок для ран, в яких поєднуються неспецифічні сорбційні властивості вуглеволокнистої основи і специфічна локальна дія введених в них біологічно активних добавок [100, 101]. Модифіковані пов'язки призначені для місцевого лікування в послідовних фазах і поряд з дегідратуючою дією володіють антимікробною активністю [102].

При переході раневого процесу в другу і третю фазу показано накладення швів. При неможливості закрити рану оперативним шляхом використовуються препарати, що стимулюють репаративні процеси і надійно захищають рану від вторинної інфекції.

У хворих з гнійно-некротичними процесами ЩЛД погіршення оксигенації гнійної рани посилює деструкцію і уповільнює репаративні

процеси [103]. Для посилення і пролонгування оксигенації тканин в зоні гнійного запалення не без успіху застосовується ГБО [104]. Даний метод лікування здатний швидко компенсувати гіпоксію, інгібувати анаероби, які беруть участь в патологічному процесі, і активувати аероби, що виділяють літичні ферменти і очищують рану від некротичних мас. Проведені процедури стимулюють фагоцитоз, клітинний і гуморальний імунітет, активують репаративні процеси. Однак, ГБО протипоказана при гіперергії, а дорогокоштовне устаткування і відсутність спеціально навченого персоналу в багатьох стоматологічних закладах робить дану процедуру недоступною [105].

Останнім часом все частіше в клінічній практиці при лікуванні гострих запальних захворювань ЩЛД використовується метод озонотерапії [106]. Застосування озонотерапії має виражену бактерицидну дію, ефективно усуває гіпоксію, ацидоз, інтоксикацію, призводить до нормалізації ПОЛ в організмі, стимулює регенераторні процеси, сприяє швидкому одужанню хворих. У відомих методиках пропонується поєднання внутрішньовенного та місцевого (у вигляді зрошень, аплікацій) введення озону в різних концентраціях, а також використання аутогемоозонотерапії [107, 108 ]. Однак озонотерапія протипоказана при гіперергічному перебізі запального процесу. Недолік даного способу полягає в необхідності негайного використання приготовленого розчину декілька разів.

Інтерес дослідників та клініцистів до імунологічних аспектів застосування хіміотерапії визначається постійним накопиченням експериментальних спостережень і клінічних даних про те, що ефективність хіміотерапії знаходиться в самій тісній залежності від стану імунної системи хворого. У значному числі випадків при гнійно-запальних процесах застосування одних лише антибактеріальних препаратів, хірургічної санації вогнища запалення буває недостатньо: необхідна пряма або непряма активація роботи імунної системи [109].



За даними вітчизняних і зарубіжних досліджень, в даний час до 30% хворих, що страждають різними захворюваннями, потребують призначення імуномодулюючої терапії. Одним з головних факторів, який викликає подібну зміну інфекційної патології, є зниження популяційної імунорезистентності. Причин подібного явища існує багато. Постійне погіршення екологічних умов і зниження рівня життя населення зумовлюють збільшення числа хворих зі зміною імунологічної реактивності і наявністю фонової патології (цукровий діабет, атеросклероз, серцево-судинна і дихальна недостатність, алкоголізм) [31, 41]. Крім того, масове, безконтрольне і часто неадекватне застосування сучасних антибактеріальних та протизапальних засобів, призводить до порушення природної біологічної рівноваги в мікробних асоціаціях, висунувши на перший план умовно-патогенну мікрофлору, як основного збудника гнійних і гнійно-некротичних запальних процесів м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки голови та шиї [69].

Під впливом названих чинників значно збільшилася частота виникнення флегмон, що протікають атипово та вимагають особливого підходу до оперативного та медикаментозного лікування [110]. Цілком очевидно, що впоратися з ростом гнійно-запальних захворювань тільки за допомогою традиційної терапії практично неможливо. Застосування методів, стимулюючих репаративні процеси, дозволяє не тільки прискорити процеси інволюції, але і скоротити загальну тривалість лікування [111]. Це положення має відношення до всіх гнійно-запальних захворювань, особливо до захворювань з млявим, рецидивуючим перебігом, схильних до хронізації. Подібний перебіг захворювання обґрунтовано вважається проявом вторинного імунодефіциту [112].

Антибіотики різних класів роблять вельми різноманітний вплив на ті чи інші ланки неспецифічної і імунної реактивності організму, що вимагає ретельного вивчення. Слід уникати «модного» твердження, про негативний вплив антибіотиків на імунну систему. В даний час на озброєнні у лікарів є ряд антибіотиків, які виявляються не інгібуючими, а мають стимулюючу дію на

імунітет. За інших рівних умов лікар повинен віддавати перевагу останнім [113].

І все ж, більшість антибактеріальних засобів будуть мало або зовсім неефективними в осіб з пониженим антиінфекційним імунітетом. Тому зрозуміла причина їх низької ефективності в разі застосуванні при хронічних гнійно-запальних процесах; особливо в тих випадках, коли мікроби схильні до антибіотикорезистентності [113, 114]. Логічно випливає висновок, що застосування імунотропних препаратів, тобто препаратів, що володіють вибірковою впливом на імунітет, є доцільним в комплексному лікуванні і профілактиці гнійно-запальних захворювань з атипичним, млявим перебігом.

Щоб розібратися, які імуномодулюючі препарати доцільно використовувати у хворих з запальними захворюваннями слід знати основний принцип антиінфекційного захисту. Будь-який імуномодулятор, що впливає переважно на фагоцитоз гуморальний або клітинний імунітет, тою чи іншою мірою буде діяти і на всі інші компоненти імунної системи. Це положення відповідає загальному принципу роботи імунної системи: будь-який антиген, селективно взаємодіючи зі "своїм" клоном клітин і викликаючи розвиток специфічної імунної відповіді завжди чинить сильний неспецифічний вплив на всю імунну систему в цілому [50, 115].

Головною мішенню застосування імуномодулюючих препаратів є вторинні імунодефіцити, які характеризуються частими, рецидивуючими, тяжко виліковними інфекційно-запальними процесами всіх локалізацій і будь-якої етіології. В основі будь-якого запального процесу лежать ті чи інші зміни в імунній системі, які і служать однією з причин існування цього процесу. Дослідження параметрів імунної системи може не завжди виявити ці зміни, тому при наявності в організмі гнійно-запального процесу можна призначити хворому імуномодулюючі препарати, навіть в тому випадку, якщо імунодіагностичне дослідження не виявить суттєвих відхилень в імунному статусі [116].

В даний час більшість авторів визнає необхідність корекції вторинного імунодефіциту при запальних захворюваннях щелепно-лицевої ділянки [115, 116]. Багато авторів вказують на необхідність певної обережності при такій терапії і відзначають, що передозування імуномодуляторів, відсутність динамічного лабораторного контролю може приводити до погіршення стану пацієнтів та депресії імунної системи [117].

Окремо стоїть питання про можливість використання імуностимулюючої терапії при для гострих запальних захворювань з атипичним перебігом. Показано, що застосування імуномодуляторів призводить до активації імунної відповіді лише у хворих з чіткими анамнестичними і клінічними ознаками вторинної імунної недостатності. Якщо за даними клінічними та лабораторними ознаками запальний процес протікає нормально, то призначення імуномодулятора буде в кращому випадку марно, однак може призвести до обтяження перебігу захворювання [115,116].

Таким чином, основним критерієм для призначення імуномодуляторів служить клінічна картина захворювання, з торпідно-поточним або хронічним гнійно-запальним процесом, що важко піддається адекватному антибактеріальному лікуванню [63, 118].

Більшість дослідників вважає, що імуномодулятори слід призначати не після і не перед прийомом антибіотиків, а одночасно з ними. В цьому випадку по збуднику буде завдано «подвійний удар»: антибіотик або інший хіміотерапевтичний засіб знижує функціональну активність мікроба, а імуномодулятор підвищує функціональну активність клітин імунної системи, за рахунок чого досягається більш ефективна елімінація збудника з організму. Доцільно раннє призначення імуномодуляторів з першого дня застосування хіміотерапевтичного етіотропного засобу. Імуномодулятори, що діють на фагоцитарний ланцюг імунітету, слід призначати хворим як з виявленими, так і з не виявленими порушеннями імунного статусу, тобто підставою для призначення препарату є клінічна картина захворювання [119].

При наявності в даному лікувально-профілактичному закладі відповідної матеріально-технічної бази застосування імуномодуляторів доцільно проводити на фоні імунологічного моніторингу. Його слід здійснювати незалежно від виявлених або невиявлених вихідних змін в імунній системі [120].

Для активації антиінфекційного імунітету найбільш доцільно застосовувати імуномодулятори, які впливають на клітини моноцитарно-макрофагальної системи, тобто викликають доцентрову активацію імунітету, у відповідності до природнього ходу розвитку імунної відповіді. Крім того, фагоцитоз грає вирішальну роль в елімінації умовно-патогенних позаклітинних бактерій, яким належить провідна роль в етіології гнійно-запальних захворювань [50, 63].

В свою чергу активація фагоцитарних клітин моноцитарно-макрофагального походження викликає природну активацію всіх компонентів імунної системи, тобто таку активацію, яка має місце в ході розвитку звичайної імунної відповіді [120].

З вище наведеного витікає, що найбільш перспективними імуномодуляторами для лікування гнійно-запальних захворювань являються препарати останнього покоління, які володіють вираженим ефектом на фагоцитарну систему імунітету: поліоксидоний, лікопід, рекомбінантні цитокіни в цілому.

### **1.3. Роль і місце антигіпоксантичної і антиоксидантної терапії в комплексному лікуванні хворих з флегмонами щелепно-лицевої ділянки**

Літературні дані про застосування антиоксидантів в комплексному лікуванні гострих одонтогенних запальних захворювань ЩЛД обмежені. За даними деяких авторів застосування деларгіну в комплексному лікуванні хворих з флегмонами ЩЛД сприяє зниженню інтенсивності процесів ПОЛ, створюючи оптимальні умови для перебігу раневого процесу [121].

У хворих з декомпенсованою стадією хронічної одонтогенної інтоксикації виникають часті загострення, тривала перманентна дія одонтогенних причинних факторів, наявність у всіх супутньої патології приводить до розвитку хронічного метаболічного стресу, який обумовлює дезінтеграцію гомеостатичних механізмів. Збереження високої активності вільнорадикальних процесів послужило підставою для призначення пацієнтам препаратів з антиоксидантною дією («Аевіт», «Біотрін», «Три-ві-плюс»), що дозволило досягти одужання в 72% випадків [122].

Застосування препаратів з антиоксидантною і антигіпоксичною дією блокує надлишкові реакції ВРО, стимулюючи неспецифічну реактивність організму, опосередковано сприяє якнайшвидшій ліквідації місцевих запальних явищ, проявляє свою ефективність при всіх типах перебігу запальної реакції, але більшою мірою при нормергії і гіперергії, а при флегмонах, що протікають на тлі гіпергічного типу реактивності вимагає обов'язкового включення імуномодулюючих препаратів, що пов'язано з виявленням незначної імуносупресивної дії гіпоксена [123].

За даними літератури застосування 5% унітіолу в поєднанні з 5% натрієвою сіллю аскорбінової кислоти у вигляді кристалів льоду при місцевому лікуванні гнійних ран хворих з флегмонами ЩЛД в стадії гідратації і 5% лініменту дибунула в стадії дегідратації разом з ферротерапією позитивно впливало на місцевий перебіг запального процесу, що проявилось в прискоренні зникнення набряку, ексудації і початку гранулювання рани. Аналогічні результати лікування отримані при використанні флогензиму і нейропротектора Дельтарана [124, 125, 126].

При призначенні хворим з інфекційно-запальними процесами ЩЛД ферментного комплексу «Вобензим» або ферментного препарату дезоксирибонуклеази за результатами зміни змісту тіолових і дисульфідних груп у низькомолекулярній фракції і білках крові зареєстрований позитивний клінічний ефект [127-130].

Таким чином, оцінюючи результати лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки з хронічним і атипичним перебігом до теперішнього часу їх не можна визнати задовільними. Багато в чому це пояснюється тим, що в комплексному лікуванні таких хворих реалізуються лише основні принципи та підходи, розроблені стосовно гострих гнійно-запальних захворювань. При цьому не враховується ряд етіологічних та патогенетичних особливостей, властивих тяжким формам гнійного запалення, що є однією з важливих причин рефрактерності даних захворювань до загальноприйнятих методів комплексної терапії.

На теперішній час назріла нагальна необхідність, як діагностики вторинної імунологічної недостатності, так і розробки більш ефективних та дієвих схем імунокорекції при комплексному лікуванні хворих з одонтогенними флегмонами із застосуванням препаратів, що володіють вираженою поєднаною антигіпоксантиною і антиоксидантною активністю.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до поставлених завдань нами були піддані аналізу результати клінічних, генетичних, молекулярно-біологічних та морфологічних досліджень пацієнтів з ОФДПР.

Робота проводилася на базі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського у відділенні щелепно-лицевої хірургії, кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї, кафедрі гістології, цитології та ембріології, Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» з 2012 року по 2015 рік.

Комісія з етичних питань та біоетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава у складі, затвердженому ректором (наказ №24 від 12.09.2012 року) на своєму засіданні (протокол №105 від 20.09.2012 року) розглянула матеріали по виконанню роботи і визначила, що при роботі керувалися загальними етичними принципами, що відповідають загально прийнятим нормам моралі, інтересів та особистої гідності учасників дослідження, з урахуванням всіх принципів та відповідних Законів України.

#### **2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень та методи обстеження пацієнтів**

Виходячи з характеру поставлених завдань і використовуваних методів лікування, усі 70 хворих з ОФДПР були поділені на групи:

1 група (основна) – 50 хворих;

2 група (контрольна) – 20 хворих.

У контрольній групі хворих проводилося комплексне лікування згідно з протоколом надання медичної допомоги. В першій групі хворих лікування проводилося відповідно до протоку надання медичної допомоги із включенням до його складу препарату «Ліпін».

Вік досліджуваних коливався від 18 до 59 років (табл. 2.1).

*Таблиця 2.1*

**Розподіл хворих за віком**

Вік хворих	Групи хворих	
	1 група	2 група
До 20 років	2	1
Від 21 року до 30 років	5	4
Від 31 року до 40 років	20	7
Від 41 року до 59 років	23	8
Всього	50	20

Для проведення генетичних досліджень додатково було сформовано групу популяційного контролю зі 100 практично здорових жителів Полтавської області, ДНК яких було взяте з бази генетичних зразків науково-дослідного інституту Генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». У дослідження були відібрані особи обох статей, вік яких коливався від 18 до 33 років. Середній вік склав  $19,38 \pm 2,03$  роки.

Категорію обстежуваних склали особи різних соціальних груп: студенти, робітники, що працюють в сільському господарстві та на виробництві, тимчасово не працюючі, домогосподарки.

До обох клінічних груп увійшли хворі в компенсованому стані гнійно-запального процесу ОФДПР із середнім ступенем важкості, без наявності



загальносоматичної патології, що виявлялось під час збору анамнестичних даних при первинному обстеженні.

Клінічно оцінювали показники їх загального стану – частоту дихання, характеристику пульсу, величину артеріального тиску, температуру тіла і місцеві прояви захворювання.

З анамнезу з'ясовано, що причиною захворювання у хворих досліджуваних груп були: гострий гнійний періодонтит або загострення хронічного періодонтиту, гострий гнійний перікороніт, гострий гнійний періостит, гострий одонтогенний остеомієліт (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Розподіл хворих за етіологічними особливостями виникнення ОФДПР**

№ п/п	Нозологічна форма захворювання	Кількість хворих, (абс.)	Кількість хворих, (%)
1	Гострий гнійний періодонтит	8	11,4
2	Загострення хронічного періодонтиту	29	41,4
3	Гострий гнійний перікороніт	11	15,7
4	Гострий гнійний періостит	16	22,9
5	Гострий одонтогенний остеомієліт	6	8,6

Термін захворювання (від моменту появи перших ознак запалення до звернення в клініку) склав: у хворих першої групи -  $4,7 \pm 0,8$  днів, другої –  $4,4 \pm 0,6$  днів. З метою самолікування пацієнти застосовували водно-сольові полоскання, теплові процедури, приймали анальгетики. Приводом для звернення хворих у відділення щелепно-лицевої хірургії було:

- погіршення загального стану;
- підвищення температури;
- посилення болю;

- збільшення набряку;
- порушення функції ковтання, жування, відкривання рота тощо.

Хворим першої групи до базисного комплексу лікування додавали препарат «Ліпін» з метою простежити його дію на окремі ланки патогенезу. Пацієнтам з виявленим поліморфізмом генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2 2258G/A (rs5743708) для внутрішньовенного застосування емульсія «Ліпіном» готувалася безпосередньо перед введенням шляхом додавання у флакон 50 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду. Після цього флакон струшували протягом 2-3 хв. до утворення однорідної емульсії білуватого кольору.

Препарат призначали у дозі 5 мг/кг маси тіла один раз на добу, вводили внутрішньовенно, крапельно, повільно. Курс лікування становив 3-5 днів, залежно від клінічних проявів захворювання.

При лікуванні хворих з невиявленим поліморфізмом генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2 2258G/A (rs5743708) для внутрішнього застосування порошок розчиняли у дистильованій воді. Суспензію призначали у дозі 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу.

Для більш інформативного представлення загальної картини захворювання і спостереження за динамічною течією запального процесу, уніфікованого трактування стану і самопочуття хворих ми використовували стандартизовану таблицю оцінювання усіх клінічних ознак у балах, величина яких збільшувалася відповідно до тяжкості клінічної ознаки, що була запропонована Е.А. Дурново (1998 рік).

Нами модифікована ця таблиця стосовно до оцінки загальносоматичного стану та клінічних ознак загоювання гнійної рани у хворих з ОФДПР. Дані динамічного спостереження за кожним хворим з підрахунком балів вносили в карти первинної документації, заповнювалися при вступі хворого, на 1-у, 3-у, 5-у, 7-у добу від початку лікування і при виписці, після чого оформлялася загальна звідна таблиця, куди вносилися підсумкові значення, і підраховувався загальний сумарний бал.

За зміною цих показників судили про динаміку клінічного перебігу хворих.

Оцінку динаміки змін загального стану хворих оцінювали за наступними показниками (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Оцінка динаміки змін загального стану хворих з ОФДПР**

№ п/п	Показник	Кількість балів
1	Показник П 1.1 – температура:	
	- до 37,0 <sup>0</sup> С;	0
	-37,1-38,0 <sup>0</sup> С;	1
	-38,1-39,0 <sup>0</sup> С;	2
	-вище 39,0 <sup>0</sup> С.	3
2	Показник П 1.2 – пульс:	
	- до 80 ударів в хвилину;	0
	- до 81-90 ударів в хвилину;	1
	- до 90-100 ударів в хвилину;	2
	- вище100 ударів в хвилину.	3
3	Показник П 1.3 –біль:	
	-немає;	0
	- локалізований;	1
	- розповсюджений;	2
	- розповсюджений з ірадіацією.	3
4	Показник П 1.4 –порушення функції жування:	
	-не спостерігається;	0
	- спостерігається.	1
5	Показник П 1.5 –порушення функції ковтання:	
	- відсутнє;	0
	- утруднене.	1
7	Показник П 1.6 – порушення функції мови:	
	- не спостерігається;	0
	- спостерігається.	1

Таким чином, мінімальна загальна кількість балів, що характеризують динаміку змін загального стану хворих дорівнює 0, максимальна – 13.

В таблиці 2.4 представлена оцінка динаміки локальних змін у хворих з ОФДПР.

Таблиця 2.4

**Оцінка динаміки локальних змін у хворих з ОФДПР**

№ п/п	Показник	Кількість балів
1	Показник П 2.1 – колатеральний набряк:	
	- спостерігається;	0
	- не спостерігається.	1
2	Показник П 2.2. – відкривання рота:	
	- нормальне;	0
	- до 3 см;	1
	- до 2 см;	2
	- до 1 см.	3
3	Показник П 2.3. – обмеження рухів язика:	
	- спостерігається;	0
	- не спостерігається.	1
4	Показник П 2.4 – клітковинні простори, що залучені у гнійно-запальний процес та їх кількість:	1
	- під'язиковий з двох сторін;	2
	- під'язиковий та підщелепний з однієї сторони;	3
	- підщелепний з двох сторін;	4
	- під'язиковий з однієї сторони та підщелепний з двох;	5
	- більше 3-х;	
5	Параметр 2.5 – особливості стану тканин рани:	
	- кровоточать, червоного кольору;	1
	- рана, що очищається від некротичних мас;	2
	- мають вигляд вареного м'яса;	3

	- сірого кольору з некрозом.	4
6	Параметр 2.6 – характер ранового вмісту: - не спостерігається; - незначне; - помірне; - рясне.	0 1 2 3

Загальна мінімальна кількість балів – 2, максимальна – 14.

Найголовнішим критерієм ефективності комплексного лікування хворих з ОФДПР нами вважалась оцінка динаміки клінічних змін у гнійній рані в процесі лікування (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

**Оцінка динаміки клінічних змін у гнійній рані у хворих з ОФДПР**

№ п/п	Показник	Кількість балів
1	Показник П 3.1 – кількість гнійного ексудату: - не спостерігається; - невелика; - рясна.	0 1 2
2	Показник П 3.2 – наявність грануляційної тканини: - рана, що рясно гранулює; - незначна кількість грануляційної тканини (перші ознаки); - грануляційна тканина відсутня.	0 1 2
3	Показник 3.3 – епітелізація рани: - повна епітелізація; - перші ознаки; - відсутня.	0 1 2

Мінімальна кількість балів при оцінці динаміки клінічних змін у гнійній рані на різних етапах лікування складає 0, максимальна – 6 балів.

Окрім цього, хворим проводилися наступні методи дослідження, що характеризує загальний стан хворих: загальний аналіз крові і сечі, аналіз крові на RW, наявність Hbs-антигену, ортопантомограма, за необхідністю ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки.

До задовільних результатів ми віднесли ті випадки, коли проводилися повторні операції, а також коли до моменту виписки спостерігався помірний больовий синдром, збереження набряку, неповне відновлення амплітуди рухів нижньої щелепи, наявність болючих відчуттів у тканинах дна порожнини рота. При цьому оперативні втручання щодо додаткового розкриття і дренивання гнійних набряків, етапних некректомій не враховувалися.

Незадовільний результат реєстрували у разі розвитку некрозу шкіри ділянки дна порожнини рота і шиї, що вимагав тривалого лікування і додаткової пластичної операції. Летальних результатів ми не спостерігали.

Віддалені результати простежені у 36 пацієнтів першої клінічної групи (термін спостереження – 1-2 роки після операції) і 12 пацієнтів другої клінічної групи (термін – від 6 місяців до 1 року).

Проводилася оцінка естетичного результату проведеного оперативного втручання (наявність нормотрофічного, атрофічного, гіпертрофічного або келоїдного рубця) та фіксувалась наявність скарг, що стосуються стану тканин дна порожнини рота та функції нижньої щелепи.

## **2.2. Характеристика лабораторних та спеціальних методів дослідження**

**2.2.1. Визначення алелів поліморфної ділянки генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2 2258G/A (rs5743708).** Для визначення алелів поліморфних ділянок генів рецепторів TLR4 та TLR2 проводили виділення геномної ДНК з венозної крові обстежуваних з використанням системи

пробопідготовки «ДНК-експресс кровь» (НПФ «Литех», Росія). Забір крові проводили натщесерце з кубітальної вени у вакуутайнери з розчином ЕДТА («Гранум», Україна).

Визначення поліморфних ділянок генів рецепторів TLR4, TLR2 проводили шляхом проведення ампліфікації специфічних ділянок генома методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технология», Росія).

Для ПЛР використовували праймери (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

**Праймери, що використовували для визначення поліморфних ділянок генів рецепторів TLR4, TLR2**

Ген, поліморфізм	Послідовність праймерів
TLR4 896 A/G	F: 5'-GATTAGCATACTTAGACTACTACCTCCATG-3' R: 5'-GATCAACTTCTGAAAAAGCATTCCCAC-3'
TLR2 228 G/A	F: 5'-GAGTGGTGCAAGTATGAACTGGA-3' R: 5'-TCCCAACTAGACAAAGACTGGTCT-3'

Суміш для ПЛР об'ємом 25 мкл містила 2,5 мкл 10-х буферу для ампліфікації; 2 мМ хлориду магнію; по 0,2 мМ кожного dNTP; по 66 нг специфічних праймерів; 2,5 од. акт. Таq-ДНК-полімерази («СибЭнзим», Росія); 20-50 нг геномної ДНК. У пробірки нашаровували 25 мкл мінерального масла.

Ампліфікати гену TLR4 піддавали гідролізу рестриктазою Bsp19 I («СибЭнзим», Росія) при температурі 37°C. В результаті рестрикції були отримані фрагменти розміром 263 п.о. та 222 п.о.

Поліморфну ділянку гену TLR2 ідентифікували за допомогою рестрикційного аналізу з використанням ендонуклеази рестрикції Pst I (НПО «СибЭнзим», Росія) (табл. 2.7).

Таблиця 2.7.

## Програми ампліфікації для генів TLR4 та TLR2

Ген, поліморфізм	Програма ампліфікації
TLR4	1 цикл: 95°C – 1 хвилина; 32 цикли: 95°C – 30 секунд; 58°C – 1 хвилина; 72°C – 1 хвилина. 1 цикл: 72°C – 5 хвилин.
TLR2	1 цикл: 94 °C – 5 хвилин; 32 цикли: 94°C – 30 секунд; 62°C – 1 хвилина; 72°C – 1 хвилина. 1 цикл: 72°C – 3 хвилини.

Продукти розщеплення поліморфної ділянки генів TLR4 та TLR2 виявляли за допомогою електрофорезу у 6% поліакріламідному або в 3% агарозному гелі в 1-х TBE (50 мМ трис-Н<sub>3</sub>ВО<sub>3</sub> та 2 мМ ЕДТА, рН 8.0) при напрузі 2V на 1 см гелю. Гелі фарбували етидіумом бромідом з наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі.

**2.2.2. Молекулярно-біологічне дослідження дисбіотичних порушень порожнини рота.** Матеріал для дослідження збирали з внутрішньої поверхні щоки стерильними зондами в пробірку Епендорф, що містить 1 мл фізіологічного розчину та протягом години доставляли до лабораторії Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії, де проводилося бактеріологічне дослідження. ДНК виділяли з використанням комплекту реагентів ДНК-експрес (ООО «Литех», Росія). Дослідження біоценозу порожнини рота проводили методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів в режимі реального часу (ПЛР-РЧ)



з використанням реагентів Фемофлор (ООО «НПО ДНК-Технология», Росія) за допомогою детектуючого ампліфікатора ДТ-лайт згідно інструкції виробника (ООО «НПО ДНК-Технология», Росія). Визначали: загальну бактеріальну масу, *Lactobacterium* spp., сумарних *Enterobacterium* spp., *Streptococcaceae* spp., *Gardnerella*, *Prevotella* та *Porphyromonass* spp., *Eubacteriaceae* spp., *Mycoplasma (hominis + genitalium)*, та *Candida* spp. За допомогою спеціалізованого програмного забезпечення кількість мікроорганізмів розраховували як число геном-еквівалентів на зразок (ГЕ/зразок), що виражені у вигляді логарифма (lg).

**2.2.3. Цитологічне дослідження ранового ексудату. Цитологічне дослідження проводили за допомогою методу, запропонованого М. Ф. Камаєвим [132].**

Матеріал для дослідження брали за допомогою легкого зскрібка поверхневого шару рани шпателем на 1, 3, 5 та 7 добу післяопераційного періоду. Отриманий таким чином матеріал переносили на предметне скло, рівномірно розподіляли тонким шаром, фіксували і забарвлювали за способом Романовського-Гимза [133].

При його застосуванні вдається отримати елементи не тільки ексудату і поверхневого (зернисто-фібринозного) шару рани, але і шару новоутворених клітин. Цитограми, отримані таким чином, дають значну інформацію про клітинний склад, кількісна та якісна характеристика якого суттєво впливає на перебіг регенеративних процесів в рані.

Розрізняють п'ять типів цитологічної картини, що відповідає різним стадіям ранового процесу [134, 135].

Тип 1 (РС). Для першої, ранньої стадії ранового процесу характерні крововиливи в рану і початкові явища запальної реакції. Тому ніяких характерних особливостей в цитологічній картині ранового зскрібка в цьому періоді не відзначається.

Тип 2 (дегенеративно-некротичний, ДН). У особливо несприятливих для загоєння рани умовах, при трофічних розладах і зниженій загальній реактивності організму в рані переважають некробіологічні процеси при мало вираженій лейкоцитарній реакції. Найбільш характерною для таких випадків ознакою є дегенерація клітинних елементів і нездатність їх до прогресуючого розвитку.

Тип 3 (дегенеративно-запальний, ДЗ). У переважаючій більшості випадків при загоєнні ран вторинним натягом спостерігається виражена захисна запальна реакція. При цьому в цитограмах поверхневих шарів рани визначається значна кількість дегенеративно змінених поліморфноядерних лейкоцитів.

Тип 4 (регенеративний тип першої фази, Р-1). У регенеративному періоді загоєння рани запальні явища поступово стихають, а регенеративні процеси отримують все більший розвиток. У цитограмах ще зустрічається значна кількість поліморфноядерних лейкоцитів. Кількість одноядерних клітин в цитограмах цієї фази невелика. Процеси диференціювання виражені ще в незначній мірі.

Тип 5 (регенеративний тип другої фази, Р-II). Прогресуючий розвиток регенеративних процесів в рановому вогнищі виражається рядом змін в цитограмах поверхневих шарів рани. Кількість незмінених поліморфноядерних лейкоцитів стає меншою, що свідчить про затихання запальної реакції. Одноядерні клітини зустрічаються в препараті - поодинокі і групами. Разом з перерахованими елементами часто виявляються ніжні волокна проміжної речовини.

Тип 5а (регенеративний тип третьої фази, Р-III). У завершальній фазі регенеративного процесу запальні явища зникають, диференціювання клітинних елементів сполучної тканини досягає найбільш вираженого ступеня.

Таким чином, основними показниками перебігу ранового процесу є:

- кількість поліморфноядерних лейкоцитів і характер дегенеративних змін в них;
- наявність і характер неклітинних елементів (зерен, фрагментів ядер, волокнистих утворень);
- кількість і диференціювання новоутворених клітинних елементів.

Ці показники, що вивчаються в комплексі і динаміці, досить специфічні для різних фаз загоєння рани; керуючись ними, завжди можна визначити той або інший тип цитограми.

**2.2.4. Планіметричне дослідження.** Для оцінки загоєння гнійної рани проводили її планіметрію, шляхом накладання стерильної пластинки целофану і нанесення контурів рани. Потім малюнок переносили на міліметровку і підраховували площу рани. Виміри проводили на 1, 3, 5, 7 добу лікування. Відсоток зменшення площі ранової поверхні за добу за відношенням до попереднього результату обчислювали за формулою:

$$V=(S_0 - S_t)/S_0 \cdot t \cdot 100$$

де  $S_0$ — початкова величина площі рани;  $S_t$ — величина площі рани на поточну добу дослідження;  $t$  – число доби між першим і подальшими вимірами.

### **2.3. Методики комплексного лікування хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота**

Відповідно до протоколу надання медичної допомоги всім хворим з ОФДПР проводилось наступне лікування:

- радикальне розкриття, ревізія і адекватне дренивання клітинних просторів, видалення причинного зуба. Оперативні втручання проводили під анестезією за Берше-Дубовим, sol. Lidocaini 2%-6,0 мл та інфільтраційною анестезією sol. Lidocaini 0,75%-20,0 мл.

- антибактеріальна терапія: цефалоспорины третього покоління, зокрема препарат «Лораксон», який випускається у вигляді порошку для приготування

для ін'єкцій у флаконах 1000 гр № 12. Розчин готують безпосередньо перед введенням препарату. Для внутрішньом'язового введення 1 г препарату розводять у 3-4 мл води для ін'єкцій або 0,5%-5 мл новокаїну. Флакон збовтують до повного розчинення. Курс лікування: по 1 гр 2 рази на добу протягом 6-7 діб.

- інфузійна терапія: розчин хлориду натрію 0,9% – 400 мл по 1 флакону 1 раз на день внутрішньовенно краплинно протягом 3 діб, розчин глюкози 5% – 400 мл по 1 флакону 1 раз на день внутрішньовенно краплинно протягом 3 діб;

- дезінтоксикаційна терапія: розчин реосорбілакту 400 мл по 1 флакону 1 раз на день внутрішньовенно краплинно протягом 3 діб.

- десенсибілізуюча терапія: дексаметазону натрію фосфат 4 мг 1мл. Призначають по 1 ампулі 1 раз на добу внутрішньовенно протягом 3 діб.

- ненаркотичні анальгетики: «Кетанов» по 1 ампулі 2-3 рази на день (в залежності від вираження больового синдрому).

- місцеве лікування включало санацію післяопераційної гнійної рани, використовувався 0,06% розчин гіпохлориту натрію до появи перших ознак грануляції (близько 3-4 діб). Після купірування ексудативних явищ і появи молодих грануляцій країв ран, з метою стимуляції репаративних процесів, рану обробляли 0,05% розчином хлоргексидину з внесенням в рану мазі «Левомеколь»;

- з фізіотерапевтичних процедур призначали УВЧ № 6 в ділянку локалізації гнійної рани;

#### **2.4. Статистична обробка результатів власних досліджень**

Для статистичної обробки отриманих даних результатів власних досліджень використовувалися непараметричні методи.

Із непараметричних методів при визначенні вірогідності показників дослідження нами було використано U-критерій Краскала-Уолліса,  $\chi^2$  Пірсона і точний тест Фішера.

Критерій Краскала-Уолліса використовується для перевірки рівності середніх декількох вибірок.

За допомогою критерію  $\chi^2$  перевіряли розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга. Для порівняння частот алелів використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Ієтса на безперервність за кількості ступенів свободи, що дорівнювали 1. За допомогою точного тесту Фішера шляхом аналізу таблиць спряженості проводили порівняння частот генотипів між досліджуваними групами. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховували відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики на персональному комп'ютері з визначенням достовірності відмінностей між значеннями показників, що вивчаються, а також методом кореляції за допомогою пакету програм Statistica і електронних таблиць Excel 2010.

Для порівняння бінарних даних використовувався метод  $\chi^2$  з вживанням залежно від умов двостороннього точного критерію Фішера або Мак Немара. Використовувалися загальноприйняті рівні значущості:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  і  $p < 0,001$ .

## РОЗДІЛ 3

### ГЕНЕТИЧНЕ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА ПОРОЖНИНИ РОТА

#### **3.1. Вірогідність ризику розвитку одонтогенних флегмон дна порожнини рота в залежності від наявності поліморфних варіантів Toll-рецепторів**

З огляду на важливу здатність TLR розпізнавати еволюційно консервативні патоген-асоційовані молекулярні структури, які широко представлені у всіх класів мікроорганізмів та вірусів, незалежно від їх патогенності, роль системи вродженого імунітету у розвитку гострих та хронічних запальних процесів, а також враховуючи порушення, що виникають при передачі імпульсів через TLR-сигнальний шлях, було проведено вивчення розподілу генотипів поліморфної ділянки 2258G/A гену TLR2 (rs5743708) у групах популяційного контролю та хворих із одонтогенними флегмонами порожнини рота, розраховані теоретично очікувані частоти генотипів і алелів даного гену у досліджуваних групах відповідно до закону Харді-Вайнберга.

При аналізі анамнестичних даних осіб, що увійшли до групи популяційного контролю, було виявлено 19 (19,0 %) осіб, у яких в анамнезі були інфекційно-запальні захворювання порожнини рота. Дані захворювання були представлені стоматитом, на який вказали 12 (12,0 %) осіб, пародонтозом – 4 (4,0 %) особи та гінгівітом – 3 (3,0 %) особи. Інші 81 (81,0 %) особа не вказали на жодне перенесене інфекційно-запальне захворювання порожнини рота (рис. 3.1).

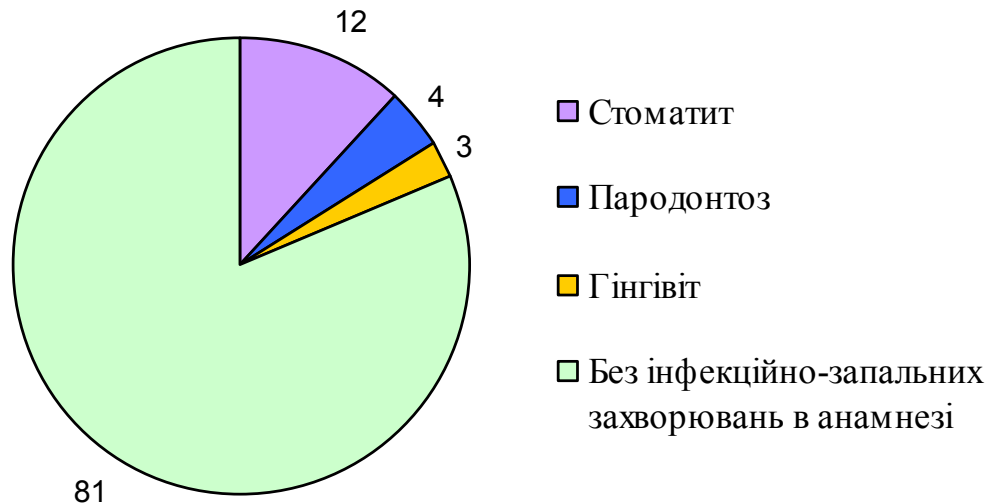


Рис. 3.1 Структура захворюваності на інфекційно-запальні процеси порожнини рота.

На наступному етапі нашого дослідження був проведений молекулярно-генетичний аналіз зразків периферичної крові 50 хворих на ОФДПР без супутніх захворювань та 100 практично здорових осіб, що склали групу популяційного контролю.

Визначення алельного стану за одонуклеотидною заміною 2258G/A у гені TLR2 (rs5743708) показало, що у групі популяційного контролю спостерігалась наявність двох генотипів, гомозиготного генотипу GG склала 97 (97,0 %) та гетерозиготного генотипу GA, частота яких 3 (3,0 %) осіб, відповідно.

У групі хворих із ОФДПР також спостерігалась наявність тільки двох генотипів, а саме гомозиготного генотипу GG, частота якого у даній групі хворих склала 46 (92 %), та гетерозиготного генотипу GA, який встановлено у 4 (8 %) пацієнтів. Гомозиготний генотип AA не був виявлений в жодній з осіб в обох досліджуваних групах (табл. 3.1).

При аналізі отриманих даних не виявлено статистично значних відмінностей між частотами генотипів у групах популяційного контролю та хворих із ОФДПР ( $p = 0,22$ ).

Таблиця 3.1

**Розподіл частоти генотипів поліморфного варіанту 2258G/A гену TLR2 серед осіб груп популяційного контролю і хворих на ОФДПР**

Ген, поліморфізм	Генотипи	Група хворих на ОФДПР (n=50)	Контрольна група (n=100)	p*
TLR2 2258G/A	GG	92,0 (46)	97,0 (97)	0,22
	GA	8,0 (4)	3,0 (3)	
	AA	–	–	

\* – рівень значимості, отриманий точним тестом Фішера.

Був проведений розрахунок очікуваної частоти генотипів при РХВ та аналіз даних внутрішньогрупового розподілу частот генотипів та алелів поліморфного варіанту 2258G/A гену TLR2 (rs5743708). Розрахована очікувана частота генотипів у групі контролю співпадала, та виявилася наступною: гомозиготний генотип GG становив 97,00, гетерозиготний генотип GA – 3,00 та гомозиготний генотип AA – 0,00. У групі хворих на ОФДПР розрахована очікувана частота генотипів також наближалася до тієї, що спостерігалася, і була такою: гомозиготний генотип GG становив 46,08, гетерозиготний генотип GA – 3,84 та гомозиготний генотип AA – 0,08. Проведений аналіз показав, що частоти генотипів даного гену відповідали теоретично очікуваним при рівновазі Харді-Вайнберга (РХВ) як у групі контролю ( $\chi^2 = 0,00$  при  $df = 2$ ;  $p = 1,00$ ), так і у групі хворих на ОФДПР ( $\chi^2 = 0,09$  при  $df = 2$ ;  $p = 0,96$ ) (табл. 3.2).

Як у групі контролю, так і в групі хворих на ОФДПР спостерігали нерівномірний розподіл алелів, оскільки показник адекватного врахування рідкісних алелів менший двох ( $\mu = 1,24$  та  $\mu = 1,39$ , відповідно), що підтверджено вищими за нуль значеннями показника частки рідкісних алелів ( $h = 0,38$  та  $h = 0,30$ , відповідно). Від'ємне значення коефіцієнту інбридингу в обох досліджуваних групах вказувало на надлишок гетерозигот у даних



вибірках ( $F = -0,02$  – у групі контролю та  $F = -0,04$  – у групі хворих) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Внутрішньогруповий аналіз розподілу частот генотипів  
і алелів поліморфного варіанту 2258G/A гену TLR2**

Показник	Розподіл генотипів		Порівняння частот генотипів, що спостерігаються, з очікуваними (df = 2)		Коефіцієнт інбридингу популяції, F	Адекватне врахування рідкісних алелів, $\mu$	Частка рідкісних алелів, h
	Що спостерігаються	Очікувані	$\chi^2$	p			
Група хворих на ОФДП (n = 50)							
GG	46	46,08	0,09	0,96	-0,04	1,39	0,30
GA	4	3,84					
AA	0	0,08					
Контрольна група (n = 100)							
GG	97	97,00	0,00	1,00	-0,02	1,24	0,38
GA	3	3,00					
AA	–	0,00					

При вивченні частоти алелів поліморфного варіанту 2258G/A гену TLR2 (rs5743708) встановлено, що у групі контролю частота алелі G склала 98,50 %, а алелі A – 1,50 %.

Серед хворих на ОФДП виявлена частота алелів G та A становила 96,00 % і 4,00 %, відповідно, як видно з таблиці 3.3.

Така частота алелів достовірно не відрізнялась між досліджуваними групами ( $\chi^2 = 0,90$  при df = 1; p = 0,344). Розрахунок схильності до розвитку ОФДП в осіб, які є носіями алелі A, також не виявив статистично значимої залежності (ВШ = 2,74 (0,60-12,47) при 95% ДІ) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Розподіл частот алелів поліморфного варіанту 2258G/A гену TLR2  
серед осіб популяційного контролю і хворих на ОФДПР**

Частота алелі	Група хворих на ОФДПР (n=50)	Контрольна група (n=100)	$\chi^2$ Пірсона, df=1	ВШ (95% ДІ)	p*
G	96,00 (96%)	197 (98,5%)	0,90	2,74 (0,60-12,47)	0,344
A	4,00 (4%)	3 (1,5%)			

\* – рівень значимості, отриманий тестом  $\chi^2$ .

У багатьох наукових публікаціях вказується на зв'язок перебігу запальних захворювань пародонту, а також порушень зубо-ясеневого прикріплення при періодонтиті, що індукується грам негативними анаеробними бактеріями, із наявністю поліморфного варіанту 896A/G гену TLR4 (rs4986790).

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення розподілу генотипів поліморфного варіанту 896A/G гену TLR4 (rs4986790) у контрольній групі осіб та у хворих на ОФДПР.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що гомозиготний генотип AA зустрічався у 91 (91,00 %) осіб групи популяційного контролю, частота гетерозиготного генотипу AG склала 9 (9,00 %), гомозиготний генотип GG не було виявлено в жодній з осіб даної групи.

У групі хворих на ОФДПР частота гомозиготного генотипу AA склала 40 (76,00 %) осіб, гетерозиготного генотипу AG – 8 (20,00 %), а гомозиготного генотипу GG – 2 (4,00 %) осіб.

При порівнянні частот генотипів, що спостерігалися у досліджуваних групах, було виявлено вірогідні відмінності. Рівень значущості, що отриманий точним тестом Фішера, склав 0,0001 (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Розподіл частот генотипів поліморфного варіанту 896A/G гену TLR4  
серед осіб популяційного контролю і хворих на ОФДПР**

Ген, поліморфізм	Генотипи	Група хворих на ОФДПР (n=50)	Контрольна група (n=100)	p*
TLR4 896A/G	AA	76,0 (40)	91,00 (91)	0,0001
	AG	20,0 (8)	9,00 (9)	
	GG	4,0 (2)	-	

\* – рівень значимості, отриманий точним тестом Фішера.

Проведення розрахунків очікуваної частоти генотипів та внутрішньогрупового аналізу розподілу частот генотипів і поліморфних алелів гену TLR4 (rs4986790) у досліджуваних групах показав, що очікувана частота генотипів поліморфного варіанту гену TLR4 (rs4986790) у групі контролю виявилася такою: частота гомозиготного генотипу AA становила 91,00; гетерозиготного генотипу AG – 9,00 та гомозиготного генотипу GG – не спостерігалось. У групі хворих на ОФДПР розрахована очікувана частота генотипів даного поліморфного варіанту гену була наступною: частота гомозиготного генотипу AA – 38,72; гетерозиготного генотипу AG – 10,56 та гомозиготного генотипу GG – 0,72. Такий розподіл генотипів, який спостерігався в групах контролю та хворих на ОФДПР, відповідав теоретично очікуваному згідно РХВ ( $\chi^2 = 2,02$  при  $df = 2$ ,  $p = 0,36$  та  $\chi^2 = 2,94$  при  $df = 2$ ,  $p = 0,23$ , відповідно).

У групі хворих на ОФДПР позитивний коефіцієнт інбридингу ( $F = 0,24$ ) свідчив про недостатність гетерозигот при умові випадкового схрещення і про відхилення від панміксії на відміну від контрольної групи, де даний показник мав негативне значення ( $F = -0,05$ ) та вказував на надлишок гетерозигот у даній групі. (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Внутрішньогруповий аналіз розподілу  
частот генотипів і поліморфних алелів гену TLR4 896A/G**

Показник	Розподіл генотипів		Порівняння частот генотипів, що спостерігаються, з очікуваними (df = 2)		Коефіцієнт інбридингу популяції, F	Адекватне врахування рідкісних алелів, $\mu$	Частка рідкісних алелів, h
	Що спостерігаються	Очікувані	$\chi^2$	p			
Група хворих на ОФДПР (n = 50)							
AA	40	38,72	2,94	0,23	0,24	1,65	0,18
AG	8	10,56					
GG	2	0,72					
Контрольна група (n = 100)							
AA	91	91,20	2,02	0,36	-0,05	1,42	0,29
AG	9	8,60					
GG	-	2,00					

Проведений розрахунок частоти алелів А та G поліморфного варіанту 896A/G гену TLR4 (rs4986790) у групі популяційного контролю виявив 95,50 % осіб, що є носіями алелі А та 4,50 % осіб, що є носіями алелі G. Частота алелі А у групі хворих на ОФДПР склала 88,00 %, алелі G – 12,00 %.

Порівняння частот алелів між обома досліджуваними групами показало, що алель G вірогідно частіше зустрічалася у групі хворих на ОФДПР, ніж у контрольній групі (p = 0,031).

Також виявлено статистично значиму залежність між наявністю алелі G у генотипі (носії генотипів AG і GG) та підвищеним ризиком розвитку ОФДПР (ВШ = 2,89 (1,18-7,12) при 95 % ДІ) (табл.3.6).

Таблиця 3.6

**Розподіл частот алелів поліморфного варіанту гену TLR4  
серед осіб популяційного контролю і хворих на ОФДПР**

Частота алелі	Група хворих (n=50)	Контрольна група (n=100)	$\chi^2$ Пірсона, df=1	ВШ (95% ДІ)	p*
A	88,00 (88)	95,50 (191)	4,67	2,89 (1,18- 7,12)	0,031
G	12,00 (12)	4,50 (9)			

\* – рівень значимості, отриманий тестом  $\chi^2$ .

При проведенні аналізу наявності в генотипі алелі А (генотип GA) поліморфного варіанту гену TLR2 (rs5743708) та алелі G (генотип AG) поліморфного варіанту гену TLR4 (rs4986790) із вказаними при опитуванні перенесеними інфекційно-запальними захворюваннями порожнини рота (стоматит, пародонтоз, гінгівіт) були отримані дані, представлені у таблицях 3.7, 3.8.

Таблиця 3.7

**Аналіз клінічних ознак при наявності у генотипі  
поліморфного варіанту гену TLR2 (rs5743708)**

Наявність ознаки		Носії генотипу GG (n = 97)	Носії алелі А (генотип GA) (n = 3)	p*
Стоматит	так	11	1	0,80
	ні	86	2	
Пародонтоз	так	4	0	0,26
	ні	93	3	
Гінгівіт	так	2	1	0,16
	ні	95	2	

\* - рівень значимості, отриманий тестом  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Іейтса на безперервність при числі ступенів свободи, який рівний 1.

Аналізуючи дані, що внесені до таблиці 3.7, було встановлено відсутність достовірного зв'язку між наявністю у генотипі алелі А (носії генотипу GA) поліморфного варіанту гену TLR2 (rs5743708) та вказаними при зборі анамнезу клінічними проявами перенесених раніше інфекційно-запальних захворювань порожнини рота (стоматит, пародонтоз, гінгівіт).

Таблиця 3.8

**Аналіз клінічних ознак при наявності у генотипі  
поліморфного варіанту гену TLR4 (rs4986791)**

Наявність ознаки		Носії генотипу AA (n = 91)	Носії алелі G (генотип AG) (n = 9)	p*
Стоматит	так	10	2	0,65
	ні	81	7	
Пародонтоз	так	4	0	0,80
	ні	87	9	
Гінгівіт	так	3	0	0,64
	ні	88	9	

\* - рівень значимості, отриманий тестом  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Іейтса на безперервність при числі ступенів свободи, який рівний 1.

При порівнянні анамнестичних даних, що вказують на зв'язок перенесених раніше інфекційно-запальних захворювань порожнини рота (стоматит, пародонтоз, гінгівіт) із наявністю у генотипі алелі G (носії генотипу AG) поліморфного варіанту гену TLR4 (rs4986790), не було встановлено достовірного зв'язку (табл. 3.8).

Отже, гострі одонтогенні запальні захворювання займають одне з провідних місць у загальній структурі стоматологічної захворюваності. З кожним роком ми спостерігаємо зростання числа даної патології. Питання ранньої діагностики і прогнозування перебігу запального процесу вимагає пошуку нових підходів.

Враховуючи те, що TLR є головними компонентами системи вродженого імунітету, які опосередковують специфічне розпізнавання

еволюційно-консервативних молекулярних структур патогенів, визначають розвиток адаптивного імунітету, а також беручи до уваги можливу участь у механізмах імунопатогенезу інфекційних захворювань порожнини рота, нами була досліджена та проаналізована поширеність поліморфних варіантів генів TLR2 (rs5743708) та TLR4 (rs4986790) у групах популяційного контролю, групі хворих на одонтогенні флегмони дна порожнини рота.

Враховуючи важливу роль системи вродженого імунітету в розвитку запалення, порушення в передачі імпульсу через TLR сигнальний шлях може бути однією з ланок патогенезу низки гострих і хронічних запальних процесів, у тому числі одонтогенних флегмон. Тому, встановлення асоціацій поліморфізмів TLR 2, 4 з розвитком одонтогенних абсцесів та флегмон, дозволять прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати схеми профілактики і лікування.

Таким чином, проведений аналіз отриманих даних показав достовірний взаємозв'язок між наявністю поліморфного варіанту 896A/G гена TLR4 (rs4986790) і підвищенням ступеню ризику розвитку ОФДПР та свідчить про вплив даного функціонального поліморфізму гена TLR4 на зв'язування молекулярних патернів патогенів і зміну відповіді на ЛПС стінок бактерій, що порушує захисні реакції організму проти грамнегативних бактерій і призводить до розвитку різних інфекційних захворювань. Саме цей факт спонукав на пошуки нових фармакологічних препаратів, що можуть бути включеними до протокольного лікування хворих з ОФДПР.

### **3.2. Молекулярно-біологічне обґрунтування доцільності застосування препарату «Ліпін» в комплексному лікуванні хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота**

На наступному етапі нашого дослідження визначали склад та співвідношення мікроорганізмів, що зазвичай входять до складу мікрофлори

порожнини рота, з урахуванням генотипів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) в групі хворих з ОФДПР.

Наступном етапом дослідження стало одночасне визначення наявності та співвідношення мікроорганізмів з групи *Lactobacterium* spp., групи факультативно анаеробних мікроорганізмів, таких як представники родини *Enterobacteriaceae* spp. та *Streptococcus* spp., дві групи облигатно-анаеробних мікроорганізмів: *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyramonas gingivalis* spp. та *Eubacterium* spp., а також представників грибів роду *Candida* spp. (рис. 3.2).

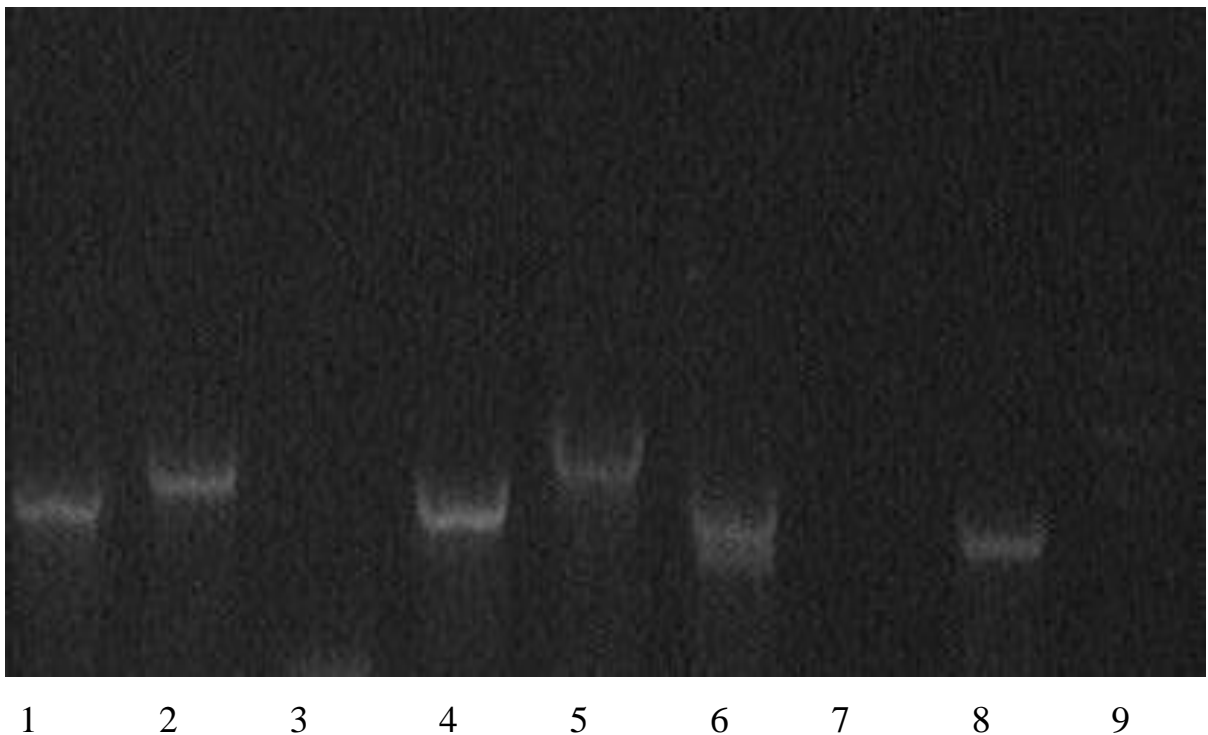


Рис. 3.2. Мікрофотографія ДНК мікроорганізмів, що виявлені в порожнині рота за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. Електрофорез зразків ДНК в 2,5% агарозному гелі:

- 1 – загальна бактеріальна маса;
- 2 – *Lactobacterium* spp.;
- 3 – *Enterobacteriaceae* spp.;
- 4 – *Streptococcus* spp.;



- 5 – *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyramonas gingivalis* spp.;
- 6 – *Eubacterium* spp.;
- 7 – *Mycoplasma* spp.;
- 8 – *Candida* spp.;
- 9 – маркер молекулярної ваги ДНК.

Як показали наші дослідження, медіанний критерій загальної бактеріальної маси складав 5,8 ГЕ/зразок. Рівень БМ визначено низьким (4,1-5,2 ГЕ/зразок) у 32% хворих, середній (5,2 – 5,8 ГЕ/зразок) у 22%, високим (5,8-6,8 ГЕ/зразок) у 24% хворих, дуже високим (6,8-8,1 ГЕ/зразок) у 22% хворих (рис. 3.3).

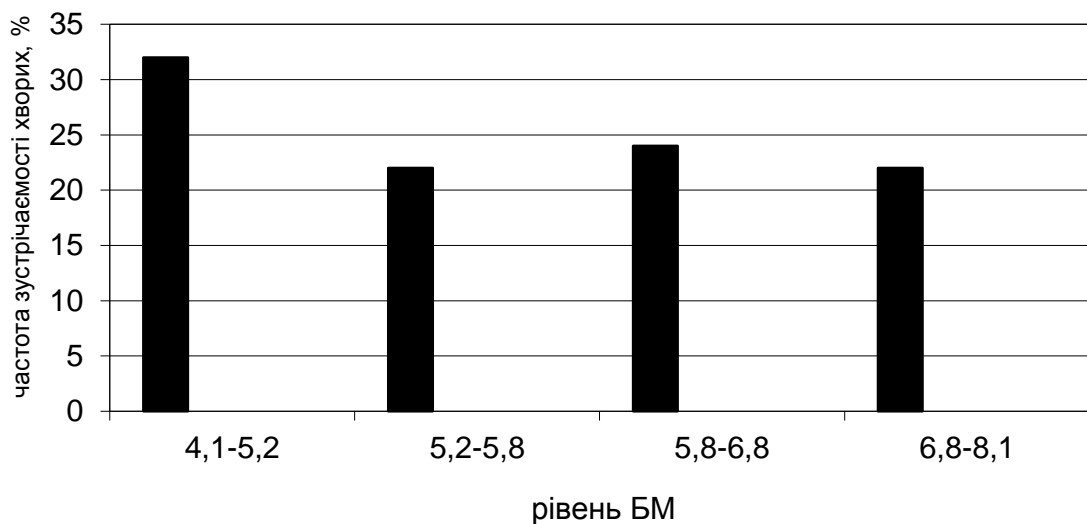


Рис. 3.3. Графічне зображення частоти рівнів загальної бактеріальної маси порожнини рота в обстеженій групі хворих із ОФДПР.

Наявність мікроорганізмів з групи *Lactobacterium* spp. встановлено у 38% (n = 19) із обстежених хворих ОФДПР. Групи факультативно анаеробних мікроорганізмів, таких як представники родини *Enterobacteriaceae* spp. та *Streptococcus* spp. виявлено у 68% (n = 34) та 92% (n = 46) із обстежених хворих даної групи, відповідно.

Дві групи облигатно-анаеробних мікроорганізмів: *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas gingivalis* spp. та *Eubacterium* spp. зустрічались у 100% (n = 50) та 78% (n = 39) хворих з ОФДПР, відповідно. Представник грибів роду *Candida* spp. знайдено у 62% (n = 31) хворих (рис. 3.4).

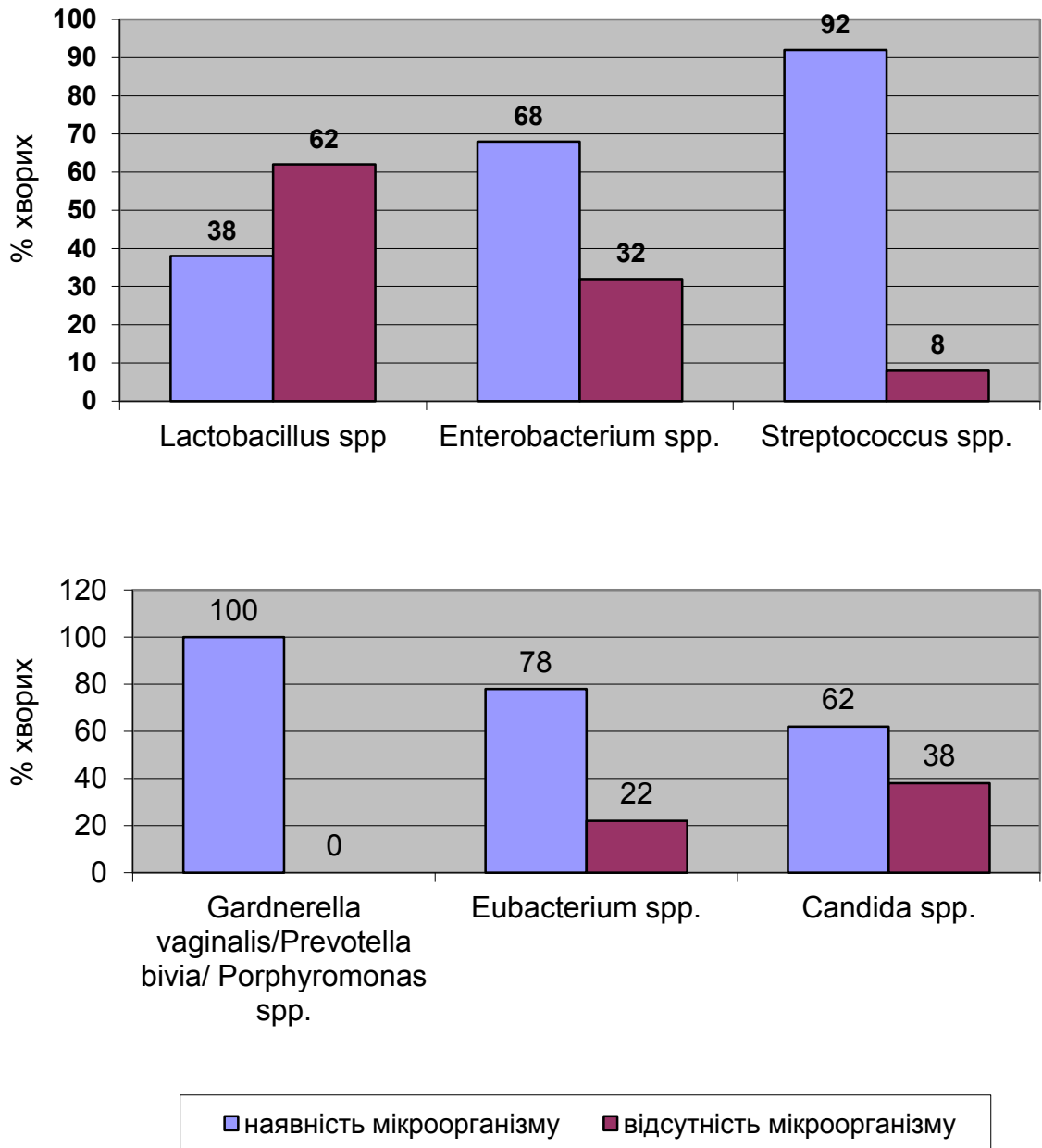


Рис. 3.4. Структура розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДПР.

Проаналізовано кількісний склад мікроорганізмів порожнини рота в групі хворих із ОФДПР, що отримували додатково до комплексного протокольного лікування препарат «Ліпін» (табл. 3.9).

Таблиця 3.9.

**Аналіз кількості виявлених мікроорганізмів у ротовій порожнині у хворих із ОФДПР, що отримували додатково до протокольного лікування препарат «Ліпін»**

Група	Хворі з ОФДПР, що отримували лікування за протоколом з доповненням, (n=50)				
	Медиана, Lg, ГЕ/зразок	Мінімум Lg, ГЕ/зразок	Максимум Lg, ГЕ/зразок	25 квартиль Lg, ГЕ/зразок	75 квартиль Lg, ГЕ/зразок
ЗБМ	5,75	4,1	8,1	5,2	6,8
Lactobacillus spp.	0	0	6,2	0	3,5
Enterobacterium spp.	3,5	0	6,1	0	3,9
Streptococcus spp.	5,1	0	8,1	4,3	5,7
Gardnerella vaginalis/ Prevotella bivia/Porphyromonas spp..	4,75	3,3	7,4	4,2	5,7
Eubacterium spp.	3,8	0,00	6,0	3,0	4,3
Candida spp.	3,1	0	6,7	0	3,7

Знайдено відсутність лактобактерій та зниження їх кількості при наявності у ротовій порожнині хворих з ОФДПР. Кількість лактобактерій коливалась від 2,9 до 6,2 ГЕ/зразок та лише у 22% (n=11) хворих даної групи перевищувала 75-відсотковий кватиль, що складав 3,5 ГЕ/зразок. Інші мікроорганізми, що відносяться до резидентної мікрофлори порожнини рота з групи *Streptococcus* spp. визначено у високій кількості: медіана – 5,1 ГЕ/зразок, кватильний розмах від 4,3 до 5,7 ГЕ/зразок. Відмічено значну кількість мікроорганізмів найбільш вірулентної агресивної групи *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas gingivalis* spp., що зустрічались в даній групі хворих (медіана = 4,75 ГЕ/зразок). Представники грибів роду *Candida* spp. у 12 % (n = 6) хворих зустрічались у кількості, що перевищувала діагностично значимий критерій для дослідження методом мультиплексної полімеразної реакції, що дорівнював  $10^4$  ГЕ/зразок.

Проведені попередні дослідження визначення поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) у групі хворих із ОФДПР дозволило виділити групи хворих із наявністю (n = 14) та без наявності поліморфних варіантів даних генів (n = 36).

При аналізі результатів дослідження у групі хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) (n = 14) мікроорганізми з групи *Lactobacillus* spp. виявлено у 28,6 % (n = 4) хворих, *Enterobacterium* spp. у 64,3% (n = 9). Слід відмітити, що у всіх хворих встановлено наявність мікроорганізмів з груп *Streptococcus* spp. та *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. Мікроорганізми з групи *Eubacterium* spp. зустрічались у 92,9% (n = 13) хворих із досліджуваної групи, *Candida* spp. у 42,9% (n = 6) хворих (рис. 3.5).

Дослідження виявило, що в даній групі хворих при повній відсутності *Lactobacillus* spp. зустрічається асоціація з 3 анаеробних мікроорганізмів з груп *Streptococcus* spp. + *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp.. + *Eubacterium* spp. у 28,6 % хворих (n = 4); з 4: *Enterobacterium* spp. +

*Streptococcus* spp. + *Gardnerella vaginalis*/*Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp.. + *Eubacterium* spp. у 14,2 % хворих (n = 2). Асоціація з 4 анаеробних мікроорганізмів та грибів роду *Candida* spp. у 28,6 % хворих (n = 4).

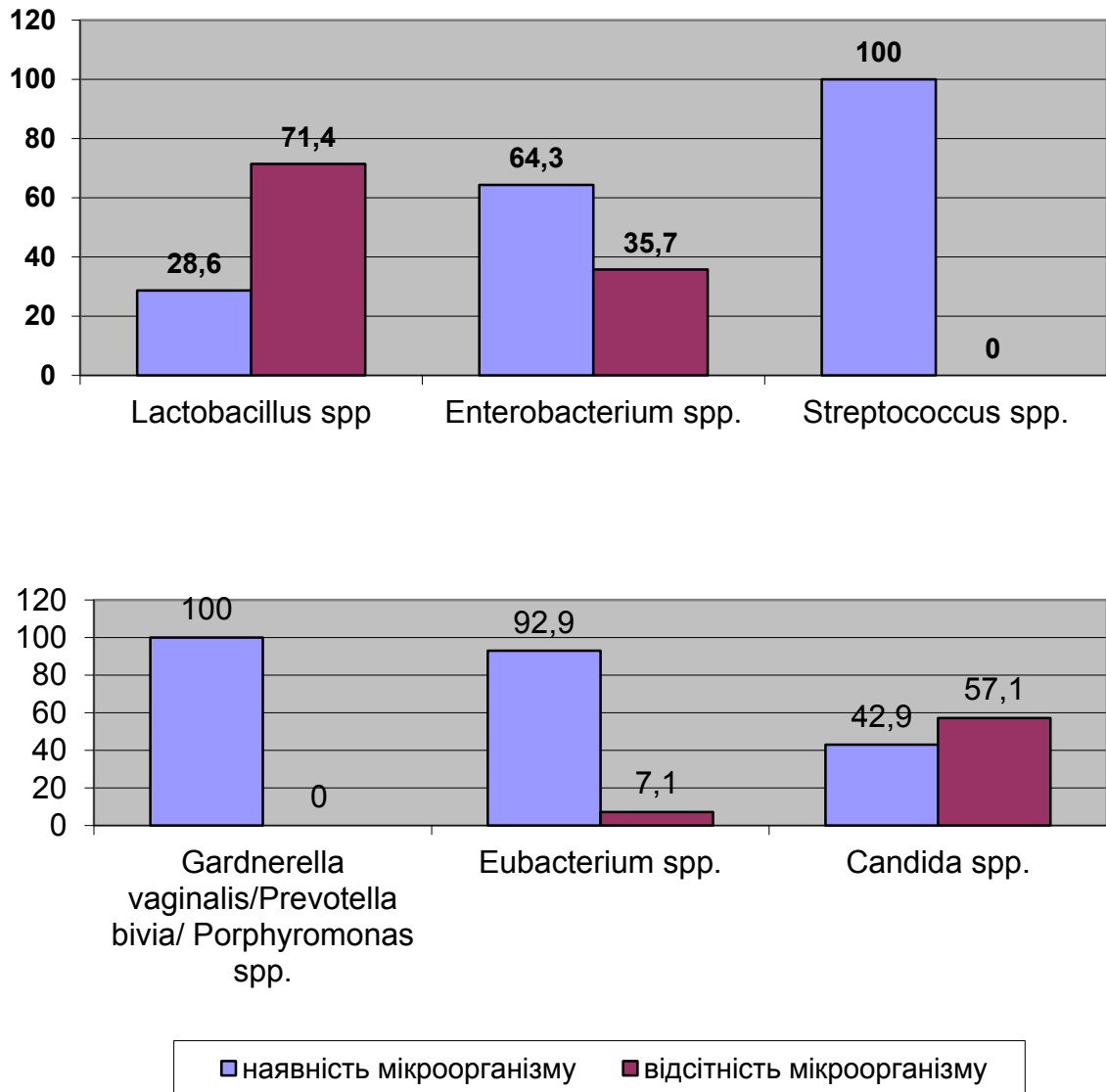


Рис. 3.5. Структура розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДП з наявністю поліморфізмів генів TLR .

Аналізуючи структуру розподілу досліджуваних мікроорганізмів в групі хворих без наявності поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) (n = 36) встановлено, що мікроорганізми з групи *Lactobacillus* spp. виявлено у 41% (n = 15) хворих,

*Enterobacterium* spp. у 69 % (n = 25) хворих. Відсоток хворих з наявністю мікроорганізмів з групи *Streptococcus* spp. дорівнював 88% (n = 36). У всіх хворих даної групи, як і попередньої, знайдено мікроорганізми з групи *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp.. Мікроорганізми з групи *Eubacterium* spp. були виявлені у 72,2% (n = 26) хворих даної групи, *Candida* spp. у 69,4% (n = 25) хворих (рис. 3.6).

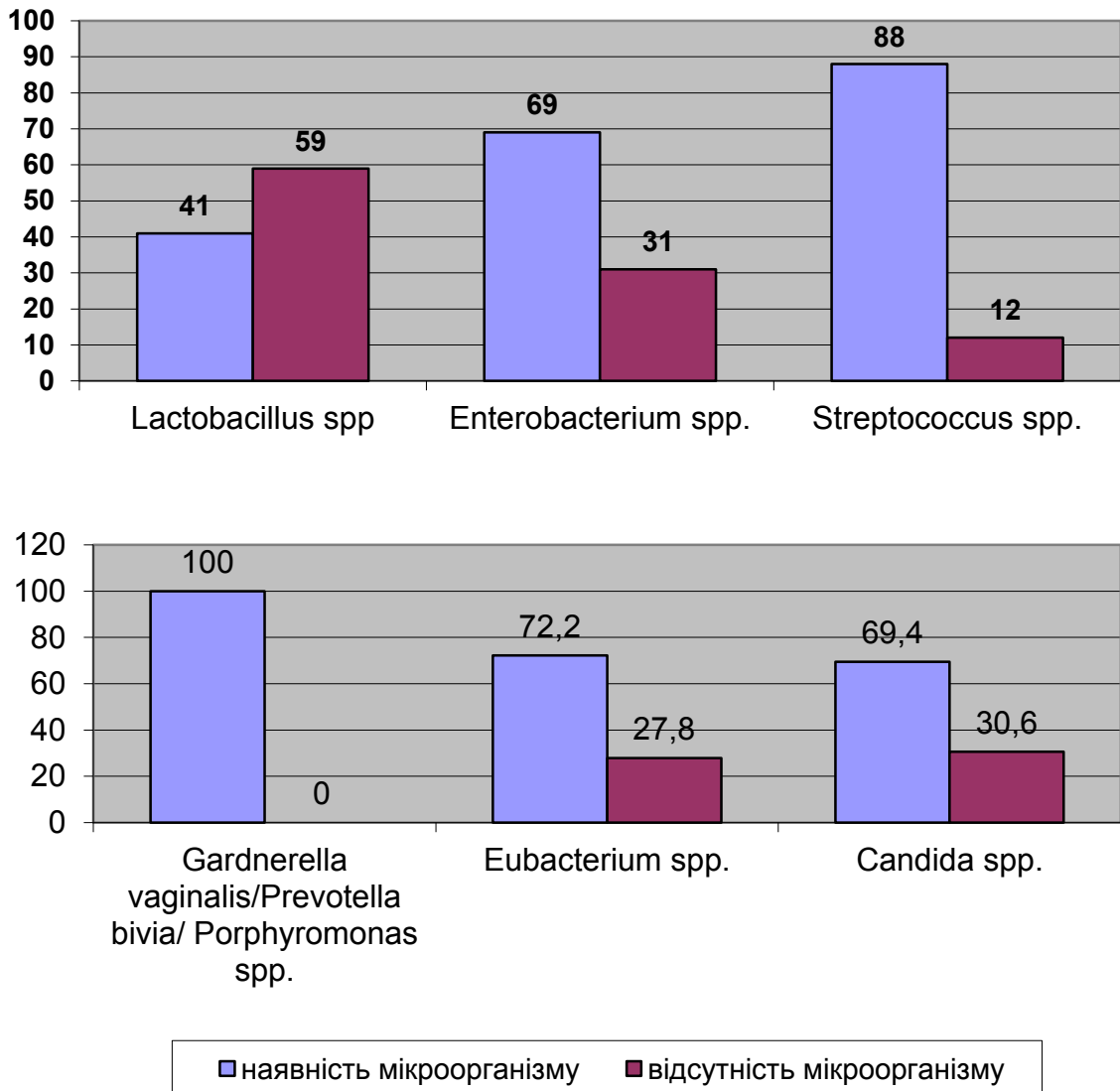


Рис. 3.6. Структура розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДП без наявності поліморфізмів генів TLR.

Показано, що повна відсутність *Lactobacillus* spp. в даній групі хворих найбільш частіше асоціюється з наявністю 4 анаеробних мікроорганізмів з

груп Streptococcus spp. + Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.. + Eubacterium spp. та грибів роду Candida spp. у 22,2 % хворих (n = 8).

У 3 хворих виявлено асоціацію лише з 2 анаеробних мікроорганізмів Enterobacterium spp. + Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.; Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.. + Eubacterium spp.; Streptococcus spp. + Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.

З метою виявлення відмінностей між групами хворих із ОФДПР без наявності та із наявністю поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790) за кількістю виявлених мікроорганізмів у ротовій порожнині було проведено порівняння відповідних груп з використанням U критерію Манна-Уїтні. (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Аналіз кількості виявлених мікроорганізмів у ротовій порожнині у хворих із ОФДПР залежно від наявності поліморфних варіантів генів TLR4 (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790))**

Групи	Хворі з ОФДПР із наявністю поліморфних варіантів генів TLR, (n=14)			Хворі з ОФДПР без наявності поліморфних варіантів генів TLR, (n=36)		
	Медіана, Lg, ГЕ/зразок	25 квартиль	75 квартиль	Медіана Lg, ГЕ/зразок	25 квартиль	75 квартиль
ЗБМ	6,65	5,3	7,3	5,6	5,1	6,45
Lactobacillus spp.	0	0	3,5	0	0	3,4
Enterobacterium spp.	3,3	0	3,9	3,5	0	4,1
Streptococcus spp.	5,7	5	6,3	4,85	3,75	5,55

Gardnerella vaginalis/ Prevotellabivia/ Porphyromonas spp..	5,45	4,8	6,3	4,5	4,1	5,3
Eubacterium spp.	3,95	3,2	4,8	3,7	0	4,3
Candida spp.	1,5	0	3,3	3,2	0	3,8

В обох досліджуваних групах спостерігалось досить високе обсягіння мікроорганізмами ротової порожнини, показники ЗБМ в групі хворих з ОФДПР із наявністю поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) та групі хворих з ОФДПР без наявності поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) медіанні критерії дорівнювали  $10^{6,65}$  та  $10^{5,6}$  ГЕ/зразок, відповідно.

Відмічено, що такі високі показники ЗБМ склалися переважно за рахунок переважання мікроорганізмів з груп Streptococcus spp. та Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.. ( $10^{5,65}$  та  $10^{4,85}$  ГЕ/зразок;  $10^{5,45}$  та  $10^{4,5}$  ГЕ/зразок, відповідно для групи хворих з ОФДПР із наявністю поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) та групи хворих з ОФДПР без наявності поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)).

При порівнянні кількості досліджуваних мікроорганізмів між групами встановлено відмінності на рівні статистичної значущості між деякими показниками (табл. 3.11).

Аналізуючи отримані дані можна дійти до висновку що, кількість загальної бактеріальної маси підвищена в групі хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) ( $U_{(n=14;n=36)}=160,5; p=0,048$ ).



Слід також відмітити, що група хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) відрізнялась за вищим значенням кількості мікроорганізмів з групи *Streptococcus* spp., ( $U_{(n=14;n=36)} = 137,5$ ;  $p=0,013$ ) та *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp.. ( $U_{(n=14;n=36)} = 139,5$ ;  $p=0,039$ ).

Таблиця 3.11

**Порівняння кількості виявлених мікроорганізмів у ротовій порожнині у хворих із ОФДПР залежно від наявності поліморфних варіантів генів TLR4 (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790))**

Показник	Хворі з ОФДПР із наявністю поліморфних варіантів генів TLR (n=14)	Хворі з ОФДПР без наявності поліморфних варіантів генів TLR (n=36)
БМ, U, p	$U_{(n=14;n=36)}=160,5$ ; $p=0,048$	
<i>Lactobacillus</i> spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 220,00$ ; $p=0,43$	
<i>Enterobacterium</i> spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 216,00$ ; $p=0,42$	
<i>Streptococcus</i> spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 137,5$ ; $p=0,013$	
<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas</i> spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 139,5$ ; $p=0,015$	
<i>Eubacterium</i> spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 195,5$ ; $p=0,22$	
<i>Candida</i> spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 187,5$ ; $p=0,16$	

U, p - відмінності між групами за критерієм Манна-Уїтні

Таким чином, при дослідженні структури розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) та без наявності поліморфних варіантів даних генів встановлено: високе обсіменіння ротової порожнини мікроорганізмами в обох досліджуваних групах за рахунок переважання мікроорганізмів з груп *Streptococcus* spp. та *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp..

Знижену в 1,5 разів кількість хворих з наявністю *Lactobacillus* spp. в групі хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) в порівнянні з групою хворих з ОФДПР без наявності поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)).

Треба зазначити, що були отримані вірогідні дані, які свідчать про більш високу кількість мікроорганізмів з групи *Streptococcus* spp., ( $p=0,013$ ) та *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp.. ( $p=0,015$ ) в групі хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)).

Патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми взаємодіють з TLR епітеліальних клітин та запускають через активацію цитокінової системи запальну реакцію. При інфекційних ураженнях відкритих порожнин організму родовий та видовий склад патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, дозволяє диференційовано судити про ефективність антибактеріальної терапії та вносити необхідні корективи в неї.

Базові протизапальні препарати здатні ефективно контролювати процеси хронічного системного запалення, проте не в змозі відновити пошкоджені раніше клітини. Внаслідок цього відбуваються зміни структури і функцій клітинних і субклітинних мембран, зокрема мітохондріальних, хроматину і медіаторних систем. Це призводить до порушень мембранного транспорту, процесів біосинтезу та інших функцій клітини, а також до

внутрішньоклітинного лактоцидозу, збільшення внутрішньоклітинної концентрації вільного кальцію та активації ПОЛ [13].

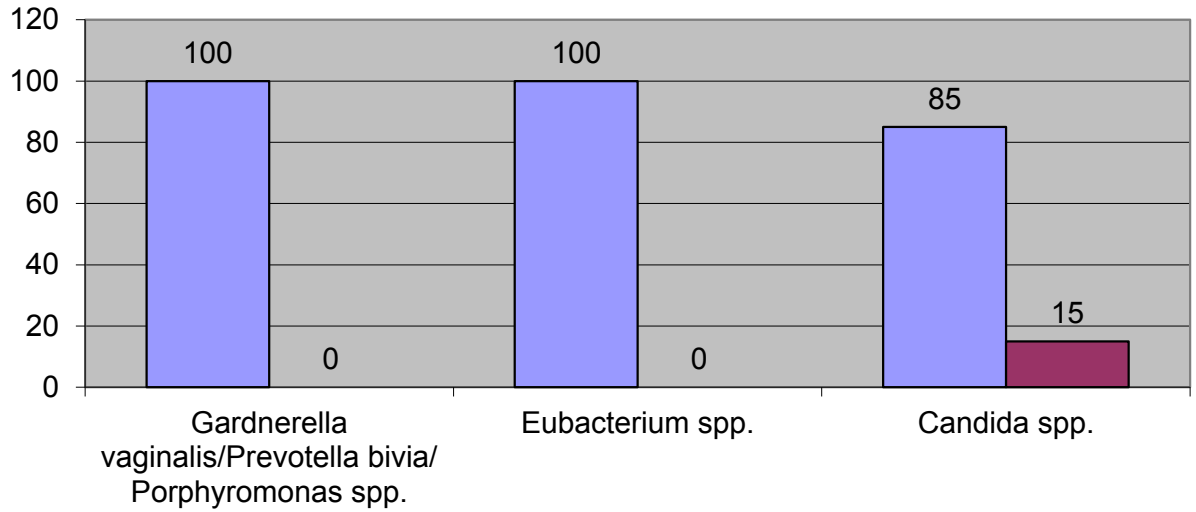
Дану проблему можна вирішити, якщо застосовувати лікарські засоби на основі фосфоліпідів, тому вивчення їх ефективності в клініці гнійної хірургії є надзвичайно актуальним.

Одним із таких засобів є ліпосомальний препарат «Ліпін», який інгібує процеси ПОЛ в крові та тканинах, підтримує активність антиоксидантних систем організму, проявляє мембранопротекторний ефект, виконує функцію неспецифічного дезінтоксиканта, підвищує неспецифічний імунітет.

Враховуючи вищенаведене, попередня, проаналізована, група хворих із ОФДПР в кількості 50 осіб додатково отримувала до стандартного антибактеріального лікування препарат «Ліпін». В якості групи порівняння досліджено склад мікрофлори порожнини рота у групі хворих із ОФДПР, що отримували лікування за протоколом надання медичної допомоги.

Отримано дані про розподіл мікроорганізмів в порожнині рота в групі хворих із ОФДПР, що отримували стандартне антибактеріальне лікування.

Показано, що мікроорганізми з групи *Lactobacillus spp.* виявлено у 25% (n = 5) хворих, *Enterobacterium spp.* у всіх хворих даної групи. Також, у всієї групи хворих відмічено наявність мікроорганізмів з групи *Streptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.* Мікроорганізми з групи *Candida spp.* були виявлені у 85% (n = 17) хворих даної групи. (рис. 3.7).



■ наявність мікроорганізму

■ відсутність мікроорганізму

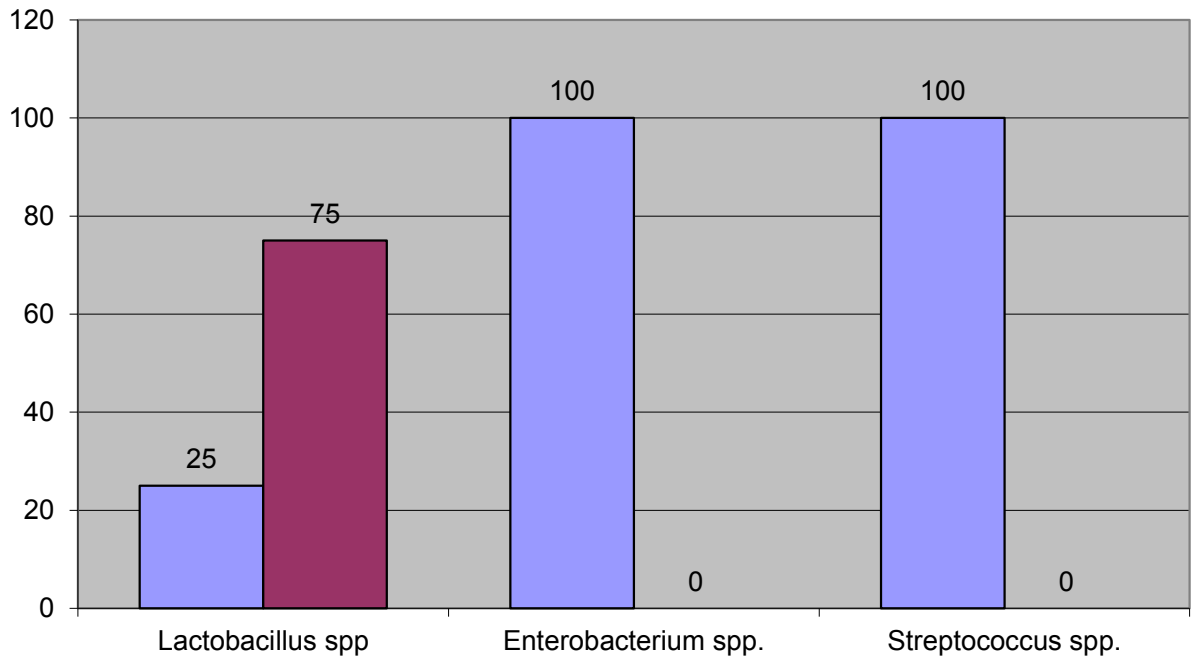


Рис. 3.7. Структура розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДПР що отримували стандартне лікування (n = 20).

Проаналізовано кількісний склад мікроорганізмів порожнини рота в групі хворих із ОФДПР, що знаходились на стандартному лікуванні, (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Аналіз кількості виявлених мікроорганізмів у ротовій порожнині у хворих із ОФДПР, що знаходились на стандартному лікуванні**

Група	Хворі з ОФДПР, групою хворих із ОФДПР, що знаходились на стандартному лікуванні, (n=20)				
	Медіана, Lg, ГЕ/зразок	Мінімум	Максимум	25 квартиль	75 квартиль
ЗБМ	6,25	4,5	8,2	5,85	6,5
Lactobacillus spp.	0,00	0	3,7	0	1,7
Enterobacterium spp.	5,8	4,3	7,4	5,3	6,2
Streptococcus spp.	5,55	4,3	7,4	4,9	6,0
Gardnerella vaginalis/ Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.	5,45	4,1	6,9	5,1	5,9
Eubacterium spp.	3,95	3,0	5,3	3,45	4,5

Candida spp.	3,7	0	5,2	3,25	4,35
--------------	-----	---	-----	------	------

При порівнянні структури розподілу мікроорганізмів в порожнині рота в групі хворих із ОФДПР, що отримували додатково до лікування препарат «Ліпін» з групою хворих із ОФДПР, що знаходились на стандартному лікуванні, встановлено зменшення в 1,5 рази кількості хворих з наявністю мікроорганізмів з групи *Lactobacillus* spp. з 38% до 25%, відповідно (рис. 3.8).

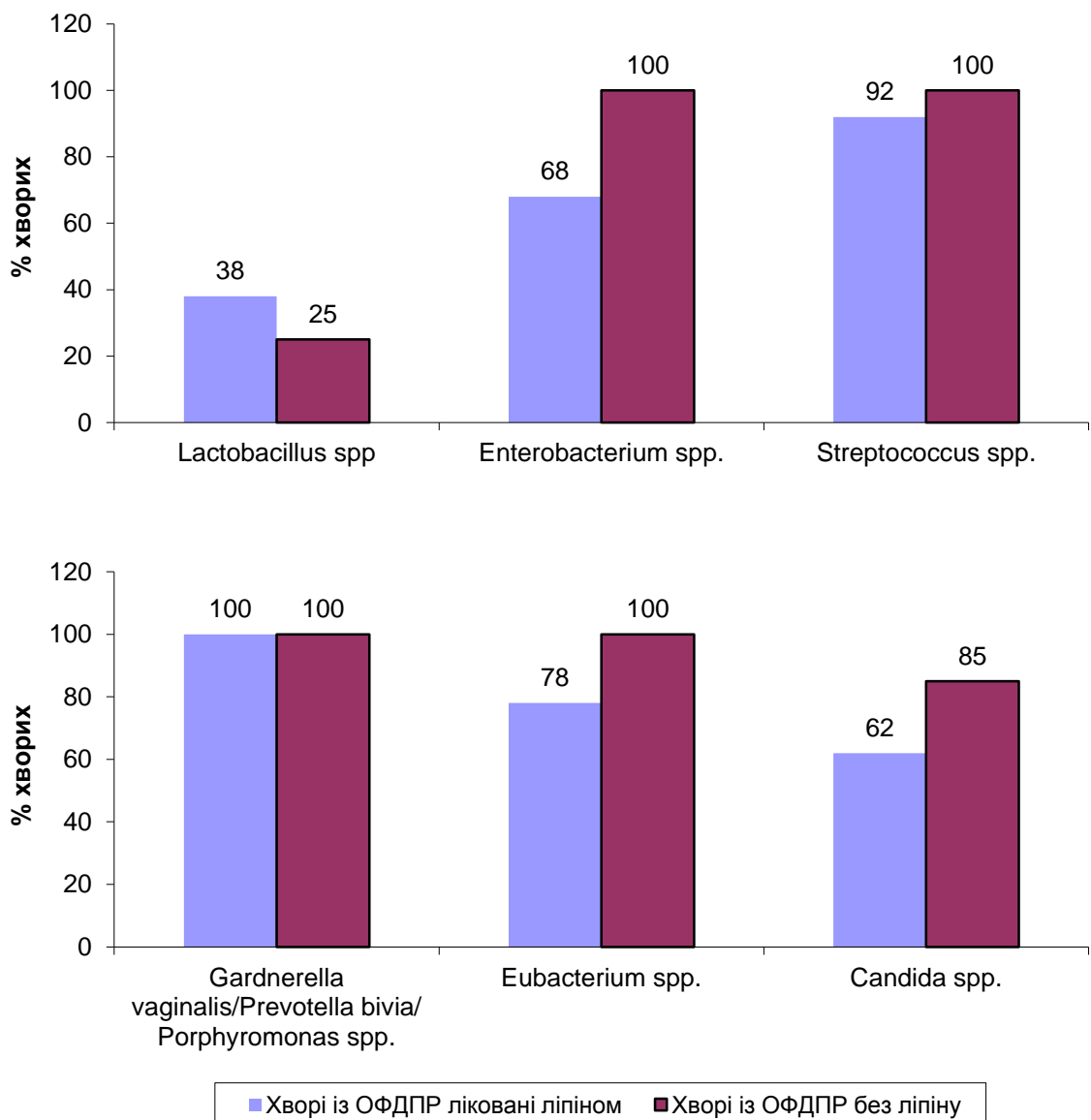


Рис. 3.8. Структура розподілу мікроорганізмів в порожнині рота в групі хворих із ОФДПР що отримували додатково до лікування препарат «Ліпін» (n

= 50) з групою хворих із ОФДПР, що знаходились на стандартному лікуванні (n = 20).

Встановлено збільшення кількості осіб серед хворих із ОФДПР, що знаходились на стандартному лікуванні з виявленими мікроорганізмами, які відносяться до груп *Enterobacterium* spp. з 68% до 100%, *Streptococcus* spp. з 92% до 100%, *Eubacterium* spp. з 78% до 100%. У всіх хворих даної групи знайдено мікроорганізми з групи *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp.

Кількість хворих з наявністю *Candida* spp. збільшилась з 62 до 85% в порівнянні з групою хворих із ОФДПР, що отримували додатково до лікування препарат «Ліпін».

При порівнянні кількості досліджуваних мікроорганізмів між групою хворих із ОФДПР, що отримували додатково до лікування препарат «Ліпін» з групою хворих із ОФДПР, які знаходились на стандартному лікуванні, встановлено відмінності на рівні статистичної значущості між деякими показниками (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

**Порівняння кількості виявлених мікроорганізмів у ротовій порожнині у хворих із ОФДПР, що отримували додатково до лікування препарат «Ліпін» з групою хворих із ОФДПР, що знаходились на стандартному лікуванні**

Показник	Хворі із ОФДПР (стандартне лікування + «Ліпін») (n=50)	Хворі із ОФДПР (стандартне лікування) (n=20)
<i>Enterobacterium</i> spp., U, p	$U_{(n=50; n=20)} = 48,0; p < 0,0001$	
<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella</i>	$U_{(n=50; n=20)} = 310,0; p = 0,014$	

bivia/Porphyromonas spp., U, p	
Candida spp., U, p	$U_{(n=50; n=20)} = 312,5; p=0,15$

U, p - відмінності між групами за критерієм Манна-Уїтні

Таким чином, в групі хворих із ОФДПР, що знаходилась на стандартному антибактеріальному лікуванні з включенням в терапію препарату «Ліпін», виявлено зниження кількості мікроорганізмів з групи *Enterobacterium* spp. ( $U_{(n=50;n=20)}=48,0; p <0,0001$ ). Також дана група хворих відрізнялась за нижчим значенням кількості мікроорганізмів з групи *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp.. ( $U_{(n=50;n=20)} = 310,0; p=0,014$ ) та *Candida* spp. ( $U_{(n=50;n=20)} = 312,5; p=0,015$ ).



## РОЗДІЛ 4

### **ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА ПОРОЖНИНИ РОТА**

Після проведених цілеспрямованих клініко-генетичних та молекулярно-біологічних досліджень, у відповідності до дослідження, нами надано клінічну характеристику перебігу гнійно-запального процесу за параметрами: П-1 – динаміка змін загального стану хворих, П-2 – динаміка локальних змін, П-3 – динаміка клінічних змін у гнійні рани та встановлено особливості перебігу регенеративних процесів в рані з динамікою змін клітинного складу ранового вмісту при лікуванні препаратом «Ліпін» в порівнянні з протоколом надання медичної допомоги.

#### **4.1. Оцінка результатів комплексного лікування хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота, що проводилося відповідно до протоку надання медичної допомоги**

Аналіз сумарної кількості балів показника П-1 дозволив нам спостерігати наявність суттєвих змін у загальному стані хворих. У пацієнтів другої групи, при лікуванні за протоколом надання медичної допомоги він склав  $15,33 \pm 1,3$  (при  $P \leq 0,05$ ).

Динаміку змін загального середнього балу показника П-1 наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Показник сумарного балу щодо динаміки змін загального стану при лікуванні хворих з ОФДПР, що проводилося відповідно до протоколу надання медичної допомоги**

№ п/п	Показник	Друга група, (лікування за протоколом) n=20			
		Доба спостереження			
		1	3	5	7
1	П 1.1 – температура	2,34	1,03	0,20	0,00
2	П 1.2 – пульс	1,35	0,14	0,00	0,00
3	П 1.3 – біль	2,27	1,32	0,56	0,00
4	П 1.4 – порушення функції жування	1,00	0,52	0,31	0,00
5	П 1.5 – порушення функції ковтання	1,00	0,44	0,21	0,00
6	П 1.6 – порушення функції мови	0,12	0,07	0,00	0,00
Всього		8,08	3,52	1,72	0,00

Примітка: при  $P \leq 0,05$ .

Аналізуючи наведені дані, можна дійти до висновку, що на 1-й та 3-й день лікування суттєвих клінічних змін динаміки показників П-1, П-2, П-3 в

не спостерігалось. У 78% хворих зберігалися симптоми ендогенної інтоксикації із зменшенням загального середнього балу цього показника на  $0,4 \pm 0,14$ .

У хворих другої групи, що отримували лікування за протоколом з доповненням, показник П-1.1 достовірно зменшився на  $1,34 \pm 0,14$  бали із супроводом тих же клінічних симптомів, що і в першій клінічній групі, але больовий синдром спостерігався у 78% пацієнтів із середнім ступенем інтенсивності.

На п'яту добу після хірургічного втручання у хворих другої групи в 79% випадків ще спостерігалися симптоми ендогенної інтоксикації із незначним достовірним зниженням загального сумарного балу на  $1,25 \pm 0,15$ ; у 46% від загальної кількості хворих другої групи визначалося підвищення температури до  $37,6^{\circ}\text{C}$  на відміну від пацієнтів першої групи (нормальна температура спостерігалася у 87% хворих).

У пацієнтів, що лікувалися за протоколом надання медичної допомоги, зменшення інтенсивності больового синдрому спостерігалось у 56% випадків з покращенням самопочуття, але у менш вираженій формі, ніж у пацієнтів, що лікувалися за протоколом з доповненням.

На 7 добу після проведеного оперативного втручання і другій клінічній групі нормальну температуру тіла було зафіксовано у 51% хворих, без вираженого больового синдрому – у 21%.

Деякі більші відмінності спостерігалися у зміні параметра П-2 в різні терміни лікування (табл. 4.2).

Аналізуючи динаміку змін загального середнього бала показників П-2.5 та П- 2.6., слід відмітити, що у хворих другої групи їх невелике зменшення відзначалося на 5-ту (78% хворих) та на 7-му добу (22%) хворих.

Звертає на себе увагу те, що показник П-2.1 хворих 2-ї групи залишився незмінним.

Найменша різниця в сумарному балі нами спостерігалася у показника 2.3. На 5-ту добу він відповідав нормі в обох клінічних групах, а різниця в балах на 3-тю добу лікування була мінімальною.

Таблиця 4.2

**Показник сумарного балу щодо локальних змін при лікуванні хворих з ОФДПР, що проводилося відповідно до протоколу надання медичної допомоги**

№ п/п	Показник	Друга група, (лікування за протоколом) n=20			
		Доба спостереження			
		1	3	5	7
1	П 2.1– колатеральний набряк	1,00	1,00	1,00	0,00
2	П 2.2.– відкривання рота	2,48	1,77	1,48	0,93
3	П 2.3. – обмеження рухів язика	1,00	0,07	0,00	0,00
4	П 2.4 – клітковинні простори та їх кількість	5,00	5,00	2,70	1,40
5	П 2.5 – особливості стану тканин рани	3,25	3,00	2,00	1,78
6	П 2.6 – характер ранового вмісту	2,00	2,00	1,21	1,00
Всього		14,73	12,84	8,39	5,11

Примітка: при  $P \leq 0,05$ .

Статистично значущі дані отримані при аналізі динаміки клінічних змін показника П-3, особливо це стосувалося зменшення об'єму гнійного ексудату та строків епітелізації рани (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Показник сумарного балу щодо динаміки клінічних змін у гнійній рані при лікуванні хворих з ОФДПР, що проводилося відповідно до протоколу надання медичної допомоги**

№ п/п	Показник	Друга група, (лікування за протоколом) n=20			
		Доба спостереження			
		1	3	5	7
1	П 3.1 – кількість гнійного ексудату	1,00	1,00	0,68	0,00
2	П 3.2 – наявність грануляційної тканини	2,00	2,00	1,47	1,00
3	Показник 3.3 – епітелізація рани	2,00	2,00	1,95	1,95
Всього		5,00	5,00	4,1	2,00

Примітка: при  $P \leq 0,05$ .

Звертає на себе увагу динаміка зменшення сумарного середнього балу показників П-3, що описували характер клінічних змін у гнійній рані: строки ексудації гнійного вмісту, появи грануляцій та перших ознак епітелізації.

У пацієнтів, що лікувалися за протоколом надання медичної допомоги спостерігалася наступна динаміка клінічних змін у гнійній рані: ексудація гнійного вмісту спостерігалася на  $5,64 \pm 0,87$  добу із достовірним зменшенням загального середнього показника на  $2,84 \pm 0,19$  бала, наявність перших

грануляцій була зафіксовано на  $5,76 \pm 0,31$  добу (зменшення сумарного показника на  $2,03 \pm 0,21$  бала), а ознаки епітелізації – на  $7,85 \pm 0,81$  добу (зменшення сумарного показника на  $2,64 \pm 0,86$  бала).

Також заслуговує уваги динаміка змін площі запального інфільтрату при лікуванні хворих з ОФДПР, що є доказом ефективності включення в загальну консервативну терапію препарату «Ліпін». У 91% від загальної кількості хворих 1 клінічної групи на 3-ту, 5-ту та 7-му добу після оперативного втручання відмічалось достовірне зниження площі запального інфільтрату, ніж у пацієнтів 2-ї групи (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

**Порівняльна дані щодо динаміки змінення площі запального інфільтрату при лікуванні хворих з ОФДПР, що проводилося відповідно до протоколу надання медичної допомоги, ( $M \pm m$ )**

Доба лікування	Площа запального інфільтрату, см <sup>2</sup>
	2 група, (лікування за протоколом) (n=20)
1	$138,24 \pm 19,75^*$
3	$81,14 \pm 12,08^{**}$
5	$53,86 \pm 8,39^{**}$
7	$11,56 \pm 1,87^{**}$

Примітка: \* – при  $P \leq 0,05$ ; \*\* – при  $P \leq 0,001$ .

Аналізуючи динаміку змін загального середнього балу показника П-3.1., слід відмітити, що на 3-тю добу лікування у 2-й клінічній групі у 27% пацієнтів збережені симптоми ендогенної інтоксикації. Перші появи грануляцій на цю ж добу виявлені у 22% випадків.

На 5-ту добу після оперативного втручання у 22% випадків в другій клінічній групі спостерігалася рана, що гранулює з першими ознаками епітелізації, а на 7-му добу відмічено достовірне зниження показника П-3.1 на  $0,68 \pm 0,04$  бала.

Аналізуючи отримані дані, щодо динаміки клінічних змін при загоєнні гнійної рани, слід звернути увагу на те, що достовірне зменшення кількісного складу гнійного вмісту у хворих 1-ї клінічної групи відмічається на  $2,56 \pm 0,14$  доби раніше, ніж у пацієнтів 2-ї групи, відсутність колатерального набряку раніше на  $1,92 \pm 0,24$ , а відсутність гнійного вмісту рани – на  $1,4 \pm 0,19$  доби (при  $P \leq 0,001$ ).

Перші ознаки епітелізації рани у хворих 1 групи нами зафіксовані на  $2,1 \pm 0,18$  доби раніше, ніж у пацієнтів 2-ї клінічної групи, а поява грануляцій – раніше на  $2,35 \pm 0,27$  доби.

Проводячи порівняльний аналіз динамік змін інших клінічних показників ефективності лікування нами помічено аналогічну залежність (табл. 4.6).

*Таблиця 4.6.*

**Порівняльна характеристика нормалізації клінічних ознак загоєння гнійної рани у хворих з ОФДПР при застосування препарату «Ліпін» та при традиційному лікуванні, (M±m)**

№	Показник	Доба лікування	
		1 група (n=70)	2 група (n=20)
1	Гіперемія країв рани	$4,70 \pm 0,87$	$5,23 \pm 0,62$
2	Наявність запального інфільтрату	$5,15 \pm 0,34$	$5,92 \pm 0,54$
3	Колатеральний набряк	$4,73 \pm 0,61$	$5,29 \pm 0,61^*$
4	Гнійний вміст рани	$5,24 \pm 0,37$	$5,92 \pm 0,32^{**}$
5	Появлення грануляцій	$5,65 \pm 0,42$	$6,27 \pm 0,64^*$
6	Епітелізація країв рани	$6,52 \pm 0,73$	$7,19 \pm 0,53^*$

7	Накладення вторинних швів	8,23±0,75	9,45±0,68*
---	---------------------------	-----------	------------

Примітка: \* – при  $P \leq 0,001$ ; \*\* – при  $P \leq 0,005$ .

Для об'єктивізації даних, отриманих при вивченні мазків-відбитків з поверхні ран пацієнтів в групах нами проведене морфометричне дослідження, яке дозволило визначити вірогідні відмінності в цитологічній картині.

Морфометричне дослідження середньої кількості незмінених еритроцитів встановило, що в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом надання медичної допомоги на 1 добу спостереження показник становив  $2,05 \pm 0,14$  в полі зору.

На третю добу спостереження в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів 2 групи кількість незмінених еритроцитів значуще підвищилась і сягнула  $44,76 \pm 5,93$  в полі зору (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Динаміка змін середньої кількості еритроцитів в мазках-відбитках ран  
(кількість в п/з) – (M±m)**

Показник		Лікування за протоколом
Термін спостереження		(n=20)
Еритроцити незмінені	1 доба	$2,05 \pm 0,14$ *
	3 доба	$44,76 \pm 5,93$ **
	5 доба	$62,13 \pm 7,44$ **
	7 доба	$1,02 \pm 0,06$ **
Еритроцити змінені	1 доба	$56,42 \pm 6,01$ *
	3 доба	$29,73 \pm 1,96$ **
	5 доба	$19,36 \pm 2,36$ **
	7 доба	$1,65 \pm 0,08$ **



Примітки: \* - відмінності вірогідні порівняно з показниками в групі пацієнтів, що лікувалися за протоколом надання медичної допомоги ( $p < 0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ).

На п'яту добу морфометричне дослідження визначило, що середня кількість незмінених еритроцитів в мазках-відбитках ран пацієнтів, які отримували лікування за протоколом продовжувала збільшуватись і сягала  $62,13 \pm 7,44$  в полі зору, що вірогідно відрізнялось від показників в попередній термін спостереження ( $p < 0,05$ ).

До сьомої доби післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів 2 групи виявлялись поодинокі незмінені еритроцити. Середня їх кількість складала  $1,02 \pm 0,06$  в полі зору ( на п'яту добу –  $62,13 \pm 7,44$  в полі зору). В цитограмах пацієнтів 2 групи незмінені еритроцити на сьому добу післяопераційного періоду не визначались.

На першу добу спостереження морфометричне дослідження середньої кількості змінених еритроцитів визначило, що в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом показник становив  $56,42 \pm 6,01$  в полі зору.

В групі пацієнтів, які лікувались за протоколом з доповненням, середня кількість змінених еритроцитів на першу добу складала  $47,20 \pm 3,88$  в полі зору, що було меншим, але вірогідно не відрізнялось (при  $p < 0,05$ ) за значення в групі пацієнтів, які отримували лікування за традиційною методикою.

До третьої доби післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів 2 групи кількість змінених еритроцитів значуще зменшилась і становила  $29,73 \pm 1,96$  в полі зору.

Морфометричне дослідження на п'яту добу післяопераційного періоду визначило, що середня кількість змінених еритроцитів в мазках-відбитках ран пацієнтів, які отримували лікування за протоколом продовжувала

зменшуватись і сягала  $19,36 \pm 2,36$  в полі зору, що вірогідно відрізнялось від показників в попередній термін спостереження (при  $p < 0,05$ ).

На сьому добу післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів, які отримували лікування за протоколом, кількість змінених еритроцитів значно зменшилась, порівняно з попереднім терміном спостереження. Морфометричне дослідження середньої кількості незмінених нейтрофільних гранулоцитів встановило, що в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом на першу добу спостереження показник становив  $9,81 \pm 0,78$  в полі зору (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Динаміка змін середньої кількості нейтрофільних гранулоцитів в мазках-відбитках ран (кількість в п/з) – (M±m)**

Показник Термін спостереження		Лікування за протоколом, (n=20)
Нейтрофільні гранулоцити незмінені	1 доба	$9,81 \pm 0,78$
	3 доба	$4,76 \pm 0,51$ **
	5 доба	$0,64 \pm 0,11$ **
	7 доба	0 **
Нейтрофільні гранулоцити змінені	1 доба	0
	3 доба	$18,32 \pm 1,79$ **
	5 доба	$8,06 \pm 0,94$ **
	7 доба	$1,32 \pm 0,04$ **

Примітки: \* - відмінності вірогідні порівняно з показниками в групі пацієнтів з традиційною методикою лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ).

На третю добу спостереження в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів, що отримували комплексне лікування за протоколом кількість незмінених нейтрофільних гранулоцитів значуще зменшилась і склала  $4,76 \pm 0,51$  в полі зору.

На п'яту добу морфометричне дослідження визначило, що середня кількість незмінених нейтрофільних гранулоцитів в мазках-відбитках ран пацієнтів, які отримували лікування за протоколом продовжувала зменшуватись і становила  $0,64 \pm 0,11$  в полі зору, що вірогідно відрізнялось від показників в попередній термін спостереження (при  $p < 0,05$ ) (табл. 4.8).

До сьомої доби післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів, які отримували лікування за протоколом, незмінені нейтрофільні гранулоцити не виявлялись.

На першу добу спостереження морфометричне дослідження в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом, не визначило змінених нейтрофільних гранулоцитів в полі зору (табл. 4.8).

На третю добу післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів, що отримували комплексне лікування за протоколом кількість змінених нейтрофільних гранулоцитів значуще збільшилась і становила  $18,32 \pm 1,79$  в полі зору (табл. 4.8).

На п'яту добу післяопераційного періоду морфометричне дослідження визначило, що середня кількість змінених нейтрофільних гранулоцитів в мазках-відбитках ран пацієнтів, які отримували лікування за протоколом значуще зменшилась і становила  $8,06 \pm 0,94$  в полі зору, що вірогідно відрізнялось від показників в попередній термін спостереження (при  $p < 0,05$ ) (табл. 4.8).

До сьомої доби післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів, які отримували лікування за протоколом, кількість змінених нейтрофільних гранулоцитів значно зменшилась, порівняно з попереднім терміном спостереження. Середня їх кількість склала  $1,32 \pm 0,04$  в полі зору (на п'яту добу –  $8,06 \pm 0,94$  в полі зору) (табл. 4.8).

На першу добу спостереження морфометричне дослідження середньої кількості лімфоцитів встановило, що в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом показник становив  $2,71 \pm 0,04$  в полі зору (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Динаміка змін середньої кількості лімфоцитів і моноцитів в мазках-відбитках ран (кількість в п/з) – (M±m)**

Показник Термін спостереження		Лікування за протоколом, (n=20)
Лімфоцити	1 доба	$2,71 \pm 0,04$
	3 доба	$5,22 \pm 0,06$ **
	5 доба	$6,48 \pm 0,07$ **
	7 доба	0 **
Моноцити	1 доба	$2,35 \pm 0,03$
	3 доба	$4,36 \pm 0,05$ **
	5 доба	$5,78 \pm 0,07$ **
	7 доба	$1,07 \pm 0,05$ **

Примітки: \* - відмінності вірогідні порівняно з показниками в групі пацієнтів з традиційною методикою лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ).

На третю добу спостереження в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів, що отримували комплексне лікування за протоколом кількість

лімфоцитів значуще збільшилась майже вдвічі і становила  $5,22 \pm 0,06$  в полі зору.

На п'яту добу морфометричне дослідження визначило, що середня кількість лімфоцитів в мазках-відбитках ран пацієнтів, які отримували лікування за протоколом продовжувала збільшуватись і становила  $6,48 \pm 0,07$  в полі зору, що вірогідно відрізнялось від показників в попередній термін спостереження (при  $p < 0,05$ ).

На сьому добу післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів, які отримували лікування за протоколом, лімфоцити не виявлялись.

На першу добу спостереження морфометричне дослідження в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом, визначило, що середня кількість моноцитів в полі зору становила  $2,35 \pm 0,03$ .

На третю добу післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів, які отримували комплексне лікування за протоколом кількість моноцитів значуще збільшилась і становила  $4,36 \pm 0,05$  в полі зору.

На п'яту добу післяопераційного періоду морфометричне дослідження визначило, що середня кількість лімфоцитів в мазках-відбитках ран пацієнтів значуще збільшилась і склала  $5,78 \pm 0,07$  в полі зору, що вірогідно відрізнялось від показників в попередній термін спостереження (при  $p < 0,05$ ).

До сьомої доби післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів кількість моноцитів значно зменшилась, порівняно з попереднім терміном спостереження. Середня їх кількість склала  $1,07 \pm 0,05$  в полі зору (на п'яту добу –  $5,78 \pm 0,07$  в полі зору).

Морфометричне дослідження середньої кількості фібробластів встановило, що в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом на першу добу спостереження показник становив  $1,08 \pm 0,06$  в полі зору (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Динаміка змін середньої кількості фібробластів та епітеліоцитів в мазках-відбитках ран (кількість в п/з) – (M±m)**

Показник Термін спостереження		Лікування за протоколом (n=20)
Фібробласти	1 доба	1,08±0,06
	3 доба	3,47±0,04 **
	5 доба	8,35±0,11 **
	7 доба	10,44±1,09 **
Епітелій	1 доба	0,13±0,06
	3 доба	3,7±0,08 **
	5 доба	5,62±0,06 **
	7 доба	12,43±1,96 **

Примітки: \* - відмінності вірогідні порівняно з показниками в групі пацієнтів з традиційною методикою лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що на третю добу спостереження в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів кількість фібробластів значуще підвищилась і сягнула  $3,47 \pm 0,04$  в полі зору.

На п'яту добу морфометричне дослідження визначило, що середня кількість фібробластів в мазках-відбитках ран пацієнтів 2 групи продовжувала збільшуватись і сягала  $8,35 \pm 0,11$  в полі зору, що вірогідно відрізнялось від показників в попередній термін спостереження (при  $p < 0,05$ ).

До сьомої доби післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів 2 групи показник середньої кількості фібробластів продовжував збільшуватись, сягнув  $10,44 \pm 1,09$  в полі зору та вірогідно

відрізнявся від значень в попередній термін спостереження (на п'яту добу –  $8,35 \pm 0,11$  в полі зору (при  $p < 0,05$ )).

Морфометричне дослідження середньої кількості епітеліоцитів на першу добу спостереження визначило, що в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом показник становив  $0,13 \pm 0,06$  в полі зору.

На третю добу післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів кількість епітеліоцитів значно збільшилась і становила  $3,7 \pm 0,08$  в полі зору.

На п'яту добу післяопераційного періоду морфометричне дослідження визначило, що середня кількість епітеліоцитів в мазках-відбитках ран пацієнтів продовжувала збільшуватись і сягала  $5,62 \pm 0,06$  в полі зору, що вірогідно відрізнялось від показників в попередній термін спостереження (при  $p < 0,05$ ).

На сьому добу післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран кількість епітеліальних клітин значно збільшилась, порівняно з попереднім терміном спостереження. Середня їх кількість склала  $12,43 \pm 1,96$  в полі зору (на п'яту добу –  $5,62 \pm 0,06$  в полі зору).

Таким чином, підводячи підсумки результатів клініко-лабораторного обстеження хворих з ОФДПР та аналізу змісту проілюстрованих виписок з тематичних історій хвороб слід зауважити, що у них прослідковується нестабільна динаміка позитивних змін у загальному стану та у гнійній рані.

Прослідковується також відсутність вираженої динаміки змін кількості нейтрофільних гранулоцитів, що свідчить про пізній перехід запальної стадії ранового процесу в регенераторну.

Визначено, що кількість лімфоцитів та моноцитів була вірогідно більшою на ранніх термінах спостереження, а моноцити визначалась в цитограмах навіть на 7 добу.

Лікування хворих з ОФДПР за протоколом надання медичної допомоги призводить лише до часткової корекції виявлених порушень.

Це потребує введення до складу лікувальних заходів препаратів, що безпосередньо впливають на відновлення оксигенації пошкоджених тканин, впливають на стан антиоксидантної системи організму та підвищують кількість фагоцитуючих клітинних структур в гнійній рані.

#### **4.2. Оцінка результатів комплексного лікування хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота, що проводилося відповідно до протоку надання медичної допомоги із включенням до його складу препарату «Ліпін»**

Отримані дані щодо ефективності застосування препарату «Ліпін» в комплексному лікуванні хворих з ОФДПР стали підґрунтям дослідження ефективності застосування нанокапсул фосфатидилхоліну в комплексному лікуванні.

Враховуючи аналіз зміни параметру П-1 нами доведено доцільність застосування препарату «Ліпін»: на третю добу лікування у хворих першої клінічної групи відмічалось покращення загального соматичного стану, а саме: зниження температури тіла, зменшення больового синдрому, початок нормалізації функції жування та покращення апетиту.

Аналіз сумарної кількості балів показника П-1 дозволив нам спостерігати наявність суттєвих змін у загальному стані хворих. У пацієнтів першої групи загальний сумарний показник тривалості лікування склав  $13,32 \pm 0,6$  (при  $P \leq 0,05$ ).

Динаміку змін загального середнього балу показника П-1 наведено в таблиці 4.12.



Таблиця 4.12

**Показник сумарного балу щодо динаміки змін загального стану при лікуванні хворих з ОФДПР, що проводилося відповідно до протоколу надання медичної допомоги із включенням до його складу препарату «Ліпін»**

№ п/п	Показник	Перша група, (лікування за протоколом з доповненням) n=50			
		Доба спостереження			
		1	3	5	7
1	П 1.1 – температура	2,41	1,07	0,38	0,00
2	П 1.2 – пульс	1,37	0,86	0,03	0,00
3	П 1.3 – біль	2,31	1,38	1,03	0,00
4	П 1.4 – порушення функції жування	1,00	0,57	0,46	0,00
5	П 1.5 – порушення функції ковтання	1,00	0,46	0,27	0,00
6	П 1.6 – порушення функції мови	0,16	0,13	0,00	0,00
Всього		8,25	4,47	2,61	0,00

Примітка: при  $P \leq 0,05$ .

Аналізуючи наведені дані, можна дійти до висновку, що на 1-й та 3-й день лікування суттєвих клінічних змін динаміки показників П-1, П-2, П-3 в обох клінічних групах не спостерігалось. Це лише стосувалося показників П-1.3 (на третій день загальний сумарний бал знизився на  $0,95 \pm 0,12$ ), П-1.4 (достовірне зниження на  $0,48 \pm 0,12$  бала), та П-1.6 – на  $0,05 \pm 0,01$  бала. В першій клінічній групі у 87% хворих зберігалися місцеві ознаки запалення при загальному достовірному середньому балі.

На відміну від пацієнтів другої групи, в першій було зафіксовано достовірне зменшення показника ендогенної інтоксикації на  $1,1 \pm 0,21$  бали.

У більшості пацієнтів першої клінічної групи (67% від загальної кількості) на третій день після оперативного втручання відзначалося достовірне зменшення показника П-1.1 на  $1,31 \pm 0,09$  бали з відміченням слабкості, погіршенням загального самопочуття. У 47% пацієнтів цієї групи спостерігався больовий синдром, але його інтенсивність у порівнянні з попередніми днями зменшилася.

На п'яту добу після хірургічного втручання у хворих першої клінічної групи у 58% випадків температура тіла спостерігалася в межах норми, що є доказом ефективності проведення лікування, а у 87,5% від загальної кількості хворих спостерігалось зменшення больового синдрому з низькою його інтенсивністю, а у 9% хворих він був відсутній. В першій клінічній групі у 85% випадків зберігалися лише загальні ознаки запалення із зменшенням сумарного балу на  $2,15 \pm 0,45$ .

У хворих, яким в складі комплексної терапії був застосований препарат «Ліпін», інтенсивність больового синдрому зменшилася у 89% хворих із вираженим покращенням їх самопочуття.

На 7 добу після проведеного оперативного втручання у 56% пацієнтів не спостерігалось больового синдрому, а в 97% випадків від загальної кількості хворих 1 групи відмічалася нормальна температура тіла.

У зміні параметра П-2 спостерігалися дещо більші зміни в різні терміни лікування (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

**Показник сумарного балу щодо локальних змін при лікуванні хворих з ОФДПР, що проводилося відповідно до протоколу надання медичної допомоги із включенням до його складу препарату «Ліпін»**

№ п/п	Показник	Перша група, (лікування за протоколом з доповненням) n=50			
		Доба спостереження			
		1	3	5	7
1	П 2.1– колатеральний набряк	1,00	1,00	0,76	0,00
2	П 2.2.– відкривання рота	2,45	1,72	1,25	0,45
3	П 2.3. – обмеження рухів язика	1,00	0,03	0,00	0,00
4	П 2.4 – клітковинні простори та їх кількість	5,00	5,00	2,30	1,24
5	П 2.5 – особливості стану тканин рани	3,42	2,64	2,00	1, 67
6	П 2.6 – характер ранового вмісту	2,00	2,00	1,07	1,00
Всього		14,87	12,39	7,38	4,36

Примітка: при  $P \leq 0,05$ .

Зменшення сумарного балу показника локальних змін у більших межах, щодо їх зниження, спостерігалось в групі хворих у консервативне лікування яких був включений препарат «Ліпін». Особливо це стосувалося параметрів: П-2.5 та П- 2.6. Достовірне зниження цих показників в 1 групі спостерігалось вже на 3 добу.

На 3 добу у хворих 1 групи було зафіксовано зменшення гіперемії шкірних покривів, зменшення колатерального набряку, також змінювалася якісна та кількісна характеристика ранового вмісту. У хворих 1 клінічної групи зменшення балу показника П-2.1 на 3-тю добу лікування не спостерігалось, лише у проміжок з 3-ї по 5-ту добу нами зафіксовано різницю у  $0,23 \pm 0,03$  бала. Нами отримано дані щодо зниження показника П-2.2, але його градація зміни спостерігалася меншою, ніж в показника П 2-1.1, а саме: на 3-тю добу різниця склала  $0,73 \pm 0,06$  у хворих 1 групи та  $0,71 \pm 0,06$  у пацієнтів 2 групи; на 5-ту добу –  $0,47 \pm 0,03$  та  $0,29 \pm 0,02$ , на 7-му добу –  $0,80 \pm 0,09$  та  $0,55 \pm 0,06$  відповідно. Таким чином ефективність застосування нанокапсул фосфатидилхоліну зафіксовано на 5-ту та 7-му добу лікування.

При аналізі динаміки клінічних змін показника П-3, особливих цифрових значень набули параметри, що характеризують зменшення об'єму гнійного ексудату та строків епітелізації рани (табл. 4.14).

*Таблиця 4.14*

**Показник сумарного балу щодо динаміки клінічних змін у гнійній рані при лікуванні хворих з ОФДПР, що проводилося відповідно до протоколу надання медичної допомоги із включенням до його складу препарату «Ліпін»**

№ п/п	Показник	Перша група, (лікування за протоколом з доповненням) n=50			
		Доба спостереження			
		1	3	5	7
1	П 3.1 – кількість гнійного ексудату	1,00	1,00	0,25	0,00
2	П 3.2 – наявність грануляційної тканини	2,00	2,00	1,00	0,60

3	Показник 3.3 – епітелізація рани	2,00	2,00	1,38	1,00
Всього		5,00	5,00	2,63	1,60

Примітка: при  $P \leq 0,05$ .

По всіх 3 параметрах достовірно зниження цих показників у більшому ступені зафіксовано при лікуванні хворих 1 клінічної групи: ексудація гнійного вмісту спостерігалася на  $3,57 \pm 0,71$  добу із достовірним зменшенням загального середнього показника на  $3,28 \pm 0,15$  бала, наявність перших грануляцій було зафіксовано на  $3,73 \pm 0,26$  добу (зменшення сумарного показника на  $2,85 \pm 0,18$  бала), а ознаки епітелізації – на  $5,15 \pm 0,58$  добу (зменшення сумарного показника на  $4,25 \pm 0,71$  бала).

Звертає на себе увагу динаміка змін площі запального інфільтрату при лікуванні хворих з ОФДПР, що є доказом ефективності включення в консервативну терапію препарату «Ліпін». У 91% від загальної кількості хворих 1 клінічної групи на 3-ту, 5-ту та 7-му добу після оперативного втручання відмічалася достовірно зниження площі запального інфільтрату (табл. 4.15).

Аналізуючи отримані дані можна дійти до висновку, що в групі хворих де в комплексному лікуванні були застосовані нанокапсули фосфатидилхоліну, розсмоктування запального інфільтрату проходить у більш короткі строки, що зменшує терміни їх перебування в стаціонарі.

У 1 клінічній групі хворих спостерігалася достовірно зниження показника П-3.1. Вже на 3-тю добу лікування у 87% хворих цієї групи не відмічалася зменшення гнійного вмісту в рані без зниження загального середнього показника із спостереженням місцевих ознак запалення.

Таблиця 4.15

**Порівняльна дані щодо динаміки змінення площі запального інфільтрату при лікуванні хворих з ОФДПР, що проводилося відповідно до протоколу надання медичної допомоги із включенням до його складу препарату «Ліпін»**

Доба лікування	Площа запального інфільтрату, см <sup>2</sup>
	1 група, (лікування за протоколом з доповненням) (n=70)
1	134,67±18,35*
3	72,56±11,35**
5	44,75±5,14*
7	6,85±1,14**

Примітка: \*– при  $P \leq 0,05$ ; \*\*– при  $P \leq 0,001$ .

На 5-ту добу після оперативного втручання у 86,5% пацієнтів 1 клінічної групи спостерігалася рана, що гранулює з першими ознаками епітелізації. Різниця в загальному балі у хворих, що лікувалися за протоколом з доповненням, зафіксовано дещо більшою, ніж в 2-ій групі хворих:  $0,75 \pm 0,3$  та  $0,32 \pm 0,02$  відповідно, що свідчить про ефективність запропонованого лікування.

На 7-му добу відмічено достовірне зниження показника П-3.1 на  $0,25 \pm 0,02$  бали у першій групі, на відміну від хворих 2-ї групи де цей показник знижувався на  $0,68 \pm 0,04$  бала. Достовірне зниження сумарного бала показника П-3.3 в 1 клінічній групі зафіксовано лише на 5-ту добу лікування ( $0,62 \pm 0,03$ ), але у 2-ій групі цей показник був меншим –  $0,05 \pm 0,01$ , тобто ефективність

застосування препарату «Ліпін» щодо часу епітелізації рани фіксується на саме на 5-ту добу.

Таким чином, можна дійти до висновку, що нормалізація клінічних показників при консервативному лікуванні хворих з ОФДПР визначається у різні строки лікування та має відмінності в порівнянні ефективності авторської методики з традиційним лікуванням (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

**Порівняльна характеристика нормалізації показника П-1 у хворих з ОФДПР в залежності від методики комплексного лікування**

№	Показник П-1	Доба лікування	
		1 група, (лікування за протоколом з доповненням), (n=50)	2 група, (лікування за протоколом), (n=20)
1	П 1.1 – температура	5,21±0,40 *	5,83±0,52 *
2	П 1.2 – пульс	6,82±0,65 *	7,41±0,38 **
3	П 1.3 – біль	7,15±0,54 *	7,92±0,75 *
4	П 1.4 – порушення функції жування	2,82±0,31 *	2,95±0,56 *
5	П 1.5 – порушення функції ковтання	3,23±0,74 *	3,81±0,47 **
6	П 1.6 – порушення функції дихання	1,27±0,14 *	1,43±0,12 *
7	П 1.7 – порушення функції мови	2,83±0,35 *	3,26±0,28 *

Примітка: \* – при  $P \leq 0,05$ ; \*\* – при  $P \leq 0,01$ .

Аналізуючи дані, щодо динаміки клінічних змін при загоєнні гнійної рани, слід звернути увагу на те, що достовірне зменшення кількісного складу гнійного вмісту у хворих 1-ї клінічної групи відмічається на  $2,56 \pm 0,14$  доби раніше, ніж у пацієнтів 2-ї групи, відсутність колатерального набряку раніше на  $1,92 \pm 0,24$ , а відсутність гнійного вмісту рани – на  $1,4 \pm 0,19$  доби (при  $P \leq 0,001$ ). Перші ознаки епітелізації рани у хворих 1 групи нами зафіксовані на  $2,1 \pm 0,18$  доби раніше, ніж у пацієнтів 2-ї клінічної групи, а поява грануляцій – раніше на  $2,35 \pm 0,27$  доби.

Проводячи порівняльний аналіз динамік змін інших клінічних показників ефективності лікування нами помічено аналогічну залежність (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

**Порівняльна характеристика нормалізації клінічних ознак загоєння гнійної рани у хворих з ОФДПР в залежності від методики комплексного лікування**

№	Показник	Доба лікування	
		1 група, (n=50)	2 група, (n=20)
1	Гіперемія країв рани	$4,70 \pm 0,87$	$5,23 \pm 0,62$
2	Наявність запального інфільтрату	$5,15 \pm 0,34$	$5,92 \pm 0,54$
3	Колатеральний набряк	$4,73 \pm 0,61$	$5,29 \pm 0,61^*$
4	Гнійний вміст рани	$5,24 \pm 0,37$	$5,92 \pm 0,32^{**}$
5	Появлення грануляцій	$5,65 \pm 0,42$	$6,27 \pm 0,64^*$
6	Епітелізація країв рани	$6,52 \pm 0,73$	$7,19 \pm 0,53^*$
7	Накладення вторинних швів	$8,23 \pm 0,75$	$9,45 \pm 0,68^*$

Примітка: \* – при  $P \leq 0,001$ ; \*\* – при  $P \leq 0,005$ .



В групі пацієнтів, які лікувались за протоколом з доповненням, середня кількість незмінених еритроцитів на 1 добу складала  $1,86 \pm 0,01$  в полі зору, що було вірогідно меншим (при  $p < 0,05$ ) за значення в групі пацієнтів, які отримували комплексне лікування за протоколом.

На третю добу спостереження в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів 1 групи кількість незмінених еритроцитів значуще підвищилась і сягнула  $32,47 \pm 0,17$  в полі зору (в попередній термін спостереження  $1,86 \pm 0,01$  в полі зору ( $p < 0,05$ )). Але, середня кількість еритроцитів була вірогідно на 25 % меншою, ніж в групі порівняння (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

**Динаміка змін середньої кількості еритроцитів в мазках-відбитках ран  
(кількість в п/з)**

Показник		Лікування за протоколом з доповненням (n=20)
Термін спостереження		
Еритроцити незмінені	1 доба	$1,86 \pm 0,01$ *
	3 доба	$32,47 \pm 0,17$ *, **
	5 доба	$24,11 \pm 0,14$ *, **
	7 доба	0 *, **
Еритроцити змінені	1 доба	$47,20 \pm 3,88$
	3 доба	$18,36 \pm 0,95$ *, **
	5 доба	$2,14 \pm 0,30$ *, **
	7 доба	0 *, **

Примітки: \* - відмінності вірогідні порівняно з показниками в групі пацієнтів, що лікувалися за протоколом надання медичної допомоги ( $p < 0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ).

На п'яту добу групі пацієнтів, що лікувалися за протоколом з доповненням середня кількість незмінених еритроцитів в цитограмах значуще зменшилась і склала  $24,11 \pm 0,14$  в полі зору ( $p < 0,05$ ). Показник на 30 % був меншим за значення в попередній термін спостереження і майже втричі – меншим за значення в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом (табл. 4.18).

До третьої доби післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів 1 групи кількість змінених еритроцитів значуще зменшилась до  $18,36 \pm 0,95$  в полі зору (в попередній термін спостереження  $47,20 \pm 3,88$  в полі зору ( $p < 0,05$ )).

Звертає на себе увагу, що середня кількість змінених еритроцитів була вірогідно на 30 % меншою, ніж в групі порівняння.

На п'яту добу спостереження в групі пацієнтів, що лікувалися згідно з протоколом надання медичної допомоги з доповненням середня кількість змінених еритроцитів в цитограмах значуще зменшилась і склала  $2,14 \pm 0,30$  в полі зору (при  $p < 0,05$ ).

Показник у 8,5 разів був меншим за значення в попередній термін спостереження і у 9 разів – меншим за значення в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом з доповненням.

На сьому добу післяопераційного періоду в цитограмах пацієнтів, які отримували лікування за протоколом з доповненням змінені еритроцити на сьому добу післяопераційного періоду не визначались.

В групі пацієнтів, які лікувались за протоколом з доповненням, кількість незмінених нейтрофільних гранулоцитів на першу добу в середньому складала  $5,79 \pm 0,49$  в полі зору, що було вірогідно меншим (при  $p < 0,05$ ) за значення в

групі пацієнтів, які лікувалися за протоколом надання медичної допомоги (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

**Динаміка змін середньої кількості нейтрофільних гранулоцитів в мазках-відбитках ран (кількість в п/з)**

Показник Термін спостереження		Лікування за протоколом з доповненням, (n=20)
Нейтрофільні гранулоцити незмінені	1 доба	5,79±0,49 *
	3 доба	1,23±0,01 *, **
	5 доба	0 *, **
	7 доба	0
Нейтрофільні гранулоцити змінені	1 доба	0,2±0,03
	3 доба	9,46±0,11 *, **
	5 доба	2,55±0,03 *, **
	7 доба	0 *, **

Примітки: \* - відмінності вірогідні порівняно з показниками в групі пацієнтів з традиційною методикою лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ).

На третю добу спостереження в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів, що отримували комплексне лікування за протоколом з доповненням кількість незмінених нейтрофільних гранулоцитів значуще зменшилась до

1,23±0,01 в полі зору (в попередній термін спостереження 5,79±0,49 в полі зору (при  $p<0,05$ ). Але, середня кількість незмінених нейтрофільних гранулоцитів була вірогідно у 4,7 рази меншою, ніж в групі порівняння (табл. 4.19).

На п'яту добу морфометричне дослідження визначило, що в групі пацієнтів, що лікувалися за протоколом з доповненням незмінених нейтрофільних гранулоцитів в цитограмах не виявлялись (табл. 4.19).

В цитограмах пацієнтів, які отримували лікування за протоколом з доповненням незмінених нейтрофільних гранулоцитів на сьому добу післяопераційного періоду також не визначались (табл. 4.19).

В групі пацієнтів, які лікувались за протоколом з доповненням, середня кількість змінених нейтрофільних гранулоцитів на першу добу складала 0,20±0,03 в полі зору, що було вірогідно більшим (при  $p<0,05$ ) за значення в групі пацієнтів, які отримували лікування згідно протоколу надання медичної допомоги (табл. 4.19).

На третю добу післяопераційного періоду аналогічна тенденція виявлена нами в групі пацієнтів, що отримували лікування за протоколом з доповненням: показник значуще збільшився до 9,46±0,11 в полі зору (в попередній термін спостереження 0,20±0,03 в полі зору (при  $p<0,05$ ).

Слід відмітити той факт, що середня кількість змінених нейтрофільних гранулоцитів була вірогідно на 50 % меншою, ніж в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом (табл. 4.19).

На п'яту добу післяопераційного періоду морфометричне дослідження визначило, що в 1 групі пацієнтів середня кількість змінених нейтрофільних гранулоцитів в цитограмах значуще зменшилась і склала 2,55±0,03 в полі зору (при  $p<0,05$ ). Показник у 3,7 рази був меншим за значення в попередній термін спостереження і у 3 рази – меншим за значення в 2 групі хворих (табл. 4.19).

В цитограмах пацієнтів, які отримували лікування за протоколом з доповненням змінених нейтрофільних гранулоцитів на сьому добу післяопераційного періоду не визначались (табл. 4.19).

В групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом з доповненням, кількість лімфоцитів на першу добу в середньому складала  $1,04 \pm 0,04$  в полі зору, що було вірогідно меншим (при  $p < 0,05$ ) за значення в групі пацієнтів, які отримували комплексне лікування згідно з протоколом надання медичної допомоги (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

**Динаміка змін середньої кількості лімфоцитів і моноцитів в мазках-відбитках ран (кількість в п/з)**

Показник Термін спостереження		Лікування за протоколом з доповненням, (n=20)
Лімфоцити	1 доба	$1,04 \pm 0,04$ *
	3 доба	$3,82 \pm 0,07$ *, **
	5 доба	$1,65 \pm 0,06$ *, **
	7 доба	0 **
Моноцити	1 доба	$1,66 \pm 0,08$ *
	3 доба	$8,54 \pm 0,73$ *, **
	5 доба	$1,13 \pm 0,06$ *, **
	7 доба	0 *, **

Примітки: \* - відмінності вірогідні порівняно з показниками в групі пацієнтів з традиційною методикою лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ).

На третю добу спостереження в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів, що отримували комплексне лікування за протоколом з доповненням кількість лімфоцитів значуще збільшилась більш ніж в три рази до  $3,82 \pm 0,07$  в полі зору (в попередній термін спостереження  $1,04 \pm 0,04$  в полі зору (при  $p < 0,05$ )).

Звертає на себе увагу той факт, що середня кількість лімфоцитів була вірогідно у 1,4 рази меншою, ніж в групі пацієнтів, які в післяопераційному періоді отримували лікування за протоколом (табл. 4.20).

На п'яту добу морфометричне дослідження визначило, що в цитограмах пацієнтів, які отримували комплексне лікування за протоколом з доповненням середня кількість лімфоцитів вірогідно зменшилась і склала  $1,65 \pm 0,06$  в полі зору. Показник майже в 4 рази був меншим за значення в групі пацієнтів традиційним веденням післяопераційного періоду (табл. 4.20).

На сьому добу післяопераційного періоду в цитограмах пацієнтів, які отримували лікування за протоколом з доповненням лімфоцити на сьому добу післяопераційного періоду також не визначались (табл. 4.20).

На першу добу спостереження в групі пацієнтів, які лікувались за протоколом з доповненням, середня кількість моноцитів на першу добу складала  $1,66 \pm 0,08$  в полі зору, що було вірогідно меншою (при  $p < 0,05$ ) за значення в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом (табл. 4.20).

Виражене збільшення кількості моноцитів виявлено нами третю добу післяопераційного періоду – показник значуще збільшився до  $8,54 \pm 0,73$  в полі зору (в попередній термін спостереження  $1,66 \pm 0,08$  в полі зору (при  $p < 0,05$ )).

На п'яту добу середня кількість змінених нейтрофільних гранулоцитів в цитограмах значуще зменшилась і становила  $1,13 \pm 0,06$  в полі зору (при

$p < 0,05$ ). Показник у 7,5 разів був меншим за значення в попередній термін спостереження і у п'ять разів – меншим за значення в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом (табл. 4.20).

В цитограмах пацієнтів моноцити на сьому добу післяопераційного періоду не визначались (табл. 4.20).

В групі пацієнтів, які лікувались за протоколом з доповненням, середня кількість фібробластів в цитограмах поверхневих біопсій на першу добу складала  $1,74 \pm 0,01$  в полі зору, що було вірогідно більшим (при  $p < 0,05$ ) за значення в групі пацієнтів, які отримували комплексне лікування за протоколом (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

**Динаміка змін середньої кількості фібробластів та епітеліоцитів в мазках-відбитках ран (кількість в п/з)**

Показник Термін спостереження		Лікування за протоколом з доповненням (n=20)
Фібробласти	1 доба	1,74±0,07 *
	3 доба	5,69±0,06 *, **
	5 доба	11,27±1,02 *, **
	7 доба	14,26±1,48 *, **
Епітелій	1 доба	0,16±0,07
	3 доба	5,91±0,08 *, **
	5 доба	10,38±1,24 *, **
	7 доба	20,37±1,82 *, **

Примітки: \* - відмінності вірогідні порівняно з показниками в групі пацієнтів з традиційною методикою лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ).

На третю добу спостереження в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів виявлено тенденцію до збільшення кількості фібробластів – показник значуще збільшився до 5,69±0,06 в полі зору (в попередній термін спостереження 1,74±0,07 в полі зору (при  $p < 0,05$ ). Але, середня кількість фібробластів була вірогідно на 63 % більшою, ніж в групі порівняння (табл. 4.21).



На п'яту добу в 1 групі пацієнтів середня кількість фібробластів в цитограмах значуще збільшилась і склала  $11,27 \pm 1,02$  в полі зору (при  $p < 0,05$ ). Показник на 98 % був більшим за значення в попередній термін спостереження і на 35 % більшим за значення в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом (табл. 4.21).

В цитограмах пацієнтів, які отримували лікування за протоколом з доповненням середня кількість фібробластів на сьому добу післяопераційного періоду значуще збільшилась і становила  $14,26 \pm 1,48$  в полі зору (при  $p < 0,05$ ). Показник на 26,5 % перевищував значення в попередній термін спостереження і на 36 % був більшим за значення в групі пацієнтів, які отримували післяопераційне лікування за протоколом (табл. 4.21).

В групі пацієнтів, які в післяопераційному періоді отримували лікування за протоколом з доповненням, середня кількість епітеліальних клітин на першу добу складала  $0,16 \pm 0,07$  в полі зору, що вірогідно не відрізнялось (при  $p < 0,05$ ) за значення в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом (табл. 4.21).

На третю добу післяопераційного періоду в цитограмах поверхневих біоптатів ран пацієнтів середня кількість епітеліоцитів також значуще збільшилась до  $5,91 \pm 0,08$  в полі зору ( $p < 0,05$ ) та була на 60 % більшою, ніж в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом (табл. 4.21).

В 1 групі пацієнтів на п'яту добу середня кількість епітеліальних клітин в цитограмах значуще збільшилась і склала  $10,38 \pm 1,24$  в полі зору (при  $p < 0,05$ ). Показник майже вдвічі був більшим за значення в попередній термін спостереження і за значення в групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом (табл. 4.21).

В цитограмах пацієнтів, які отримували лікування за протоколом з доповненням середня кількість епітеліоцитів на сьому добу післяопераційного періоду значуще збільшилась і становила  $20,37 \pm 1,82$  в полі зору (при  $p < 0,05$ ). Показник у 2 рази перевищував значення в попередній термін спостереження

і на 64 % був більшим за значення в групі пацієнтів, які отримували комплексне лікування за протоколом (табл. 5.4).

Таким чином, аналіз динаміки клінічних змін загально-соматичного стану пацієнтів, локальних змін та змін у гнійній рані, дозволяє стверджувати, що нормалізація всіх показників в групі хворих з ОФДПР, що отримували препарат «Ліпін» в комплексному лікуванні, достовірно відбувається на  $1,24 \pm 0,38$  добу раніше, ніж у хворих, що лікувалися загальноприйнятою методикою.

Порівнюючи отримані нами цитологічні і цитометричні дані, можна стверджувати, що запропонована нами методика комплексного лікування з доповненням оптимізує терміни реалізації репаративного процесу в рані. Прискорення гемостазу, оксигенації пошкоджених тканин, проявляється вірогідно меншою середньою кількістю (від 30 до 50 %) незмінених і змінених еритроцитів в мазках-відбитках ран.

Отже, співставлення даних клінічних ознак перебігу ОФДПР, кількісного та якісного клітинного складу ексудату в групах порівняння підтверджує біологічну доцільність та обґрунтовує необхідність додаткового введення до складу протокольного лікування нових фармакологічних препаратів, що мають виражену антигіпоксантичну та антиоксидантну дію, що впливає на підвищення місцевого неспецифічного імунітету.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Григоров С.Н. Современные принципы лечения гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области / С.Н Григоров., А.А Григорова., А.В Рак [и др. ] // Інноваційні технології – в стоматологічну практику: Матеріали III (X) з'їзду Асоціації стоматологів України, Полтава, 16-18 жовтня 2008 р. – Полтава, 2008. – С. 285.
2. Рузин Г. П. Возможности компьютерного прогнозирования течения воспалительных процессов челюстно-лицевой области / Г.П. Рузин, Е.Н. Вакуленко // Актуальные вопросы стоматологии : сборник научных трудов, посвященный 95-летию со дня рождения проф. М.А. Макиенко. – Самара : Офорт, 2013. – С. 203–205.
3. Рузин Г.П. Успешные результаты лечения осложнений флегмон челюстно-лицевой области / Г.П. Рузин, О.А. Свидло // Новые технологии в стоматологии: XVI международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, Санкт-Петербург, 16-18 мая 2011 г. / Санкт-Петербургская мед. акад. последипл. образования. – СПб., 2011. – С. 151.
4. Рузин Г. П. Возможность профилактики развития осложнений флегмон на основании их раннего прогнозирования / Г.П.Рузин, Е.Н. Вакуленко // Перспективные научные направления в современной стоматологии : сборник трудов II стоматологического конгресса Республики Беларусь, Минск, 22-24 октября 2014 г. / под общ. ред. И.О. Походенко-Чудаковой, И.В. Токаревича. – Минск, 2014. – С. 134-138.
5. Чекман І.С. Нанотехнологии и наноматериалы: применение в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / І.С. Чекман, В.О. Маланчук, М.А. Гордійчук // Укр.мед.часопис, 6(74) – XI/XII – 2009. – С.95-97.
6. Маланчук В.А. Частота встречаемости патологических изменений в тканях челюстей и корреляции морфологических показателей поражения при одонтогенном остеомиелите у лиц с наркотической зависимостью / В.А. Маланчук, В.В. Григоровский, И.С. Бродецкий // Дентал Юг. – 2010. – №3. – С. 44-49.

7. Рузин Г.П. Тактика семейного врача при флегмонах лица и шеи / Г.П. Рузин, В.П. Голик // Харківська хірургічна школа. – 2012 – №4. – С.96-99.
8. Рак А.В. Показатели эндогенной интоксикации у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / А.В. Рак, С.Н. Григоров // Стоматологічні новини. – 2012-2013. – Вип. 11/12 : Актуальні проблеми хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії : Матеріали міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 100-річчя з дня народження першого завідувача кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професора О.В. Ковалю, Львів, 24 жовтня 2013 р. – С. 91.
9. Маланчук В.О. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія / В.О Маланчук, О.С Воловар, І.Ю. Гарляускайте // – К.: ЛОГОС, 2011. – С. 220-225.
10. Рузин Г.П. Сравнительная цитологическая характеристика гнойных ран челюстно-лицевой области / Г.П. Рузин, А.В. Рак, С.Н. Григоров // Стоматолог. – 2013. – № 2. – С. 26-29.
11. Тец В.В. Бактериальные сообщества / под ред. В.В. Теца // Клеточные сообщества. – СПб. : СПбГМУ, 1998. – С. 15-73.
12. Тец В.В. Роль микрофлоры полости рта в развитии заболеваний человека / В.В. Тец // Стоматология – 2008. – № 3. – С. 76-80.
13. Морозова М.Н. Диагностическая и прогностическая ценность определения показателей эндогенной интоксикации и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов при одонтогенной флегмоне / М.Н. Морозова, В.А. Белоглазов, Ф.Н. Ильченко, М.М. Сербул // Клінічна хірургія. – 2010. – № 10. – С. 32-35.
14. Рузин Г.П. Интра- и послеоперационное обезболивание при лечении гнойных процессов челюстно-лицевой области / Г.П. Рузин,

Г.Г. Бида, Е.Н. Вакуленко, О.В.Ткаченко // Стоматолог-практик :Медицинский бизнес – Москва, 2012 – №140. – С 45-50.

15. Свидло О.А. Морфологическое обоснование лечения воспалительной контрактуры жевательных мышц / О.А. Свидло, Г.П. Рузин // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием . Паринские чтения, Белоруссия, Минск 2010 – С. 56-78.

16. Куцевалова О.Ю. Микробные биоценозы при гнойной хирургической инфекции мягких тканей : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 03.00.07 «Микробиология» / О.Ю. Куцевалова. – Ростов на Дону, 2005. – 21 с.

17. Маджанова Е.Р. Патогенетическое обоснование коррекции нарушений гомеостаза при острой хирургической патологии посредством антиоксидантной, антигипоксантной и антицитокиновой терапии : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / Е.Р. Маджанова. – СПб., 2004. – 21 с.

18. Цымбалов О.В. Патогенетические принципы иммуномодуляции гомеостаза у больных с флегмонами челюстно-лицевой области : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / О.В. Цымбалов. – СПб., 2005. – 44 с.

19. Алексеева Ю.В. Этиологическая диагностика и оптимизация лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области на основании определения генетических маркеров микроорганизмов возбудителей : автореф. дис. канд. мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология», 03.00.07. «Микробиология» / Ю.В. Алексеева. – М., 2005. – 24 с.

20. Тимофеев О.О. Щелепно-лицева хірургія / О.О. Тимофеев. – К: ВСВ «Медицина», 2011. – С. 193.

21. Вакуленко К.М. Современные требования к организации лечения больных с воспалительными и травматическими повреждениями челюстно-лицевой

области / К.М. Вакуленко, О.А. Свидло // Вестник РГМУ / РНИМУ им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 1. – С. 134-136.

22. Рекова Л.П. Динамика показателей перекисного окисления липидов в зависимости от вида острого одонтогенного воспалительного процесса / Л.П. Рекова, М.В. Сторожева // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №2. – С. 42-45.

23. Зуев В.П. Возможность ранней диагностики гнойно-воспалительных осложнений ран челюстно-лицевой области и шеи с помощью акустического кожного анализатора / В.П. Зуев, В.И. Кравец // Стоматология. – 2000. – № 3. – С. 33-35.

24. Кулакова А.А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия / А.А. Кулакова, Т.Г. Робустова, А. И. Неробеева. – М: ГЭОТАР- Медиа, 2010. – С 327-330.

25. Робустова Т.Г. Абсцессы и флегмоны лица и шеи / под ред. В.М. Безрукова, Т.Г. Робустовой // Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Т. 1. – М. : Медицина, 2000. – С. 250-296.

26. Свидло О.А. Применение L-лизина эхсцината в комплексном лечении контрактур жевательных мышц воспалительного генеза / О.А. Свидло, Г.П. Рузин // Материалы XVII международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, Россия, г. Санкт-петербург 2012 – С. 67-76.

27. Чергештов Ю.И. Клинико-генетический подход к профилактике при одонтогенных флегмонах / Ю.И. Чергештов, Л.В. Акуленко, М.А. Сучилина // Матер. VII Всерос. Науч. Форума с межд. уч. «Стоматология – 2005». – С. 283-284.

28. Ткаченко П. І. Гострі одонтогенні процеси щелепно-лицевої ділянки в дітей (періостит, остеомієліт, лімфаденіт) / П. І. Ткаченко, О. В. Гуржій, С. О. Білоконь. – Львів, 2006. – 101 с.

29. Грецких Е.В. Преимущества использования комбинированной сорбентной и антигомотоксической терапии при лечении острых гнойных процессов мягких тканей челюстно-лицевой области / Е.В. Грецких, Г.П. Рузин, М.В. Сторожева // *Материалы XVII международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов.* – Россия, г. Санкт-Петербург, 2012. – С. 68-98.
30. Ткаченко П. І. Клініко-мікробіологічна характеристика гострого остеомієліту тіла нижньої щелепи / П. І. Ткаченко, С. О. Білоконь, Н. М. Лохматова // *Український стоматологічний альманах.* – 2007. – № 6. – С. 55-58.
31. Ткаченко П. І. Клініко-статистична характеристика гострого гнійного лімфаденіту щелепно-лищевої ділянки у дітей / П. І. Ткаченко, Ю. Б. Лобач // *III(X) з'їзд Асоціації стоматологів України : тези доп.* – Полтава, 2008. – С. 337-338.
32. Тарасенко С.В. Клинико-микробиологическое обоснование профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / С.В. Тарасенко. – М., 2002. – 49 с.
33. Рогинский В.В. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области у детей / В.В. Рогинский, А.И. Воложин. – М. : Детстомиздат, 1998. – 272 с.
34. Мубаракова Л.Н. Алгоритм диагностики нарушения костной ткани челюстей при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / Л.Н. Мубаракова // *Стоматология.* – 2008. – № 3. – С. 52-54.
35. Александров М.Т. Флуоресцентная диагностика при изучении микрофлоры гнойной раны больных с флегмонами челюстно-лицевой области / М.Т. Александров, А.И. Шайхалиев // *Стоматология для всех.* – 2000. – № 4. – С. 39-42.
36. Губин М.А. Местные клинические особенности проявлений неклостридиальной анаэробной инфекции у больных с флегмонами челюстно-

лицевой области и шеи / М.А. Губин, Ю.М. Харитонов, Р.Н. Киков // Материалы VII Всероссийского Научного Форума «Стоматология–2005». – М., 2005. – С. 86-87.

37. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in diseases / M. Akdis, S. Burgler, R. Cramer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. – Vol. 127, № 3. – P. 701-721.

38. Krieg C. Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptors on lymphocytes and endothelial cells / C. Krieg, S. Letourneau, G. Pantaleo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107, № 26. – P. 1190-1211.

39. Прохвятилов Г.И. Инфекции головы и шеи. Хирургические инфекции / Г.И. Прохвятилов, Л.А. Глазников. – СПб. : Питер, 2003. – 864 с.

40. Супиев Т.К. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области / Т.К. Супиев. – М. : Издательство «МЕДпресс», 2001. – 160 с.

41. Соловьёв М.М. Общие принципы диагностики и лечения абсцессов и флегмон / под ред. А.Г. Шаргородского // Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи : Руководство для врачей. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 267-291.

42. Воложин А.И. Осложнённое течение острого воспалительного процесса: ранняя диагностика и принципы лечения / А.И. Воложин, В.С. Агапов, Т.И. Сашкина [и др.] // *Стоматология.* – 1995. – № 1. – С. 34-37.

43. Астахова Ю.Р. Стандартизация обследования больных острой одонтогенной инфекцией с учётом прогноза заболевания / Ю.Р. Астахова, В.А. Коробкин, М.Н. Глазов, А.В. Ахмадов // VIII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2003. – С. 26.

44. Lindeboom J. A. Surgical Treatment for Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Cervicofacial Lymphadenitis in Children / J. A. Lindeboom // *Official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. 23-34.



45. Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 1998. – N 85 (2). – P. 168-172.
- Young I.S. Measurement of total antioxidant capacity / I.S. Young // J. Clin. Pathol. – 2001. – Vol. 54, N5.–P. 339.
46. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13-19.
47. Губин М.А. Нарушение гомеостаза и его коррекция в лечении гнойных заболеваний лица и шеи / М.А. Губин, Р.Н. Киков, Л.В. Шевченко, С.В. Ермоленко // XIII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2008. – С. 83.
48. Дурново Е.А. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофилов крови и ротовой полости у больных гнойно-воспалительным процессом в полости рта / Е.А. Дурново // Стоматология. – 2005. – № 3. – С. 29.
49. Бажанов Н.Н. Клиническое значение показателей деформируемости и плотности эритроцитов в оценке состояния больных с гнойно - воспалительными заболеваниями ЧЛЮ / Н.Н. Бажанов, В.Ю. Кассин, А.И. Шайхалиев, С.С. Ганина // VIII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат.конф. – СПб., 2003. – С. 27.
50. Ловлин В.Н. Иммунофизиологическая оценка эффективности иммунокоррекции при лечении больных, с флегмонами челюстно-лицевой области : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / В.Н. Ловлин. – Ставрополь, 2006. – 22 с.
51. Павлюченко И.И. Активность ферментов антирадикальной защиты в эритроцитах и раневом отделяемом у больных с осложненным течением сахарного диабета / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.Р. Федосов, [и др.] // XIV международная конференция и дискус. научный клуб «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». – Ялта-Гурзуф, 2006. – С. 215-216.
52. Программа регистрации сигналов хемиллюминотестера ЛТ-1 / И.И. Павлюченко, С.Р. Федосов, А.А. Басов – Свидетельство об официальной

регистрации программы для ЭВМ №2006611562. ; заявл. №2006610783 от 16.03.2006.

53. Губин М.А. Осложнения воспалительных заболеваний тканей челюстно-лицевой области / под ред. А.Г. Шаргородского // Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи : Руководство для врачей. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 404-447.

54. Фомичев Е.В. Атипичное и хроническое течение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, методы диагностики и лечения / Е.В. Фомичев, Н.В. Романенко // Стоматология. Спец. Вып. : Матер. III съезда САО. – М., 1996. – С. 85-86.

55. Покровская М.П. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран / М.П. Покровская, М.С. Макаров. – М. : Медгиз, 1942. – 42 с.

56. Петросян Н.Э. Исследование фибринолитического звена гемостаза при флегмонах челюстно-лицевой области на фоне применения различных методов гемокоррекции / Н.Э. Петросян, Н.А. Беляков, Э.А. Петросян, Т.В. Гайворонская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 5-6. – С. 72-75.

57. Петросян Н.Э. Оценка антикоагуляционного звена гемостаза при флегмонах челюстно-лицевой области на фоне применения различных методов гемокоррекции / Н.Э. Петросян, Н.А. Беляков, Э.А. Петросян, Т.В. Гайворонская // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 5. – С. 320-322.

58. Тимофеев А.А. Гнойная хирургия челюстно-лицевой области / А.А. Тимофеев. – К. : ООО «Червона Рута-Турс», 1995. – 170 с.

59. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А.А. Тимофеев. – К. : ООО «Червона Рута-Турс», 2002. – 1024 с.

60. Романов А.М. Оценка характера раневого процесса при одонтогенных флегмонах челюстно-лицевой области с помощью лазерной флюоресценции / А.М. Романов // Стоматология. – 2000. – № 6. – С. 27-30.

61. Царёв В.Н. Клиническая микробиология / В.Н. Царёв, Р.В. Ушаков. – М. : Медицина, 2006. – 664 с.
62. Яковлев А.Ю. Коррекция метаболизма больных перитонитом – к вопросу о средствах и тактике применения антигипоксантов / Яковлев А.Ю. // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – № 1. – С. 91-94.
63. Малевич О.Е. Техника комбинированного промывного дренирования гнойной раны челюстно-лицевой локализации / О.Е. Малевич, М.В. Шарыпов, О.И. Гребенченко, Н.Г. Идашкина // Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії : матеріали республік. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (14 жовтня 2010 р.) / ред. Г.П. Рузін ; редкол. В П. Голік [и др.]. – Х., 2010. – С. 57-58.
64. Anderson D. Factors that contribute to biomarker responses in humans including a study in individuals taking Vitamin C supplementation / D. Anderson // Mutat. Res. – 2001. – Vol. 480-481. – P. 337-347.
65. Шилов В.Н. Физико-химические механизмы развития и коррекции раневого процесса. Физико-химические механизмы коррекции раневого процесса (Сообщение 2) / В.Н. Шилов, В.И. Сергиенко // Эфферентная терапия. – 1997. – Т.3, №2. – С. 15-19.
66. Петросян Н.Э. Состояние конечного этапа свёртывания крови при флегмонах челюстно-лицевого отдела на фоне применения различных методов гемокоррекции / Н.Э. Петросян, Н.А. Беляков, Э.А. Петросян, Т.В. Гайворонская // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 5. – С. 316-320.
67. Петросян Н.Э. Исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при флегмонах лица на фоне применения различных методов гемокоррекции / Н.Э. Петросян // Новые технологии в стоматологии : Сборник науч. трудов. – М. – Краснодар, 2007. – С. 144-146.
68. Smith J. A. Antibiotic prophylaxis to prevent surgical site infections in oral and maxillofacial surgery / J. A. Smith // Current Therapy In. Oral and Maxillofacial Surgery. – 2012. – Vol. 62., № 5. – P. 67-78.

69. Геворкян О.В. Выбор тактики лечения одонтогенных остеомиелитов, осложнённых флегмонами : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / О.В. Геворкян. – Казань, 2001. – 22 с.
70. Кирпичев А.А. Особенности хирургического лечения тяжелого сепсиса в клинике общей и челюстно-лицевой хирургии / А.А. Кирпичев, В.Я. Лукашов // Труды XVI международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». – Ялта–Гурзуф, 2008. – С. 204-205.
71. Тер-Асатуров Г.П. Основные направления патогенетической терапии одонтогенных флегмон / Г.П. Тер-Асатуров, Т.П. Иванюшко // X Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2005. – С. 181-182.
72. Цеймах Е.А. Лечение при разлитых флегмонах шеи / Е.А. Цеймах, В.А. Тулупов, Ю.Ю. Гуревич, В.А. Зайцев // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160, № 2. – С. 35-37.
73. Witherow H. Midline odontogenic infections: a continuing diagnostic problem / H. Witherow, P. Washan, P. Blenkinsopp // Br. J. Plast. Surg. – 2003. – N 56 (2). – P. 173-175.
74. Титова С.Н. Разработка экспресс метода выбора антисептических средств для обработки гнойной раны челюстно-лицевой области : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / С.Н. Титова. – СПб., 2003. – 19 с.
75. Winterbourn C.C. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients / C.C. Winterbourn, I.H. Buss, T.P. Chan [et al.] // Crit Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 143-149.
76. Платонова В.В. Экспериментальное обоснование и клиническая разработка патогенетической терапии больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / В.В. Платонова. – М., 1999. –

222 с.

77. Платонова В.В. Метод патогенетической терапии при лечении больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / В.В. Платонова // VII Международная конференция челюстно-лицевых хир. и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2003. – С. 132-133.

78. Удальцова Н.А. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ВЗЧЛО) / Н.А. Удальцова, В.Н. Балин, Л.А. Ермолаева // Материалы VI Российского научного форума «Стоматология 2004». – С. 168-169.

79. Артёменко К.Л. Повышение эффективности антимикробной терапии у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой локализации / К.Л. Артёменко, В.В. Тец // X Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2005. – С. 12-13.

80. Лабазанов А.А. Выбор антибактериальной терапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области на основании анализа результатов микробиологического исследования гнойного отделяемого ран различного происхождения / А.А. Лабазанов // XIII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2008. – С. 130.

81. Письменова Н.Н. Обоснование выбора антибактериальных средств и контроль их эффективности при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Н.Н. Письменова. – М., 2006. – 22 с.

82. Страчунский Л.С. Основные принципы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний лица и шеи. В кн.: Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи : руководство для врачей / Л.С. Страчунский, А.П. Зузова ; Под ред. А.Г. Шаргородского. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 528 с.

83. Фомичев Е.В. Применение методов детоксикации в лечении больных с гнойно-септическими заболеваниями лица и шеи / Е.В. Фомичев, Н.В. Антонова, Т.Н. Гусева, Н.В. Кирпичников // Сб. науч. практ. тр. – Волгоград, 1995. – С. 314-318.
84. Дрегалкина А.А. Пути повышения эффективности диагностики и лечения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / А.А. Дрегалкина. – Екатеринбург, 2004. – 20 с.
85. Дробышев В.Ю. Комплексное лечение больных с флегмонами челюстно-лицевой области с применением Т-активина : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / В.Ю. Дробышев – М., 1996. – 21 с.
86. Жижина Н.А. Лечение воспалительных гнойно-деструктивных процессов рта, челюстно-лицевой области и шеи лазерным и магнитно-лазерным воздействием на каротидный синус с помощью лазерного аппарата Оптодан / Н.А. Жижина, А.А. Прохончуков, В.И. Бахтин, В.Я. Генюк // Стоматология. – 2003. – № 3. – С. 32-37.
87. Морозова М.Н. Изучение хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных одонтогенными абсцессами и флегмонами / М.Н. Морозова // Вісник проблем біології і медицини – 2010. – № 2. – С.211-217.
88. Никитин А.А. Современные аспекты диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А.А. Никитин, М.Н. Косяков, В.П. Лапшин, Р.М. Чукумов [и др.] // IV Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 1999. – С. 114.
89. Гайворонская Т.В. Динамика состояния антиоксидантной активности плазмы крови у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области при комплексном лечении / Т.В. Гайворонская // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 30-31.

90. Шаргородский А.Г. Общая схема лечения больных с воспалительными заболеваниями тканей челюстно-лицевой области и шеи в поликлинике и стационаре / под ред. А.Г. Шаргородского // Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи : руководство для врачей. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 58-62.
91. Губин М.А. Интенсивная терапия у больных с воспалительными заболеваниями лица и шеи / под ред. А.Г. Шаргородского // Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи : Руководство для врачей. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 156-181.
92. Робустова Т.Г. Абсцессы и флегмоны лица и шеи / под ред. Т.Г. Робустовой // Хирургическая стоматология. – М., 2003. – С. 423-452.
93. Робустова Т.Г. Одонтогенные абсцессы и флегмоны лица и шеи // Т.Г. Робустова. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2006. – 664 с.
94. Рогинский В.В. Воспалительные заболевания в челюстно-лицевой области у детей / В.В. Рогинский, А.И. Волошин, В.А. Вайлерт [и др.]. – М. : Детстомиздат, 1998. – 272 с.
95. Weisfeldt M.L. Resuscitation after cardiac arrest / M.L. Weisfeldt, L.V. Becker // JAMA. –2002. – Vol. 288. – P. 3035-3038.
96. Уразаева А.Э. Диагностика и комплексное лечение флегмон челюстно-лицевой области с учетом токсичности венозной крови : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / А.Э. Уразаева. – Алматы, 2001. – 23 с.
97. Фомичев Е.В. Атипично текущие и хронические гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. Диагностика, лечение и профилактика : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е.В. Фомичев. – М., 1999. – 40 с.
98. Фомичев Е.В. Диагностика и лечение атипично текущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е.В. Фомичев, Т.Г. Робустова // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 18-21.

99. Парамонов Б.А. Опыт лечения раненых и обожжённых препаратами супероксиддисмутазы «Эрисод» и «Рексод» / Б.А. Парамонов // Военно-медицинский журнал. – 2002. – № 8. – С 59-60.
100. Соловьёв М.М. Абсцессы, флегмоны головы и шеи / М.М. Соловьёв, О.П. Большаков. – СПб., 1995. – 328 с.
101. Шаргородский А.Г. Комплексное лечение больных прогрессирующими флегмонами челюстно-лицевой области / А.Г. Шаргородский, А.С. Забелин, Г.Т. Федорова, В.А. Барановский // Стоматология. – 1998. – № 2. – С. 32-34.
102. Тарасенко С.В. Использование полиоксидония в комплексном лечении пациентов с вялотекущими воспалительными заболеваниями в челюстно-лицевой области / С.В. Тарасенко, З.И. Савченко, Е.А. Афанасьева, Е.А. Морозова // XIII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2008. – С. 219-220.
103. Фурман И.В. Современные возможности диагностики и лечения больных с острыми воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / И.В. Фурман, Е.А. Дурново, Н.В. Мишина // X Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2005. – С. 187.
104. Astaldi G. The glycogen content of cells of lymphatic leukemia / G. Astaldi, L. Verga // Acta haematol. – 1957. – Vol. 173. – P. 129.
105. Порфириадис М.Б. Гипергический тип течения воспалительной реакции, его связь с вторичной иммунной недостаточностью организма при одонтогенных флегмонах / М.Б. Порфириадис, Т.И. Сашкина, В.В. Шулаков, С.Н. Смирнов. // XIII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2008. – С. 184.
106. Губайдуллина Е.Е. Влияние общей озонотерапии на состояние микроциркуляторного русла больных с острым одонтогенным остеомиелитом / Е.Е. Губайдуллина // IX Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2004. – С. 56.



107. Киков Р.Н. Внутривенное введение озона в комплексном лечении гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи / Р.Н. Киков, Н.Л. Елькова., А.А. Оганесян // Актуальные проблемы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии : Матер, межд. научно-практ. конф. – Великий Новгород, 2003. – С. 53-54.
108. Шулаков В.В. Иммуностимулирующее действие медицинского озона при лечении вялотекущих абсцессов мягких тканей челюстно-лицевой области / В.В. Шулаков, С.Н. Смирнов, В.С. Агапов [и др.] // IV Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 1999. – С. 162.
109. Воложин А.И. Роль активации фагоцитоза в механизме лечебного действия медицинского озона у больных с вялотекущими гнойными воспалительными процессами мягких тканей челюстно-лицевой области / А.И. Воложин, В.С. Агапов, В.В. Шулаков [и др.] // Стоматология. – 2001. – № 6. – С. 22-24.
110. Blanc O. Pre-septal cellulites from odontogenic origin – combined surgical and endodontic approach: a case report / O. Blanc, N. Steinbock, I. Rabinovich [et al.] // Refuat Hapeh Vehashinayim. – 2004. – N 21(3). – P. 60-64.
111. Эшбадалов Х.Ю. Влияние обычной терапии в сочетании с местным применением суперсорбицида на показатели эндотоксемии у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Х.Ю. Эшбадалов // Стоматология. – 2005. – № 3. – С. 27-28.
112. Губин М.А. Итоги изучения осложнений острой одонтогенной инфекции у стоматологических больных / М.А. Губин, Ю.М. Харитонов // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 10-14.
113. Царёв В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии : Руководство / В.Н. Царёв, Р.В. Ушаков. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 144 с.
114. Wagner K.W. Case report: brain and liver abscesses caused by oral infection with *Streptococcus intermedius* / K.W. Wagner, R. Schon, M. Schumacher [et al.] //

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2006. – N 102 (4). – P. 21-23.

115. Дальская А.В. Способность к инаktivации факторов естественной резистентности человека у возбудителей одонтогенной инфекции / А.В. Дальская, А.В. Вальшев, Н.Н. Елагина, А.А. Матчин // IX Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 1999. – С. 49-50.

116. Данилов В.В. Динамика показателей тиреоидных гормонов при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / В.В. Данилов, Т.Т. Фаизов, И.В. Мадянов, В.А. Кичигин // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 5. – С. 15-17.

117. Tsai K. Is the endogenous peroxy-radical scavenging capacity of plasma protective systemic inflammatory disorders in humans? / K. Tsai, T. Hsu, C. Kong [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol. 28, N 6. – P. 926-933.

118. Мустафаев М.Ш. Препарат «IMMUGEN» в регуляции свободнорадикального статуса больных с одонтогенными флегмонами / М.Ш. Мустафаев, З.Ф. Хараева, Ш.С. Кудаев // Актуальные проблемы современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2002. – С. 23-27.

119. Beers R. Spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase / R. Beers, I. Sizer // J. Biol. Chem. – 1952. – Vol. 195. – P. 133.

120. Костюченко А.Л. Повышение активности защитных механизмов детоксикации при эндотоксикозе. Сообщение 2. Тактика активной интракорпоральной детоксикации / А.Л. Костюченко, К.Я. Гуревич, Н.А. Беляков // Эфферентная терапия. – 2002. – Т.8, № 4. – С. 3-13.

121. Лабазанов А.А. Применение деларгина в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.21. «Стоматология» / А.А. Лабазанов. – М., 1999. – 26 с.

122. Бажанов Н.Н. Обоснование применения мирамистина для лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой

области / Н.Н. Бажанов, М.Т. Александров И.В. Черкесов // XIII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2008. – С. 31-32.

123. Карпищенко А.И. Метаболические аспекты применения антиоксидантных и антигипоксантных препаратов при острой хирургической патологии / А.И. Карпищенко, Б.А. Парамонов, В.А. Шилович, С.В. Бондарев // Сборник научных работ ОГМА (Издание посвящено 30-летию ЦНИЛ ОГМА). – Омск, 2004. – С. 106-107.

124. Квинн П.Дж. Соответствует ли распределение а-токоферола в мембранах его предполагаемым функциям? / П.Дж. Квинн // Биохимия. – 2004. – Т. 69, №1. – С. 74-84.

125. Келина Н.Ю. Взаимосвязи параметров антиоксидантного и оксидантного статуса крови в развитии эндотоксикоза при разлитом перитоните в токсической стадии / Н.Ю. Келина, Л.Г. Шикунова, В.Г. Васильков, Н.В. Безручко // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 5. – С. 90-92.

126. Келина Н.Ю. Динамика показателей антиоксидантного и оксидантного статуса при перитоните в ранний послеоперационный период / Н.Ю. Келина, В.Г. Васильков, Н.В. Безручко [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 3. – С. 45-50.

127. Гольдберг В.Л. Применение антиоксиданта Гипоксен в комплексном лечении одонтогенных флегмон : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.21 «Стоматология» / В.Л. Гольдберг. – М., 2002. – 20 с.

128. Гольдберг В.Л. Антиоксидантная терапия гипоксеном в комплексном лечении одонтогенных флегмон / В.Л. Гольдберг, В.С. Агапов, В.В. Шулаков // VII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов : Мат. конф. – СПб., 2002. – С. 13.

129. Немцова Е.Р. Антиоксиданты в интенсивной терапии / Е.Р. Немцова, М.М. Уткин, А.А. Звягин [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 18-22.

130. Павлюченко И.И. Окислительный стресс, его мониторинг и критерии оценки антиокислительной активности лекарственных препаратов и БАД : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук. : спец. 03.00.04 «Биохимия» / И.И. Павлюченко. – Ростов-на-Дону, 2005. – 45 с.
131. Ву Вьет Куонг. Современный взгляд на этиологию и патогенез одонтогенных абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области / Ву Вьет Куонг, Д.С. Аветиков, С.Б. Кравченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Випуск 2. – Том 1. – С. 79-83.
132. Камаев М.Ф. Инфицированная рана и ее лечение / М.Ф. Камаев. – М.: Медицина. – 1970 – 127 с.
133. Пирс Э. Гистохимия / Э. Пирс – М.: Изд. Иностран. Литер., 1962. – 960 с.
134. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов – Москва: Медицина, 1990. – 178 с.
135. Фенчин К.М. Заживление ран / К.М. Фенчин. – Киев: Здоров'я. – 1979. – 168 с.
136. Ву Вьет Куонг. Возникновение одонтогенной флегмоны ассоциированной с полиморфным вариантом 896A/G гена TLR4, но не 2258G/A гена TLR2 / Ву Вьет Куонг, Д.С. Аветиков, О.А. Шлыкова [и др.] // Клінічна хірургія. – 2014. - № 10. – С. 54-56.
137. Аветіков Д.С. Залежність складу мікрофлори порожнини рота від генотипів генів TLR (2258G/A TLR2 (rs5743708) та 896A/G TLR4 (rs4986790)) у хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота / Д.С. Аветіков, Ву В'єт Куонг, О.А. Шликова [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Випуск 4. – Том 2. – С. 295-299.
138. Аветіков Д.С. Клінічна характеристика ефективності застосування препарату «Ліпін» в комплексному лікуванні хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота в порівнянні з традиційним лікуванням / Д.С. Аветіков, Ву В'єт Куонг, К.П. Локес // Український стоматологічний альманах. – 2014. - № 5-6. – С.

139. Аветіков Д.С. Цитологічне обґрунтування доцільності застосування нанокапсул фосфатидилхоліну в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон дна порожнини рота / Д.С. Аветіков, Г.А. Єрошенко, Ву В'єт Куонг [та ін.] // Світ медицини та біології . – 2014. - № 4. – С. 12-15.
140. Аветіков Д.С. Цитометричне дослідження динаміки загоєння гнійних ран при застосуванні нанокапсул фосфатидилхоліну в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон дна порожнини рота / Д.С. Аветіков, Ву В'єт Куонг, В.В. Лепський [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Том 14. - № 3. – С. 14-19.
141. Аветиков Д.С., Ву Вьет Куонг. Клинико-микробиологическое обоснование целесообразности применения препарата «Липин» в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами дна полости рта / Д.С. Аветиков, Ву Вьет Куонг // Стоматолог. – 2015. – № 1. – С. 25-28.
142. Полиморфизм генов цитокиновой сети у детей с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области у детей / С. В. Викторов, С. В. Чуйкин, Д. О. Каримов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 72-75.
143. Морозова М.Н. Актуальные вопросы этиологии, патогенеза и риск-стратификации одонтогенных флегмон : Монография / М.Н. Морозова. – Симферополь: изд-во ЧП предприятие «Феникс», 2012. – 138 с.
144. Морозова М.Н. Показатели специфического звена иммунитета у больных одонтогенными абсцессами и флегмонами – М.Н. Морозова // Вісник стоматології . – 2010. – №1. – С. 32-37.
145. Абатуров А. Е. Инициация воспалительного процесса при вирусных и бактериальных заболеваниях, возможности и перспективы медикаментозного управления / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш. – Харьков, 2011. – 391 с.
146. Активность нейтрофилов, инкубированных с ротовой и десневой жидкостями при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области /

М. Ю. Игнатов, Н. Н. Цыбиков, Е. Т. Доманова, Е. Ю. Масло // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 14-17.

147. Антибактериальное и иммуностропное действие антибиотиков. Макролиды / В. Н. Царев, И. П. Балмасова, О. В. Попова, Е. С. Малова // Стоматолог. – 2011. – № 11. – С. 51-56.

148. Морозова М.Н., Лукоянова Н.С., Тышкевич Л.В., Криворутченко Ю.Л. Микробные ассоциации одонтогенных очагов инфекции / М.Н. Морозова, Н.С. Лукоянова, Л.В. Тышкевич [и др.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Труды КГМУ. – 2010, Т. 145. – часть V. – С. 67-73.

149. Морозова М.Н. Концепция липополисахарид-зависимого этиопатогенеза одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / М.Н. Морозова // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т.13, №3. (51). – С.137-142.

150. Ахмедов Г.Д. Влияние на цитокиновый статус антибактериальной и иммуномодулирующей терапии инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств в полости рта / Г. Д. Ахмедов Т. В. Царёва / **Стоматология. – 2011. – № 4. – С. 13-15.**

**151.** Бархатова Н. А. Динамика уровня С-реактивного белка крови как способ оценки эффективности антибактериальной терапии при гнойно-некротических заболеваниях мягких тканей / Н. А. Бархатова // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 1. – С. 61-65.

152. Вакуленко К. М. Прогнозування перебігу та корекція лікування гострих одонтогенних гнійно-запальних процесів м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» // К. М. Вакуленко. – Х., 2012. – 18с.

153. Готь І. М. До проблеми дезінтоксикаційної терапії в комплексному лікуванні розлитих флегмон щелепно-лицевої ділянки / І. М. Готь, Ю. О. Медвідь, Б. О. Кондрацький // Новини стоматології. – 2010. – № 2. – С. 30-32.

154. Грецих Е. В. Принципы детоксикационной терапии при лечении гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области / Е. В. Грецих, М. В. Сторожева // Паринские чтения 2012 : республиканская науч.-практ. конф. с междунар. участием, 3-4 мая, 2012 г. : тезисы докл. – Минск, 2012. – С. 69-70.
155. Дрегалкина А. А. Частота встречаемости и структура лимфаденитов челюстно-лицевой области и шеи / А. А. Дрегалкина, Л. Д. Герасимова, И. В. Чантырь // Проблемы стоматологии. – 2010. – № 4. – С. 40-41.
156. Земсков М. В. Клиническая эффективность применения иммуностропных препаратов при гнойных инфекциях / М. В. Земсков, В. М. Земсков, А. И. Токмаков // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 56-64.
157. Морозова М.Н. Современная концепция лечения больных одонтогенными флегмонами / М.Н. Морозова // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т.17, № 3 (67). – С. 154-159.
158. Морозова М.Н. Диагностическое и прогностическое значение показателей апоптоза нейтрофильных гранулоцитов у больных флегмонами челюстно-лицевой области / М.Н. Морозова // Вісник стоматології. – 2014. – №4. – С. 56-62.
159. Иванова М. О. Клініко-експериментальне обґрунтування місцевого використання вітчизняного антисептика в лікуванні хворих з одонтогенними флегмонами : дис. ...канд. мед. наук : 14.01.22 / Іванова Марія Олександрівна. – Вінниця, 2011. – 162 с.
160. Карзакова Л. М. Характеристика показателей иммунного и цитокинового статуса у больных с тяжелыми гнойно-воспалительными заболеваниями лица и шеи / Л. М. Карзакова, И. А. Сидоров, А. Н. Волков // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 53-56.
161. Комский М. П. Динаміка місцевих симптомів хронічної стадії одонтогенного остемієліту нижньої щелепи при застосуванні прямої регіональної лімфотропної терапії / М. П. Комский // Вісник стоматології. – 2010. – № 4. – С. 59.

162. Краснова Е. И. Подходы к противовоспалительной терапии при острой стрептококковой инфекции у детей / Е. И. Краснова, С. О. Кретьен // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 39-43.
163. Крупченко М. С. Клинико-лабораторные показатели и этиотропное лечение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей / М. С. Крупченко, С. А. Кабанова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 148-154.
164. Ленькова И. И. Особенности антибактериальной терапии в практике челюстно-лицевого хирурга и врача хирурга-стоматолога / И. И. Ленькова, Н. П. Пархимович, А. А. Ермаркевич // Современная стоматология. – 2012. – № 1. – С. 44-45.
165. Лунев М. А. Коррекция нарушений системы комплемента на системном и локальном уровне при одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области / М. А. Лунев, А. Л. Локтионов, А. И. Конопля // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 10-14.
166. Малаховська А. А. Прогнозування анестезіологічно-операційного ризику та вибір знеболення у хворих з гнійно-запальними процесами щелепно-лицевої ділянки / А.А. Малаховська, С. М. Шувалов // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – 2010. – № 3. – С. 69-72.
167. Мохов Е. М. Оценка эффективности местного применения перфторана при лечении нагноительных процессов мягких тканей. / Е. М. Мохов, А. Р. Армасов, Г. А. Амруллаев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV, № 1 – С. 90-93.
168. Одонтогенный очаг инфекции и общесоматический статус человека. Аспекты комплексного лечения пациентов / А. В. Митронин, Ю. М. Максимовский, Т. Г. Робустова [и др.] // Эндодонтист. – 2011. – № 1. – С. 7-13.



169. Особенности тактики этиотропного лечения при одонтогенных воспалительных процессах / В. И. Чувилкин, А. М. Панин, В. Н. Царев [и др.] // Клиническая стоматология. – 2011. – № 2. – С. 60-64.
170. Морозова М.Н. Шкалы оценки тяжести состояния пациентов с одонтогенными флегмонами М.Н. Морозова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 4. – Вып. 2 (106). – С. 216-223.
171. Морозова М.Н. Использование метода непрерывной аспирации экссудата в лечении гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области / М.Н. Морозова // Вісник проблем біології і медицини – 2014. – Вып.2 (100). – С. 309-314.
172. Повышение эффективности лечения вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области с помощью иммуномодулятора полиоксидоний / М. П. Порфириадис, Т. И. Сашкина В. В. Шулаков, А. И. Воложин // Стоматология. – 2010. – № 4. – С. 55-57.
173. Походенько-Чудакова И. О. Системный воспалительный ответ при одонтогенных гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова, А. А. Вербицкая // Современная стоматология. – 2011. – № 2. – С. 75-76.
174. Свидло О. А. Комплексное лечение контрактур жевательных мышц при флегмонах челюстно-лицевой области : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Свидло О. А. – Харьков, 2012. – 145 с.
175. Тобоев Г. В. Оценка иммунологического статуса больных с пролонгированным течением острой одонтогенной инфекции и его значение в прогнозе заболевания / Г. В. Тобоев, Н. Г. Коротких // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 32-33.
176. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия : Национальное руководство / под ред. А. А. Кулакова, Т. Г. Робустовой, А. И. Неробеева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 964 с.
177. Царёв В. Н. Антибактериальное и иммуотропное действие антибиотиков. Линкосамиды / В. Н. Царев, И. П. Балмасова, Е. М. Фомичева // Стоматолог. –

2011. – № 8. – С. 53-55.

178. Цуциева В. В. Иммунотерапевтическое воздействие иммуномодулятора у детей с неспецифической лимфаденопатией / В. В. Цуциева // Фармакотерапия и диетология в педиатрии : науч.-практ. конф., 21-22 сент. 2010 г. : тезисы докл. – Ставрополь, 2010. – С. 146.

179. Шкільняк Л. І. Експериментально-клінічне обґрунтування комплексного методу лікування одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки за допомогою діалізатора та лікарської композиції із пролонгованою дією : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Шкільняк Людмила Іванівна. – Вінниця, 2011. – 163 с.

180. Шулаков В. В. Принципы планирования лечения инфекционных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / В. В. Шулаков // Стоматолог. – 2011. – № 6. – С. 9-14.

181. Ann analysis of clinical risk factors of deep neck infection / J. Hasegava, H. Hidaka, M. Tateda [et al.] // Auris. Nasus Larynx. – 2011. – Vol. 38, № 1. – P. 101-107.

182. Brodsky R. A. Maxillofacial swelling and infection / R. A. Brodsky, H. R. Hartwig // Clin. Pediatr. Emerg. Med. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 95-102.

183. Changing clinical features of odontogenic maxillofacial infection / L. Seppanen, R. Rautema, C. Lindqvist, A. Lauhio // Clin. Oral Investig. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 459-465.

184. Elsherif A. M. Indicators of a more complicated clinical course for pediatric Patients with retropharyngeal abscess / A. M. Elsherif, A. H. Park, S. C. Alder // Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 74, № 2. – P. 198-201.

185. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in diseases / M. Akdis, S. Burgler, R. Cramer [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. – Vol. 127, № 3. – P. 701-721.

186. Krieg C. Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptors on lymphocytes and endothelial cells / C. Krieg, S. Letourneau,

G. Pantaleo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 107, № 26. – P. 1190-1211.

187. Lindeboom J. A. Surgical Treatment for Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Cervicofacial Lymphadenitis in Children / J. A. Lindeboom // Official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. 23-34.

188. Yadav S. Facial necrotizing fasciitis from an odontogenic infection / S. Yadav, A. Verma, A. Sachdeva // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2012. – Vol. 113, № 2. – P. 1-4.

189. Severe odontogenic infections: epidemiological, microbiological and therapeutic factors / R. Sanches, E. Mirada, J. Arias [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2011. – Vol. 16, № 5. – P. 670-676.

190. Talan D. A. Lack of antibiotic efficacy for simple abscesses: have matters Come to a head / D. A. Talan // Ann Emerg Med. – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 412-414.

Підписано до друку 18.10.16 р. Формат 60х90/16  
Папір офсетний. Друк – різнографія.  
Гарнітура Times New Roman.  
Наклад 500 примірників. Зам. № 78

Надруковано у СПДФО Гаража М.Ф.  
Свідоцтво № 1959605176 від 04.12.2006 р.  
36029, м. Полтава, вул. Шведська, 20-Б.