

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»**

**ВУ В'ЄТ КУОНГ**

УДК [616.716+617.52]-002.36-085.243

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

14.01.22 – стоматологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Полтава – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**АВЕТІКОВ ДАВИД СОЛОМОНОВИЧ,**  
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України,  
кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та ший, завідувач.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**РУЗІН ГЕННАДІЙ ПЕТРОВИЧ,**  
Харківський національний медичний університет МОЗ України,  
кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, завідувач;

доктор медичних наук, професор  
**ШУВАЛОВ СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ,**  
Вінницький національний медичний університет ім. Пирогова МОЗ України,  
кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, завідувач.

Захист відбудеться «29» травня 2015 р. о 11<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.01 при Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» за адресою: м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук, доцент

О.В. Гуржій

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Останніми роками число пацієнтів з одонтогенними запальними захворюваннями збільшується з тенденцією до підвищення числа важких форм і ускладнень, що представляють загрозу для життя хворого (Григоров С.М., 2008; Шувалов С.М., 2008, Рузін Г.П., 2013). 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 (Чекман І.С., 2009; Маланчук В.О., 2010; Рузін Г.П., 2014).

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 (Шувалов С.М., 2008; Шкільняк Л.І., 2010; Рузін Г.П., 2013).

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 (Кайдашев І.П., Аветіков Д.С., Шликова О.А., 2014).

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 (Кайдашев І.П., Аветіков Д.С., Шликова О.А., 2014).

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 (Куцевалова О.Ю., 2005). 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 (Рекова Л.П., 2013).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, що виконується на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї: «Вроджені та набуті морфофункціональні порушення зубо-щелепної системи, органів і тканин голови та шиї, їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування», номер державної реєстрації 0111U006301. Автор є співвиконавцем фрагменту цієї роботи.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності комплексного лікування хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота шляхом застосування фосфатидилхоліну.

Поставлені наступні завдання дослідження:

1. З'ясувати взаємозв'язок між підвищенням вірогідності ризику розвитку одонтогенних флегмон дна порожнини рота та наявністю поліморфізму генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2 2258G/A (rs5743708).
2. Вивчити ступінь вираженості дисбіотичних порушень порожнини рота в залежності від наявності поліморфних варіантів генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2 2258G/A (rs5743708).
3. Вивчити динаміку клінічного перебігу ранового процесу у хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота при застосуванні у складі комплексної терапії препарату «Ліпін».
4. Вивчити вплив препарату «Ліпін» на дисбіотичні зміни в порожнині рота.
5. Встановити особливості перебігу регенеративних процесів в рані при лікуванні препаратом «Ліпін» в порівнянні з протоколом надання медичної допомоги.
6. Визначити ефективність комплексного лікування пацієнтів при включенні в його склад препарату «Ліпін» в порівнянні з протоколом надання медичної допомоги на підставі вивчення клітинного складу ранового вмісту.

*Об'єкт дослідження* – одонтогенні флегмони дна порожнини рота.

*Предмет дослідження* – ефективність застосування препарату «Ліпін» в комплексному лікуванні хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота.

**Методи дослідження:** клінічні – стандартизована таблиця оцінювання змін загального стану, локальних змін та змін у гнійній рані в балах; генетичні – визначення алелів поліморфної ділянки генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2 2258G/A (rs5743708); молекулярно-біологічні дослідження методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції – для визначення кількісного та якісного стану мікрофлори порожнини рота; цитологічні дослідження – для вивчення особливостей перебігу регенеративних процесів в рані; цитометричні дослідження – для вивчення динаміки кількісних змін клітинного складу ранового вмісту;

планіметричні дослідження; методи варіаційної статистики – для встановлення об'єктивності одержаних результатів і визначення змін кількісних параметрів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено взаємозв'язок між підвищеним ризиком розвитку одонтогенних флегмон і залежністю дисбіотичних порушень складу мікрофлори порожнини рота та поліморфізмом генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2 2258G/A (rs5743708).

Вперше, базуючись на цілеспрямованих клініко-біологічних дослідженнях вивчено вплив препарату «Ліпін» на кількісний та якісний склад мікрофлори порожнини рота щодо існування підвищеного ризику розвитку одонтогенних флегмон дна порожнини рота.

Доведено ефективність застосування препарату «Ліпін», що містить нанокапсули фосфатидилхоліну, в складі комплексної терапії хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота.

Вперше вивчено особливості перебігу регенеративних процесів в гнійній рані та динаміку змін клітинного складу ранового вмісту при застосуванні препарату «Ліпін» в порівнянні із загальноприйнятим лікуванням.

**Практичне значення отриманих результатів.** Застосування стандартизованої табличної системи оцінки динаміки змін загальносоматичного стану хворих на локальному рівні, безпосередньо у гнійній рані при різних методах лікування дозволяє об'єктивно оцінити ефект запропонованого лікування в порівнянні з іншими.

Розробка нового методу комплексного лікування хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота дозволила істотно збільшити кількість функціональних та естетичних позитивних результатів після оперативних втручань з покращенням клінічного перебігу та зменшенням ліжко-днів.

Результати дослідження впроваджені та використовуються в навчальному процесі на кафедрах хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, цитології, гістології та ембріології Харківського національного медичного університету МОЗ України; кафедрах хірургічної стоматології, цитології, гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільській державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України; кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету МОЗ України; кафедрі хірургічної стоматології, імплантології та парадонтології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; кафедрі гістології, цитології та ембріології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава.

Запропонований метод пройшов клінічне випробовування та впроваджений в лікувальну практику відділення щелепно-лицевої хірургії Полтавської обласної клінічної лікарні, відділення щелепно-лицевої хірургії Тернопільської університетської клініки, відділення щелепно-лицевої хірургії Харківської обласної клінічної лікарні.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором проведений та систематизований патентно-інформаційний пошук, аналіз періодичних та фундаментальних наукових видань з теми, що досліджується.

Дисертантом був аргументований вибір методик дослідження ефективності застосування нанокапсул фосфатидилхоліну, проведення біогенетичних, мікробіологічних, цитологічних та клінічних методів дослідження. В практику охорони здоров'я впроваджений спосіб комплексного лікування хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота.

Розділи «Висновки» та «Практичні рекомендації» написані разом із науковим керівником, інші розділи написані самостійно. Забезпечено впровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес на стоматологічних та морфологічних кафедрах вищих навчальних медичних закладів України. В публікаціях надрукованих у співавторстві, основні матеріали належать дисертанту.

**Апробація результатів дисертації.** На етапах виконання дисертаційної роботи її основні положення доповідались на: Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (Київ, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практиці охорони здоров'я» (Полтава, 2012); Обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії» (Полтава, 2012); Міжнародній науково-практичній конференції «Стоматологія славянських государств» (Белгород, 2013); III з'їзді Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (Київ, 2013); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення стоматологічної науки, практики та освіти» (Харків, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї» (Полтава, 2014); науково-практичній конференції «Нові технології в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії», присвяченої пам'яті професора Г.І. Семенченка (Одеса, 2014).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: серед них 7 статей у наукових фахових журналах (із них 1 стаття в журналі, що цитується у міжнародній наукометричній базі даних Scopus), 3 у вигляді тез.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 194 сторінках комп'ютерного тексту та складається із вступу, огляду літератури, розділу «Об'єкти та методи дослідження», 2 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 39 таблицями та 47 малюнками. Показчик літератури містить 190 найменувань (із них 166 кирилицею, 24 - латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Виходячи з характеру поставлених завдань і використаних 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 основній – лікування проводилося відповідно до протоку надання медичної допомоги із включенням до його складу препарату «Ліпін». Вік досліджуваних коливався від 18 до 59 років. Для проведення генетичних досліджень додатково було сформовано групу популяційного контролю зі 100 практично здорових жителів Полтавської області.

Використано стандартизовану таблицю оцінювання усіх клінічних ознак у балах, величина яких збільшувалася відповідно до тяжкості клінічної ознаки, що була запропонована Е.А. Дурново (1998). Дані динамічного спостереження за кожним хворим з підрахунком балів вносили в карти первинної документації, заповнювалися при госпіталізації хворого, на 1-у, 3-у, 5-у, 7-у добу від початку лікування і при виписці, після чого оформлялася загальна зведена таблиця, куди вносилися підсумкові значення, і підраховувався загальний сумарний бал.

Для визначення алелів поліморфних ділянок генів рецепторів TLR4 та TLR2 проводили виділення геномної ДНК з венозної крові обстежуваних з використанням системи пробопідготовки «ДНК-експрес кровь» (НПФ «Литех», Росія). Забір крові проводили в день госпіталізації у пацієнтів 1 групи натщесерце з кубітальної вени у вакутайнери з розчином ЕДТА («Гранум», Україна).

При проведенні молекулярно-біологічних досліджень матеріал збирали під час госпіталізації та на 7 добу з внутрішньої поверхні щоки в пробірку Епендорф, що містить 1 мл фізіологічного розчину та протягом години доставляли до лабораторії. ДНК виділяли з використанням комплексу 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).

Цитологічне дослідження проводили за допомогою методу, запропонованого М.Ф. Камаєвим (1970). Матеріал для дослідження брали з 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.

Для статистичної обробки отриманих даних результатів власних досліджень використовувалися непараметричні методи. Із непараметричних методів при визначенні вірогідності показників дослідження нами було

використано U-критерій Краскела-Уолліса,  $\chi^2$  Пірсона і точний тест Фішера. Критерій Краскела-Уолліса використовувався для перевірки рівності середніх декількох вибірок.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Було проведено вивчення розподілу генотипів поліморфної ділянки 2258G/A гену TLR2 (rs5743708) у групах популяційного контролю та хворих із одонтогенними флегмонами порожнини рота (ОФДПР), розраховано теоретично очікувані частоти генотипів і алелів даного гену у досліджуваних групах відповідно до закону Харді-Вайнберга.

Нами підтверджені дані літератури щодо визначення алельного стану за однонуклеотидною заміною 2258G/A у гені TLR2 (rs5743708). Дослідження показало, що у групі популяційного контролю спостерігається наявність двох генотипів, гомозиготного генотипу GG та гетерозиготного генотипу GA, частота яких склала 97 (97,0 %) та 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 було виявлено в жодній з осіб в обох досліджуваних групах.

У групі хворих на ОФДПР нами розрахована очікувана частота генотипів: 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  $df = 2$ ;  $p = 0,96$ ).

Як у групі контролю, так і в групі хворих на ОФДПР спостерігався 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). 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 ОФДПР виявлена частота алелів G та A становила 96,00 % і 4,00 %, відповідно. Нами доведено, що така частота достовірно не відрізняється між досліджуваними групами ( $\chi^2 = 0,90$  при  $df = 1$ ;  $p = 0,344$ ).

Наступним етапом дослідження стало вивчення розподілу генотипів поліморфного варіанту 896A/G гену TLR4 (rs4986790) у контрольній групі осіб та у хворих на ОФДПР. При порівнянні частот генотипів, що спостерігалися у досліджуваних групах, нами вперше було виявлено вірогідні відмінності: частота гомозиготного генотипу AA становила 91,20; гетерозиготного генотипу AG – 7,80 та гомозиготного генотипу GG – 2,00. У групі хворих на ОФДПР розрахована очікувана частота дещо відрізнялася та 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).

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, пародонтит, гінгівіт) нами 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 цих захворювань.

Нами підтримано думку, 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 було досліджено та проаналізовано поширеність поліморфних варіантів генів TLR2 (rs5743708) та TLR4 (rs4986790) у групах популяційного контролю, групі хворих на одонтогенні флегмони дна порожнини рота.

Таким чином, проведений аналіз отриманих даних показав достовірний зв'язок між наявністю поліморфного варіанту 896A/G гена TLR4 (rs4986790) і підвищеним ризиком розвитку ОФДПР, який підтверджується літературними даними 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.

На наступному етапі дослідження нами визначений 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.

Нами доведено, що медіанний критерій загальної бактеріальної маси складає 5,8 ГЕ/зразок. Рівень БМ визначено низький (4,1-5,2 ГЕ/зразок) у 32% хворих, середній (5,2 – 5,8 ГЕ/зразок) у 22%, високий (5,8-6,8 ГЕ/зразок) у 24% хворих, дуже високий (6,8-8,1 ГЕ/зразок) у 22% хворих.

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, що аналогічно даним деяких авторів. Дві групи облигатно-анаеробних мікроорганізмів: *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas gingivalis* spp. та *Eubacterium* spp. зустрічаються у 100% (n=50) та 78% (n=39) хворих з ОФДПР, відповідно. Представники грибів роду *Candida* spp. винайдено у 62% (n = 31) хворих.

Для порівняння із даними літератури, нами проаналізовано кількісний склад мікроорганізмів порожнини рота в групі хворих із ОФДПР, що

отримували додатково до лікування препарат «Ліпін». Винайдено відсутність лактобактерій та зниження її кількості у ротовій порожнині хворих з ОФДПР. На відміну від літературних даних, кількість лактобактерій у нашому дослідженні коливається від 2,9 до 6,2 ГЕ/зразок та лише у 22% (n=11) хворих даної групи перевищує 75-відсотковий кuartиль, що складає 3,5 ГЕ/зразок. Інші мікроорганізми, що відносяться до резидентної мікрофлори порожнини рота з групи *Streptococcus* spp. нами визначено у високій кількості: медіана – 5,1 ГЕ/зразок, кuartильний 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 зустрічаються в даній групі хворих (медіана = 4,75 ГЕ/зразок). Представники грибів роду *Candida* spp. у 12 % (n = 6 ) хворих спостерігаються у кількості, що перевищує діагностично значимий критерій для дослідження методом мультиплексної полімеразної реакції, що дорівнював  $10^4$  ГЕ/зразок. Ці дані не суперечать даним літератури.

Таким чином, в групі хворих із ОФДПР спостерігаються дисбіотичні порушення складу мікрофлори порожнини рота, що призводять до зникнення та значного зниження кількості лактобактерій на фоні підвищення умовно-патогенної флори, переважно за рахунок найбільш агресивних мікроорганізмів з групи *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp.

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).

На відміну від літературних даних, в нашому дослідженні, у всіх хворих встановлено наявність мікроорганізмів з груп *Streptococcus* spp. та *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. Мікроорганізми з групи *Eubacterium* spp. зустрічаються у 92,9% (n=13) хворих із досліджуваної групи, *Candida* spp. у 42,9% (n=6) хворих. 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).

Із метою виявлення відмінностей між групами хворих із ОФДПР без наявності та з наявністю поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) за кількістю виявлених мікроорганізмів у ротовій порожнині було проведене порівняння відповідних груп з використанням U критерію Манна-Уїтні. Нами доведено, що в обох досліджуваних групах спостерігається досить високе обмінення 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 дорівнюють  $10^{6,65}$  та  $10^{5,6}$  ГЕ/зразок, відповідно.

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)) ( $U_{(n=14;n=36)}=160,5$ ;  $p=0,048$ ). Нами доведено, що високе обсіменіння ротової порожнини мікроорганізмами в обох досліджуваних групах за рахунок переважання мікроорганізмів з груп *Streptococcus* spp. та *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp.. Знижена 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)).

На наступному етапі дослідження отримано дані про розподіл мікроорганізмів в порожнині рота в 2 клінічній групі хворих. 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.

При порівнянні структури розподілу мікроорганізмів у 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. 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».

Нами встановлено, що в 1 клінічній групі хворих, виявлено зниження кількості мікроорганізмів з групи *Enterobacterium* spp. ( $U_{(n=50;n=20)}=48,0$ ;  $p < 0,0001$ ) із 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. ( $U_{(n=50;n=20)} = 312,5$ ;  $p=0,015$ ).

Таким чином, в групі хворих із ОФДПР, що знаходились на стандартному антибактеріальному лікуванні спостерігались більш виражені дисбіотичні порушення складу мікрофлори порожнини рота, в порівнянні з групою хворих із ОФДПР, що отримували додатково до лікування препарат «Ліпін».

Отримані дані щодо ефективності застосування препарату «Ліпін» в комплексному лікуванні хворих з ОФДПР стали підґрунтям дослідження ефективності його застосування в клініці. Враховуючи аналіз зміни

параметру П-1 нами доведено: 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. У пацієнтів першої групи загальний сумарний показник протягом всього часу лікування складає  $13,32 \pm 0,6$ , а у хворих другої групи, при використанні стандартної терапії –  $15,33 \pm 1,3$  (при  $P \leq 0,05$ ), що є доказом ефективності запропонованої авторської методики.

Доведено, 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, що повністю співпадає з іншими літературними джерелами. Цікава зміна показника 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.

Нами підтверджено літературні дані, що у більшості пацієнтів першої клінічної групи (67% від загальної кількості) на третій день після оперативного втручання **відзначено** достовірне зменшення показника П-1.1 на  $1,31 \pm 0,09$  бали з відміченням слабкості, погіршенням загального самопочуття. У 47% пацієнтів цієї групи спостерігається больовий синдром із зменшенням його інтенсивності. У хворих другої групи, показник П-1.1 достовірно зменшується 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.

Встановлено, що на п'яту добу після хірургічного втручання у хворих першої клінічної групи у 58% випадків температура тіла була в межах норми, що є доказом ефективності проведення лікування, а у 87,5% від загальної кількості хворих відмічено зменшення больового синдрому з низькою його інтенсивністю. В першій клінічній групі у 85% випадків зберігалися лише загальні ознаки запалення із зменшенням сумарного балу на  $2,15 \pm 0,45$ , а у хворих другої групи в 79% випадків ще спостерігалися симптоми ендогенної інтоксикації із незначним достовірним зниженням загального сумарного балу на  $1,25 \pm 0,15$ .

На 7 добу після проведеного оперативного втручання у 56% пацієнтів больовий синдром **був відсутнім**, а в 97% випадків від загальної кількості хворих 1 групи відмічалася нормальна температура тіла. У хворих 2 клінічної групи нормальну температуру тіла фіксували у 51%, а без вираженого больового синдрому – у 21% хворих.

Деякі більші відмінності нами встановлено у зміні параметра П-2 в різні терміни лікування. Зменшення сумарного балу показника локальних змін у більших межах, щодо їх зниження, **було відмічено** в групі хворих у консервативне лікування яких був включений препарат «Ліпін». Особливо це стосується параметрів: П-2.5 та П-2.6. Достовірне зниження цих показників в 1 групі **зафіксовано** вже на 3 добу, на відміну від хворих другої групи, де їх невелике зменшення відзначається на 5-ту (78% хворих) та на 7-му добу (22% хворих).

Нами отримано дані щодо зменшення показника П-2.2, але його градація зміни є меншою, ніж в показника П 2-1.1, а саме: на 3-тю добу різниця складала  $0,73 \pm 0,06$  у хворих 1 групи та  $0,71 \pm 0,06$  у пацієнтів 2 групи; на 5-ту добу –  $0,47 \pm 0,03$  та  $0,29 \pm 0,02$  та на 7-му добу –  $0,80 \pm 0,09$  та  $0,55 \pm 0,06$  відповідно. Таким чином, доведено ефективність застосування нанокапсул фосфатидилхоліну на 5-ту та 7-му добу лікування. Найменша різниця в сумарному балі відзначалася у показника 2.3. На 5-ту добу він відповідав нормі в обох клінічних групах, а різниця в балах на 3-тю добу лікування є мінімальною, що суперечить деяким літературним даним.

Статистично значущі дані отримані при аналізі динаміки клінічних змін показника П-3, особливо це стосується зменшення об'єму гнійного ексудату та строків епітелізації рани. Звертає на себе увагу динаміка зменшення сумарного середнього балу показників П-3, що описує характер клінічних змін у гнійній рані. По всіх 3 параметрам достовірно їх зниження у більшому ступені зафіксовано при лікуванні хворих 1 клінічної групи: ексудація гнійного вмісту **візуалізувалася** на  $3,57 \pm 0,71$  добу із достовірним зменшенням загального середнього показника на  $3,28 \pm 0,15$  бала, наявність перших грануляцій 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).

В 1 клінічній групі хворих **відмічено** достовірно зниження показника П-3.1. Вже на 3-тю добу лікування у 87% хворих цієї групи не відмічається зменшення гнійного вмісту в рані без зниження загального середнього показника із спостереженням місцевих ознак запалення, а у хворих 2-ї клінічної групи у 61% від загальної кількості пацієнтів зафіксовано аналогічну картину та збереження у 27% пацієнтів симптомів ендогенної інтоксикації. Перші появи грануляцій на цю ж добу виявлені у 65,5% хворих в першій та у 22% - у другій групі.

На 5-ту добу після оперативного втручання у 86,5% пацієнтів 1 клінічної групи спостерігалася рана, що гранулює з першими ознаками епітелізації, тоді як у хворих другої групи нами визначено лише епітелізація країв рани у 22% випадків. Різницю в загальному балі у хворих, що лікувалися за авторською методикою, 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 достовірно 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 знижується на  $0,68 \pm 0,04$  бала. Достовірно 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 менше –  $0,05 \pm 0,01$ , тобто ефективність застосування препарату «Ліпін» щодо часу епітелізації рани фіксується на саме на 5-ту добу.

Отримані нами дані, дозволяють 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 традиційною методикою.

Останнім етапом нашого дослідження стало створення морфологічної доказової бази ефективності запропонованого консервативного лікування хворих з ОФДПР.

Аналіз результатів цитологічного дослідження динаміки середньої кількості еритроцитів, що відображає процеси гемостазу і проникності судинної стінки, в поверхневих біоптатах ран встановив, що на 1 добу спостереження вірогідної різниці показників незмінених і змінених еритроцитів не було. Однак, починаючи з 3 доби післяопераційного періоду середня кількість клітин в полі зору в групі пацієнтів, які отримували лікування за запропонованою нами методикою була значуще меншою в групі пацієнтів, які отримували традиційне лікування. На сьому добу спостереження в групі з традиційним лікуванням в поверхневих біоптатах ран виявлялись поодинокі незмінені і змінені еритроцити, в групі із запропонованою нами методикою лікування еритроцитів нами не визначено.

Динаміка змін середньої кількості нейтрофільних гранулоцитів, які відображають вираженість запальної реакції, в поверхневих біоптатах ран пацієнтів обох груп мала аналогічну тенденцію. Однак, в групі пацієнтів, які отримували лікування за запропонованою нами методикою, показник середньої кількості незмінених нейтрофільних гранулоцитів був вдвічі меншим за значення в групі пацієнтів з традиційним лікуванням на 1 добу спостереження, на третю – втричі меншим і вже до п'ятої доби в біоптатах не визначались.

Стосовно середніх значень кількості змінених нейтрофільних гранулоцитів зміни були типовими – поодинокі на 1 добу, пік максимальний – на 3 добу, і поступове зменшення. Однак в групі із запропонованою нами методикою лікування на 7 добу змінені нейтрофільні гранулоцити в поверхневих біоптатах ран не визначались, а в групі із традиційним лікуванням – поодинокі клітини виявлялись в полі зору.

З п'ятої доби нами визначені відмінності в динаміці кількості лімфоцитів – в групі із традиційним лікуванням їх середня кількість продовжила збільшуватись і сягнула максимальних значень, а в групі пацієнтів, які отримували лікування за запропонованою нами методикою – зменшилась в 2,5 рази. На сьому добу в обох групах пацієнтів лімфоцити були відсутні.

Вивчення показника середньої кількості моноцитів протягом спостереження встановило, що на першу добу вони виявлялись в поверхневих біоптатах ран пацієнтів обох груп в невеликій кількості. На третю добу встановлене різке збільшення середньої кількості моноцитів у пацієнтів групи, яка отримувала запропоноване нами лікування, що свідчить про активний фагоцитоз і очищення ран від клітинного детриту.

На п'яту добу спостереження максимуму сягнули значення середньої кількості моноцитів в групі пацієнтів із традиційним лікуванням, тоді як в групі із запропонованою нами методикою лікування показник зменшився і був нижчий за значення на 1 добу спостереження. На сьому добу в групі з

традиційним лікуванням визначались поодинокі моноцити, а в групі із запропонованою методикою моноцити не визначались.

Динаміка змін середньої кількості фібробластів і епітеліоцитів, яка відображає процеси репарації в рані, в обох групах пацієнтів була однотиповою і проявлялась поступовим збільшенням показників протягом спостереження. Однак збільшення середньої кількості як фібробластів, так і моноцитів було більшим в групі пацієнтів, які в післяопераційному періоді отримували лікування за запропонованою нами методикою.

Таким чином, прискорення гемостазу і швидшого відновлення мікроциркуляції пошкоджених тканин, проявляється вірогідно меншою середньою кількістю (від 30 до 50 %) незмінених і змінених еритроцитів в поверхневих біоптатах ран пацієнтів, які отримували лікування за запропонованою нами методикою.

Динаміка змін кількості нейтрофільних гранулоцитів свідчить про більш ранній перехід запальної стадії ранового процесу в регенераторну в цитограмах пацієнтів, що отримували лікування за запропонованою нами методикою.

## ВИСНОВКИ

1. Поширеність гострих одонтогенних запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації та частота тяжких ускладнень має тенденцію до зростання. Враховуючи особливості патогенезу ОФДПР, привертають увагу лікарські засоби, що володіють багатовекторною фармакологічною активністю, вираженим ефектом на фагоцитарну систему імунітету, поєднаною антигіпоксантами і антиоксидантною активністю.

2. Підвищений ризик розвитку одонтогенних флегмон дна порожнини рота асоціюється з наявністю поліморфізму 896A/G гена TLR4 (rs4986790): існує статистично значуща залежність між наявністю алелі G та підвищеним ризиком розвитку ОФДПР (ВШ = 2,89; 95% ДІ = 1,18-7,12). 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 щелепно-лицевої локалізації.

3. Хворі із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) мають дисбіотичні порушення складу мікрофлори порожнини рота, що характеризуються зникненням та зниженням лактобактерій на фоні вірогідного підвищення резидентних мікроорганізмів з групи *Streptococcus* spp. ( $p=0,013$ ) та умовно-патогенної флори, переважно за рахунок найбільш агресивних мікроорганізмів з групи *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. ( $p=0,015$ ).

4. При застосування в складі комплексного лікування препарату «Ліпін» найбільш позитивну динаміку зниження параметра П-3 (динаміки клінічних змін у гнійній рані в процесі лікування) зафіксовано при лікуванні 92% хворих: ексудація гнійного вмісту спостерігається на  $3,57 \pm 0,71$  добу із

достовірним зменшенням загального середнього показника на  $3,28 \pm 0,15$  бала, наявність перших грануляцій – на  $3,73 \pm 0,26$  добу із зменшенням сумарного показника на  $2,85 \pm 0,18$  бала, а ознаки епітелізації – на  $5,15 \pm 0,58$  добу із зменшенням сумарного показника на  $4,25 \pm 0,71$  бала. Найменша позитивна динаміка спостерігається у показників П-1, що визначають динаміку змін загального стану хворих. Середніх значень набуває динаміка убування загального середнього балу показників П-2, що характеризують динаміку локальних змін (сумарне достовірне зниження на  $2,05 \pm 0,24$ ), що доводить доцільність застосування препарату «Ліпін» в складі комплексного лікування.

5. Препарат «Ліпін» на фоні стандартної антибактеріальної терапії сприяє зниженню анаеробної мікрофлори з груп *Enterobacterium spp.* ( $p < 0,0001$ ) та *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* ( $p = 0,014$ ) в групі хворих із ОФДПР, зменшує кількість мікроорганізмів з групи *Candida spp.* ( $p = 0,015$ ).

6. В цитограмах пацієнтів, які отримували лікування за протоколом з доповненням середня кількість епітеліоцитів на сьому добу післяопераційного періоду значуще збільшується і становить  $20,37 \pm 1,82$  в полі зору. Цей показник на 64 % спостерігається більшим за значення в групі пацієнтів, які отримували комплексне лікування за протоколом. Запропонована методика ведення післяопераційного періоду скорочує терміни реалізації репаративного процесу в рані, що проявляється зменшенням кількості (від 30 до 50 %) незмінених і змінених еритроцитів в мазках-відбитках. Динаміка змін кількості нейтрофільних гранулоцитів свідчить про більш ранній перехід запальної стадії ранового процесу в регенераторну.

7. Кількість лімфоцитів в цитограмах була більшою в групі пацієнтів, які отримували лікування за традиційною методикою на ранніх термінах спостереження, а моноцити визначались в цитограмах навіть на 7 добу. В групі пацієнтів, які лікувались за запропонованою методикою, середня кількість лімфоцитів та моноцитів значно підвищувалась на 3 добу з  $1,04 \pm 0,04$  та  $1,66 \pm 0,08$  до  $3,82 \pm 0,07$  та  $8,54 \pm 0,73$  в п/з, які до 7 доби вже не виявлялись. Середня кількість диференційованих клітинних елементів – фібробластів та епітеліоцитів в групі пацієнтів, які лікувались за запропонованою методикою, на 40 % була більшою. Це призводить до реалізації репаративного процесу на 2 доби раніше, порівняно з пацієнтами, які лікувались за традиційною методикою.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. В передопераційному періоді у хворих з ОФДПР слід провести дослідження щодо визначення наявності поліморфних варіантів генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2 2258G/A (rs5743708).
2. Для комплексного лікування пацієнтів з виявленим поліморфізмом генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2 2258G/A (rs5743708)



пропонується наступна схема застосування препарату «Ліпін» в складі комплексної терапії: призначається у дозі 5 мг/кг маси тіла один раз на добу, внутрішньовенно, повільно. Курс лікування становить 3-4 дні залежно від клінічних проявів захворювання.

3. Для консервативного лікування пацієнтів з невиявленим поліморфізмом генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2 2258G/A (rs5743708) пропонується внутрішнє застосування препарату «Ліпін» із розчиненням порошку у дистильованій воді. Суспензія призначається у дозі 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу в поєднанні з комбінованою антибактеріальною терапією. Курс лікування становить 5 днів.
4. Для об'єктивної оцінки перебігу ранового процесу та ефективності лікувальних заходів слід провести цитологічний контроль за клітинним складом ранового вмісту, що дозволяє, за необхідності, своєчасно внести корективи.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. 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. *Автором проведено реферування та впорядкування літературних джерел, систематизація отриманих даних.*
2. 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. *Автором проведено набір клінічних груп хворих та їх клініко-біологічне обстеження.*
3. 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. Шлыкова [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Випуск 4. – Том 2. – С. 295-299. *Автором проведено набір клінічних груп хворих та їх клініко-біологічне обстеження.*
4. 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. 44-48. *Автор брав участь у лікуванні хворих і підготовці статті до друку.*
5. 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. *Автором проведено відбір хворих та їх лабораторне обстеження.*
6. 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. *Автором проведено набір клінічних груп хворих та їх клініко-лабораторне обстеження.*
7. Аветіков Д.С., Ву В'єт Куонг. Клинико-микробиологическое обоснование целесообразности применения препарата «Липин» в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами дна полости рта / Д.С. Аветіков, Ву В'єт Куонг // Стоматолог. – 2015. – № 1. – С. 30-35. *Автором проведено клініко-лабораторне обстеження та лікування хворих.*
8. Аветіков Д.С. Перспектива застосування нанокапсул фосфатидилхоліну в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки / Д.С. Аветіков, Ву В'єт Куонг, С.Б. Кравченко // Матеріали III з'їзду української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів. – Київ, 2013. – С. 90-91. *Автором проведено збір та реферування літератури, набір клінічних груп хворих.*
9. Аветіков Д.С. Обоснование применения препарата «Липин» в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Д.С. Аветіков, Яценко И.В., Ву В'єт Куонг // Стоматология славянских государств: материалы VI международной научно-практической конференции. – Белгород, 2013. – С. 15-18. *Автором проведено набір, клініко-лабораторне обстеження груп хворих.*
10. Бондаренко В.В. Вплив «Ліпіну» на післяопераційний перебіг у хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота / В.В. Бондаренко, Ву В'єт Куонг, В.М. Гаврильєв // Питання експериментальної та клінічної стоматології «Гофунговські читання»: матеріали науково-практичної конференції. – Харків, 2015. – С. 131-132. *Автором здійснено набір клінічних груп хворих та статистичний аналіз результатів.*

## АНОТАЦІЯ

**Ву В'єт Куонг. Вдосконалення комплексного лікування хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, Полтава, 2015.

Дисертація присвячена обґрунтуванню і практичному вирішенню наукової задачі – підвищенню ефективності консервативного лікування

хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота, з урахуванням клінічних, генетичних, мікробіологічних і морфологічних особливостей. Встановлено взаємозв'язок між підвищеним ризиком розвитку одонтогенних флегмон і залежністю дисбіотичних порушень складу мікрофлори порожнини рота та поліморфізмом генів TLR4 896A/G (rs4986790) та TLR2. Вивчено вплив препарату «Ліпін» на кількісний та якісний склад мікрофлори порожнини рота щодо існування підвищеного ризику розвитку одонтогенних флегмон дна порожнини рота та особливості перебігу регенеративних процесів в гнійній рані та динаміку змін клітинного складу ранового вмісту при застосуванні препарату «Ліпін» в порівнянні із загальноприйнятим лікуванням. Доведено ефективність застосування препарату «Ліпін», що містить нанокапсули фосфатидилхоліну, в складі комплексної терапії хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота. Розробка нового методу комплексного лікування хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота дозволила істотно збільшити кількість функціональних та естетичних позитивних результатів після оперативних втручань з покращенням клінічного перебігу та зменшенням ліжко-днів.

**Ключові слова:** запалення, флегмона дна порожнини рота, фосфатидилхолін, поліморфізм TLR 2, 4, ген.

## АННОТАЦІЯ

**Ву Вьет Куонг. Усовершенствование комплексного лечения больных с одонтогенными флегмонами дна полости рта. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» МЗ Украины, Полтава, 2015.

Диссертация посвящена обоснованию и практическому решению научной задачи – повышению эффективности консервативного лечения больных с одонтогенными флегмонами дна полости рта с учетом клинических, генетических, микробиологических и морфологических особенностей.

Цель исследования – повышение эффективности комплексного лечения больных с одонтогенными флегмонами дна полости рта путем применения фосфатидилхолина.

Установлена взаимосвязь между повышенным риском развития одонтогенных флегмон и зависимостью дисбиотических нарушений состава микрофлоры полости рта с полиморфизмом генов TLR4 896A/G (rs4986790), TLR2. Проведенный анализ полученных данных показал достоверную взаимосвязь между наличием полиморфного варианта 896A/G гена TLR4 (rs4986790) и повышением степени риска развития ОФДПР, что свидетельствует о влиянии данного функционального полиморфизма гена

TLR4 на связывание молекулярных паттернов патогена с изменением ответа на ЛПС стенок микроорганизмов. Данный процесс нарушает защитные реакции организма против грамотрицательных бактерий и приводит к развитию разных инфекционных заболеваний.

Изучено влияние препарата «Липин» на количественный и качественный состав микрофлоры полости рта применительно к повышенному риску развития одонтогенных флегмон дна полости рта. В группе больных из ОФДПР, где проводилось традиционное лечение с включением в терапию препарата «Липин», обнаружено снижение количества микроорганизмов из группы *Enterobacterium spp.* ( $U_{(n=50;n=20)}=48,0$ ;  $p < 0,0001$ ). Также данная группа больных отличалась низким значением количества микроорганизмов из группы *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* ( $U_{(n=50;n=20)} = 310,0$ ;  $p=0,014$ ) но *Candida spp.* ( $U_{(n=50;n=20)} = 312,5$ ;  $p=0,015$ ).

Изучены особенности течения регенеративных процессов в гнойной ране и динамика изменений клеточного состава раневого содержимого при применении препарата «Липин» в сравнении с традиционным лечением. Прослеживается отсутствие выраженной динамики изменений количества нейтрофильных гранулоцитов, которое свидетельствует о позднем переходе воспалительной стадии раневого процесса в регенераторную. Определено, что количество лимфоцитов и моноцитов достоверно больше на ранних сроках наблюдения, а моноциты определяются в цитограммах даже на 7 сутки.

Установлено, что традиционное лечение больных из ОФДПР приводит лишь к частичной коррекции обнаруженных нарушений.

Сопоставление данных клинических признаков протекания ОФДПР, количественного и качественного клеточного состава экссудата в группах сравнения подтверждает биологическую целесообразность и обосновывает необходимость дополнительного введения в состав комплексного лечения новых фармакологических препаратов, которые имеют выраженное антигипоксантное и антиоксидантное действие, которые влияют на повышение местного неспецифического иммунитета.

Доказана эффективность применения препарата «Липин» в составе комплексной терапии больных с одонтогенными флегмонами дна полости рта. Разработка нового метода комплексного лечения позволила существенно увеличить количество позитивных результатов после оперативных вмешательств с улучшением клинического течения и уменьшением койко-дней.

**Ключевые слова:** воспаление, флегмона дна полости рта, фосфатидилхолин, полиморфизм TLR 2, 4, ген.

## ANNOTATION

**Vu Viet Cuong. Improvement of complex treatment of patients with odontogenic phlegmon of the mouth floor. - On the manuscript.**

The dissertation on competition of a scientific degree of candidate of medical Sciences majoring 14.01.22 - stomatology. Higher state educational establishment of Ukraine "Ukrainian medical stomatological Academy" of Ministry of health of Ukraine, Poltava, 2015.

The thesis is devoted to the practical solution of scientific problem - increasing the effectiveness of conservative treatment of patients with odontogenic phlegmon of the mouth floor allows for clinical, genetic, microbiological and morphological features. The relationship between increased risk of developing odontogenic phlegmons and dependence of dysbiotic violations of the microflora of the oral cavity and polymorphism of genes TLR4 896A/G (rs4986790) and TLR2 is determined. The influence of the drug "Lipin" on the quantitative and qualitative composition of microflora of the oral cavity of the existence of an increased risk of odontogenic phlegmon of the mouth floor and course of the regenerative processes in the festering wound and the dynamics of changes in the cellular composition of the wound contents using the drug "Lipin" in comparison with the conventional treatment were learned. The efficiency of the use of the drug "Lipin", nanocapsules containing phosphatidylcholine in the complex therapy of patients with odontogenic phlegmon of the mouth floor is proved. Development of a new method of complex treatment of patients with odontogenic phlegmon of the mouth floor significantly increases the number of functional and aesthetic positive results after surgery with improvement of the clinical course and the reduction of hospital days.

**Keywords:** inflammation, phlegmon of the mouth floor, phosphatidylcholine, polymorphism of TLR 2, 4, gene.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЗБМ – загальна бактеріальна маса.

ВШ – відношення шансів.

ГЗЗ – гострі запальні захворювання.

ДІ – довірчий інтервал.

ОФДПР – одонтогенна флегмона дна порожнини рота.

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

РХВ – рівновага Харді-Вайнберга.

ЩЛД – щелепно-лицева ділянка.

TLR – Toll-подібні рецептори.