

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный
медицинский университет имени М.Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Деньгина Екатерина Борисовна

**Лечение альвеолита у больных с хроническими заболеваниями
внутренних органов**

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Чайковская Илона Владиславовна

Донецк – 2025

3.2.2. Микробиота лунки зуба у больных серозным альвеолитом.....	79
3.3. Результаты цитокинового статуса.....	91
3.3.1. Цитокиновый статус и лизоцим у практически здоровых людей.....	93
3.3.2. Цитокиновый статус у больных с серозным альвеолитом.....	96
3.4. Взаимосвязь микробиоты и цитокинового статуса у больных с серозным альвеолитом.....	103
3.5. Оценка эффективности лечения у больных серозным альвеолитом.....	109
3.6. Клинический пример.....	123
3.6.1. Клинический пример предложенного метода лечения серозного альвеолита у больных подгруппы I (A).....	123
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	127
ВЫВОДЫ.....	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	152
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	153 -179

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Данные отечественной и зарубежной литературы, а также статистической отчетности наглядно демонстрируют, что наиболее «часто встречающимся осложнением, воспалительного характера, возникающим после операции удаления зуба и сопровождающимся болевым симптомом в области лунки», является альвеолит [9].

Основной причиной возникновения альвеолита является нарушение формирования и краевого прилегания кровяного сгустка. Атипичное формирование кровяного сгустка и присоединение патогенной микрофлоры приводит к частичному или полному его распаду.

Существуют множество авторских методик и фармакотерапевтических подходов по лечению альвеолитов, но при этом, как показывает практика, разнятся сроки лечения и выбор лекарственных препаратов.

В связи с данным обстоятельством, необходимы оптимизированные подходы к лечению альвеолитов, включающих более эффективные концентрации лекарственных препаратов, необходимых для достижения эффективности и результативности в лечении.

При разработке фармакотерапевтических подходов, необходимо учитывать и резистентность микрофлоры к антимикробным препаратам, что заставляет искать более новые подходы для решения данной проблемы [49,163].

Принимая во внимание вышесказанное, очевидно, что разработка оптимизированных подходов в лечении альвеолита, которая бы, способствовала купированию воспалительных явлений, быстрому снижению болевого синдрома и сокращению сроков нетрудоспособности, остается актуальной проблемой в разделе хирургической стоматологии.

Степень ее разработанности

Имеющиеся в литературе данные об эпидемиологии альвеолита немногочисленны. За последние годы предложены и разработаны классификации альвеолита, а также описаны факторы, приводящие к развитию данного процесса.

За последние годы пристальное внимание стало уделяться микробной обсеменённости лунки зуба, однако данные литературных источников имеют достаточно спорный характер. Опубликованы единичные работы по изучению воспалительного процесса на клеточно-молекулярном уровне. Представлены данные о сопутствующей патологии у данной категории больных. Однако, отсутствуют сведения о взаимосвязи микробной обсеменённости, показателей цитокинов и как хронические заболевания влияют на развитие альвеолита. Таким образом, изучение дисбиотических и дисрегуляторных систем в комплексе у больных с альвеолитом на фоне хронических заболеваний внутренних органов, что на сегодняшний день является перспективным направлением.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры стоматологии ФНМФО [99] и кафедры хирургической стоматологии детского возраста «Лечение и реабилитация пациентов с дефектами и деформациями костей лицевого черепа и зубного ряда (различного генеза) с использованием цифровых технологий визуализации, компьютерного моделирования и методов 3-D печати» (шифр работы Р15.011-96; РФ). Соискатель является исполнителем отдельных фрагментов вышеуказанной темы.

Цель исследования: повышение эффективности лечения альвеолита у больных с хроническими заболеваниями внутренних органов, путём использования средств, влияющих на восстановление дисбиотических и дисрегуляторных нарушений.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости и причины возникновения альвеолита у больных на территории Донбасса.

2. Изучить распространённость альвеолита с учётом гендерного фактора у больных на территории Донбасса.

3. Определить клинико-лабораторными методами исследования особенности течения альвеолита у больных с наличием хронических заболеваний внутренних органов.

4. Провести анализ микробиологического пейзажа лунки удаленного зуба у больных с альвеолитом на фоне хронических заболеваний внутренних органов.

5. Определить в ротовой жидкости у больных с альвеолитом на фоне хронических заболеваний внутренних органов концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF-a) и лизоцима.

6. Установить и проанализировать взаимосвязь микробных ассоциаций, провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF-a) и лизоцима, на основании чего усовершенствовать схему лечения, входящую в тактику ведения больных с альвеолитом.

7. На основании клинических, микробиологических и иммуноферментных исследований в сравнительном аспекте изучить, проанализировать и обосновать в динамике эффективность влияния предложенного антисептического препарата «Октенисепт®» и разработанной лекарственной пасты у больных с альвеолитом на фоне хронических заболеваний внутренних органов.

Объект исследования: лунка удалённого зуба, микрофлора, ротовая жидкость у больных с альвеолитом, результаты лечения зубов с данной патологией.

Предмет исследования: клиническая характеристика серозного альвеолита, микробиологический статус лунки удалённого зуба, биохимические параметры уровня цитокинов и лизоцима в ротовой жидкости, эффективность лечения.

Научная новизна

Впервые на современном научном и методологическом уровнях выполнен комплексный анализ основных этиологических и патогенетических (клинико-

анамнестических, микробиологических и биохимических) факторов альвеолита у больных с хроническими заболеваниями внутренних органов.

Определён состав микробных ассоциаций лунки удалённого зуба и установлено его влияние на клиническое течение альвеолита.

Впервые выявлена взаимосвязь состава микрофлоры лунки удалённого зуба с показателями цитокинов и лизоцима, что в целом определяет интенсивность воспалительного процесса у больных альвеолитом и хроническими заболеваниями внутренних органов.

На основании полученных данных разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику схема усовершенствованного лечения альвеолита, с применением антисептического средства и предложенной лекарственной пасты, снижающих дисбиотические изменения и восстанавливающие показатели цитокинов и лизоцима в ротовой жидкости.

Доказана высокая терапевтическая активность разработанной схемы, что подтверждено сокращением сроков лечения и стабилизацией патологического процесса у больных с альвеолитом и хроническими заболеваниями внутренних органов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сформулированы основные принципы усовершенствованного лечения больных с альвеолитом с учётом состава микрофлоры лунки удалённых зубов, цитокиновой регуляции и лизоцима в ротовой жидкости.

Разработана схема патогенетической терапии, позволяющая повысить эффективность лечения больных. Указанные мероприятия обеспечивают стабилизацию воспалительного процесса в лунке зуба.

В результате изучения микрофлоры лунки удалённого зуба выявлены основные виды микроорганизмов, на основании чего разработана рациональная схема лечения, заключающаяся в местном применении антисептического препарата «Октенисепт» и лекарственной пасты.

Разработан, апробирован в клинике и внедрён в клиническую практику новый способ лечения альвеолита «Способ лечения альвеолита» [39].

Практические аспекты диссертации используются в работе врачей-стоматологов в поликлиниках и отделениях лечебно-профилактических учреждений Донецкой Народной Республики – ГБУ «Городская клиническая стоматологическая поликлиника №6 г. Донецка», ГБУ «Городская стоматологическая поликлиника №5 г. Донецка», ГБУ «Городская стоматологическая поликлиника №3 г. Макеевка», ГБУ «Городская стоматологическая поликлиника № 1 г. Донецка», Клиническая Рудничная больница г. Макеевка.

Основные положения работы включены в программы учебного процесса врачей слушателей кафедры стоматологии ФНМФО [99], также кафедрах стоматологического профиля ФГБОУ ВО ДонГМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО и ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя сформулирована идея работы, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, определены цель и задачи исследования. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы, определена программа работы.

Диссертантом лично проведен отбор пациентов для данного исследования с учетом критериев включения и исключения, собраны анамнестические данные, проведен клинический осмотр, проанализированы и обобщены клинические данные. Соискателем лично осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами.

Соискателем самостоятельно сформированы группы наблюдений, в ходе исследования проведена статистическая обработка полученных данных, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации,

сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат. Результаты исследования отражены в научных публикациях. При написании диссертации не были использованы идеи и научные разработки соавторов. В работах, написанных в соавторстве, реализованы идеи соискателя [99].

Методология и методы исследования

Построение научной работы основывалось на базе исследований, клинических, микробиологических и иммуноферментных исследований, опирающихся на научные данные.

Проведено открытое проспективное и ретроспективное одноцентровое исследование (одобрено этическим комитетом ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО протокол № 3/5-1 от 8 февраля 2024 г.). Исследование проводилось на клинической базе кафедры стоматологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и ГБУ «ГКСП № 6 г. Донецка».

Методы исследования:

1. Клинический – осмотр, стоматологический статус, сбор анамнеза, консультация смежных специалистов; объективный – оценка состояния зубного ряда и лунки удалённого зуба.
2. Микробиологические – изучение микробной обсеменённости лунки удаленного зуба и десневой борозды.
3. Иммуноферментные – определение в ротовой жидкости лизоцима и цитокинов.
4. Статистический анализ – параметрические и непараметрические критерии оценки данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Развитие серозного альвеолита является многофакторным процессом, в котором принимают участие, как традиционные факторы [99] (гигиенический индекс состояния полости рта и зубного ряда, патогенная флора лунки зуба, общие факторы – хронические заболевания внутренних органов), так и специфические (показатели цитокинов и лизоцима).

2. Наиболее выраженные изменения, кроме клинических признаков и патогенетических факторов серозного альвеолита (местная гиперпродукция провоспалительных цитокинов и снижение концентрации лизоцима), регистрируются у пациентов, имеющих в анамнезе наличие хронических заболеваний внутренних органов

3. У пациентов с серозным альвеолитом и наличием хронических заболеваний внутренних органов, удельный вес микробной обсеменённости значительно выше, чем у пациентов с альвеолитом без сопутствующей соматической патологии. Использование в оптимизированном подходе антисептического раствора «Октенисепт®» разведенного 1:1 способствует угнетению патогенной флоры, как в лунке зуба, так и прилегающих тканях полости рта.

4. У пациентов с серозным альвеолитом при наличии хронических заболеваний внутренних органов, с целью быстрого и качественного заживления лунки удалённого зуба, рекомендуется использование разработанной лекарственной пасты, способствующей более эффективному снятию не только болевых ощущений, купированию воспалительного процесса, но и быстрому заживлению лунки зуба.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности

3.1.7. Стоматология: пункт 3 «Изучение проблем хирургической стоматологии с разработкой методов диагностики и лечения заболеваний челюстей и полости рта».

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные данные, получены лично автором и являются оригинальными и подлинными. Состав комиссии по проверке первичной документации утвержден приказом ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России № 10 от 10 января 2024г. По результатам проверки первичной документации 15 января 2025 г. установлено, что по характеру выборки, материалам и методам

исследования результаты являются достоверными. Работа доложена на расширенном заседании кафедр ФНМФО стоматологии детского возраста, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, общей стоматологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (протокол № 4 от «18» ноября 2024 года).

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, представлена достаточным объемом репрезентативного клинико-лабораторного материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, а также выбором современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Материалы диссертации представлены на научно-практических конференциях: Республиканской междисциплинарной научно-образовательной сессии им. профессора Донского Г.И. «Стоматология: проблемы, поиски, решения» (Донецк 2021, 2022, 2023, 2024), Республиканской научно-практической конференции с международным участием (в on-line режиме) «Инновационные подходы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний» (Донецк 2021, 2023), V Международном Медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк 2022) [99].

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, из них: в изданиях, рекомендованных ВАК ДНР 3, в изданиях, рекомендованных ВАК РФ 1, в не рецензируемых изданиях 2, тезисов в сборниках материалов научно-практических конференций 5, докладов на научно-практических конференциях 7, рационализаторское предложение 1 и 1 заявка на выдачу патента РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке и изложена на 178 страницах компьютерного текста, состоит из вступления, обзора литературы, материала и методов исследования, 3-х разделов собственных исследований, анализа и обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, перечня условных сокращений, списка используемой литературы, которая состоит из 213 источников: 139 - кириллицей, 74 – латиницей и занимает 26 страниц. Диссертация иллюстрирована **39** таблицами, **25** рисунками и **18** фотографиями.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространённость и классификация альвеолита

Стоматологические заболевания по-прежнему являются одной из основных проблем общественного здравоохранения как в странах с высоким уровнем дохода, так и в странах, с низким и средним уровнем дохода [10]. ВОЗ детально проанализировала данные об основных стоматологических заболеваниях, в различных возрастных группах на основании полученных результатов, сформировала Глобальную программу стоматологического здоровья (the WHO Global Oral Health Programme) как важного компонента общего здоровья и качества жизни [206].

Различные эпидемиологические обследования свидетельствуют о высокой частоте стоматологических заболеваний - кариес зубов (рисунок 1), пародонтит (рисунок 2), которые имеют высокий риск осложнений и в определенном проценте случаев, приводят к операции удаления зуба.

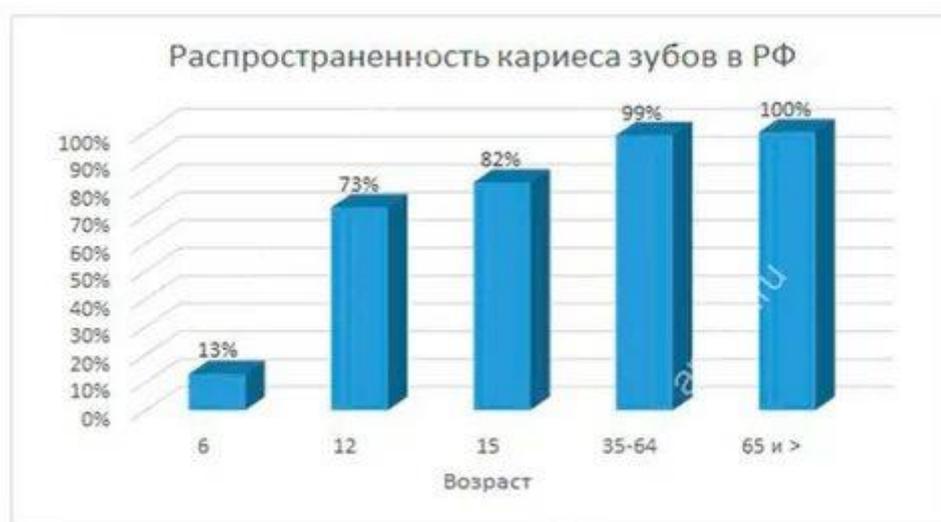


Рисунок 1 - Распространенность кариеса зубов

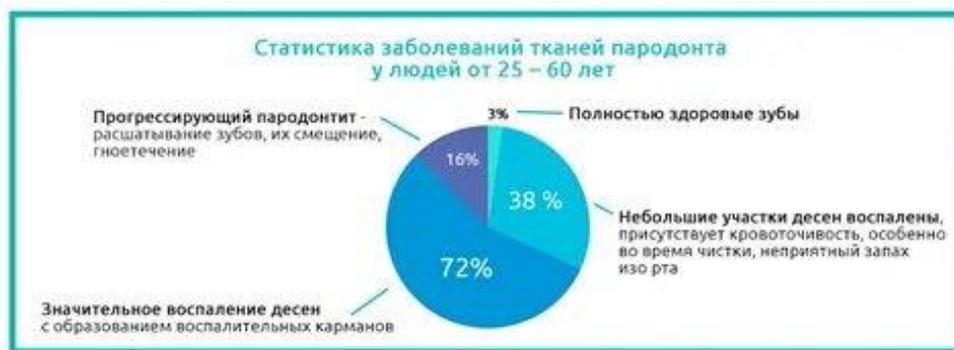


Рисунок 2 - Распространённость пародонтита

Литературные данные наглядно демонстрируют, что «альвеолит – это наиболее часто встречающееся осложнение, воспалительного характера, возникающего после операции и сопровождающееся болевым симптомом в области лунки» удаленного зуба [9, 90].

«Термин альвеолит» был использован А.Е. Верлоцким в 1960 году, в котором подразумевалось посттравматическое инфицирование и воспалительный процесс лунки ранее удаленного зуба, развившегося от 3 до 7 дней [56,20,32].

В иностранных источниках альвеолит достаточно часто интерпретируется как «сухая лунка» или «dry socket». Данный синоним был предложен Кроуфордом в 1969 году [157,175,183].

На сегодняшний промежуток времени, представлено значительное многообразие терминов, как: «альвеолярный остеит», «альвеолит», «локализованные остеит», локализованный альвеолярный остеит», «фибринолитический альвеолит», «септическая лунка», «некротическая лунка» [32, 140, 153]. Такое многообразие терминологии объясняется клинической картиной при альвеолите: самопроизвольная, постоянная иррадиирующая боль, усиливающаяся к ночи [32,162]. Процесс воспаления вокруг лунки ранее удаленного зуба [32] (гиперемия, отечность десны), при этом альвеола пустая, либо заполнена пищевыми остатками, или же некротизированным сгустком [9,15].

Первичное проявление симптомов встречается в 65-70 % случаев и выявляется «в первые трое суток после вмешательства, а в 95 – 100% случаев – в течение первой недели» [56,162].

«Существует множество классификаций альвеолита в зависимости от клинической картины, сроков развития и причин возникновения». «Некоторые авторы выделяют 3 стадии альвеолита: острую, подострую и хроническую. Острая стадия в зависимости от формы воспаления подразделяется на серозную, гнойную и гнойно-некротическую формы» [56,133].

«Другие авторы, выделяют острую форму, которая подразделяется на серозную и гнойно-некротическую, а хроническая - на гнойную и гипертрофическую формы» [54].

Н.Г. Коротких и соавторы (1999), предложили разделить хроническую форму альвеолита на серозную, гнойную и некротическую [15].

Различают альвеолиты острые и хронические [61,135].

«Острый альвеолит может носить характер серозного или гнойно-некротического процесса, продолжительность которого составляет 12-14 дней. При серозном альвеолите, лунка удаленного зуба зияет, слизистая оболочка гиперемирована, отечна и болезненна. При гнойно-некротическом характере воспаления в лунке зуба четко обнаруживается отторгнувшаяся некротическая ткань» [41]. Такая форма «через 3-4 недели переходит в хроническую форму и может сопровождаться гнойными выделениями (гнойный альвеолит) или же грануляционными разрастаниями в лунке удаленного зуба (гипертрофический)» [94]. Основная опасность альвеолита заключается в том, что в процесс может вовлечься челюстная кость с последующим развитием более серьёзного осложнения, как остеомиелит [2,65,201].

На сегодняшний день в терминологию «альвеолит включают только воспалительный процесс, сопровождающийся некрозом кровяного сгустка и который протекает не более недели» [25].

Частота возникновения альвеолита по литературным данным, варьируется от 2,38% до «25% от всех случаев экстракции зуба» [47,152,185].

Значительный «процент случаев возникновения альвеолита приходится на удаление третьих нижних моляров нижней челюсти и варьируется» [47] от 1% до 37,5% [55,213].

Согласно данным Тимофеева А.А. в 33,2% случаев после операции удаления зубов возникает луночковый альвеолит, частота встречаемости которого на верхней челюсти составляет 26,2%, после удаления моляров и премоляров - 72,5%, после удаления клыков - 10,2% и резцов - 17,3% [110].

На нижней челюсти развивается гораздо чаще - до 73,2% случаев, после удаления зубов мудрости - 35,9%, моляров - 28,3%, премоляров - 16,3%, клыков - 8,7% и резцов - 10,8%. [44,64,91].

Р. В.Ушаков [91] установил, что «значительная часть альвеолитов приходится на возраст от 20 до 30 лет» [59], что составляет от 21,2% до 46,8%. Сложное удаление третьих моляров нижней челюсти составляет 38,5% [106]. Второе место, занимают лица в возрасте от 31 до 40 лет, что составляет от 17,7% до 50% и старше 41 года – у 28,8% [46,85,141,144].

Зарубежные авторы склоняется к мнению о том, что именно в возрасте от 50 лет и выше в 45% случаев диагностируется альвеолит, поскольку у данной категории пациентов происходит снижение сопротивляемости организма и имеются соматические заболевания [145,146].

Достаточное количество работ посвящено изучению влияния сезонности на альвеолит: максимальное количество выявлено в марте 15,2% и апреле 16,8%, а минимальное в январе 9,3% и феврале 8,9% [8,110].

Незначительное количество изданий посвящено влиянию гендерного фактора, что связывают с «повышением уровня женских половых гормонов в период менструального цикла, поскольку гормоны влияют на фибринолиз сгустка крови» [1] (у женщин 51,7% - 57,1%) [77,164,167]. У мужчин же, количество

случаев альвеолита снижено и составляет от 39% до 42,9%, что связывают с более низкой гигиеной полости рта [191,194].

1.2. Этиология альвеолита

Важное значение в развитии альвеолитов отводится местным факторам, которые целесообразно разделить на 3 основные группы:

К первой группе относятся общие (снижение резистентности организма) и местные факторы (состояние полости рта на момент проведения операции: кариес, зубные отложения), обуславливающие риск развития альвеолита еще до удаления зуба [115,192]. У людей с наличием соматической патологии происходит снижение сопротивляемости организма, которое развивается в послеоперационном периоде и процесс воспаления протекает быстрее и тяжелее, что приводит к более серьезному осложнению - остеомиелиту [101].

Сахарный диабет также необходимо рассматривать как потенциальную причину [57,111].

Вторая группа факторов связана с оперативным вмешательством - нарушение медико-технологических стандартов ведения больных, которые обуславливают 2 основных фактора: не соблюдение протокола проведения операции, нестерильные условия, атипичность удаления зуба приводящая к инфицированию раны и травматическое удаление [2,9,193].

В монографии Сабо Е. «травматическое удаление акцентирует внимание на следующие моменты способствующие развитию альвеолита это» [95]:

1. Если при удалении зуба щипцами из-за сильно разветвленных корней или ввиду гиперцементоза, а также вследствие шарообразных или веретенообразных утолщений верхушечной трети корня лунка резко деформируется во время люксации [32];
2. Если при удалении зуба с сильно сведенными корнями повреждают межкорневую перегородку [32];
3. Если при удалении поломавшегося корня применяли корневые щипцы, а

условия применения их были неблагоприятными, и поэтому костная ткань альвеолярного отростка разможена и поломана [32];

4. Если при удалении и поломанного корня грубо действовали элеватором, а также тупым долотом под прямым углом к поверхности кости [32];

5. Если из-за недостаточной подготовленности врача удаление продолжалось длительное время, и в течение этого времени травмировались ткани [32,95].

К третьему фактору, относятся факторы, возникающие в послеоперационный период, которые обусловлены непосредственно нарушением у пациента послеоперационного режима и плохим уходом за полостью рта [32,151,182,195, 204]. По мнению Чергештова, Ю.И. и других авторов, убедительно показано, что 50% всех выявленных случаев альвеолита, существенную роль играет инфицирование лунки и данный факт, обусловлен исключительно плохим гигиеническим состоянием полости рта в послеоперационный период [32,49,196].

Сведения и анализ зарубежной литературы также показывает, что основным фактором, провоцирующим развитие воспаления лунки после удаления зуба, являются микроорганизмы, которые находятся в зубных отложениях, слизистой оболочке и в пародонтальных карманах [32,199,200,207].

При изучении микрофлоры лунок удаленных зубов у пациентов с альвеолитом автором Тарасенко С. В. И соавторами [108] установлено, что при удалении зубов [32] с наличием глубоких пародонтальных карманов и наличием в них грануляций, риск возникновения альвеолита увеличивается в несколько раз [87].

Согласно мнению других авторов, у всех больных [16] микробная обсеменённость не зависимо от формы альвеолита сенсibilизирована к стафилококку золотистому, который выявлен в 63,8% случаев, стафилококку эпидермальному - 17,0%, стрептококку гемолитическому в 14,9% и грибам рода *Candida* в 4,3% [20,16,84].

Бухарин, О. В. [134] при исследовании микрофлоры лунки установил полимикробный состав, в процессе которого было выделено только от 2 до 5 видов микроорганизмов. По частоте выявления в основном преобладали условно патогенные дрожжевые грибы *Candida albicans*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus haemolyticus* [20].

Зарубежные исследования выявили [20] в лунке удаленных зубов наличие условно-патогенных микроорганизмов, способных вызывать воспалительные процессы [173,174]

Беланов, Г. Н. [9] в проведенных микробиологических исследованиях выявил присутствие *Streptococcus spp* - 35,7%, *Staphylococcus spp.* - 12,5%, *Actinomyces spp.* – 10,7%, *Candida spp.* - 8,9%, *Enterococcus spp.* - 8,92, *Corinobacterium spp.* - 7,14%, *Esherichia coli.* - 7,14%, *Staphylococcus pneumoniae* - 5,35%, *Clostridium spp.* - 3,6%. Полученные данные, перекликаются с работами и других авторов, где показано что микроорганизмы, могут проникать в постэкстракционную рану из одонтогенных и неодонтогенных очагов хронической инфекции. Существовавшие ранее [20] «предрасполагающие нозологические формы заболеваний (кариес, перикоронориты, заболевания пародонта, СОПР, вирусные инфекции, связанные со снижением иммунитета)» [47], также увеличивают риск развития альвеолита [9,20].

Жидкова, Г.А. установлена зависимость видового состава стафилококковой микрофлоры, выделенной из постэкстракционной лунки, а также слизистой оболочки полости носа, и тяжестью течения альвеолита. При гнойных формах чаще высевали золотистый стафилококк в ассоциации с другими микроорганизмами [20, 38].

В экспериментальных исследованиях на животных уже в 1977 году, было показано, что причины заживления лунки при альвеолите связаны с ассоциациями *Actinomyces viscosus* и *Streptococcus mutans*. Уроме того, «высокая фибринолитическая активность прослеживается и в отношении культуры *Treponema denticola*, которая сходна с действием плазмина, поскольку данный

микрорганализм, присутствует и при заболеваниях пародонта» [56,184,189,202].

Из данных литературных источников убедительно показано, что микрофлора полости рта представлена как аэробными, так и анаэробными бактериями, простейшими, а также дрожжевыми грибами. Немаловажное значение в развитии альвеолита играют и другие провоцирующие факторы - табакокурение и количество выкуренных сигарет в день. При таких провоцирующих факторах, риск возникновения альвеолита увеличивается более чем на 20%. У пациентов, выкуривших накануне, или в день операции пачку сигарет, риск развития альвеолита увеличивают на 40%, что еще раз подтверждает вред и влияние сигаретных смол на человеческий организм. Является ли причиной развития альвеолита системный механизм или прямое локальное воздействие (тепло или всасывание) при курении, остается не изученным, однако предполагается, что такая вредная привычка может способствовать внедрению посторонних веществ, которые могут выступать в качестве загрязняющего фактора лунки удаленного зуба [4,32].

В настоящее время, ряд работ как отечественных, так и зарубежных, посвящены социально значимой проблеме - наркомания, захлестнувшей практически все слои населения, не зависимо от возраста, статуса и место проживания. По статистической отчетности правоохранительных органов, в общей структуре наркотиков, которые изготавливаются и употребляются в наркопритонах, 52% занимает «первитин», 41% – героин, 7% – марихуана. Данные наркотические средства оказывает токсическое влияние как на ткани челюстно-лицевой области, так и на весь организм в целом [105,112].

Кроме того, врачам-стоматологам все чаще приходится сталкиваться с ростом случаев атипичного течения альвеолитов, склонных к переходу в хронический процесс и упорному рецидивированию на фоне неадекватно низкой эффективности проводимой базисной терапии [58,84,109].

Немаловажное значение при развитии альвеолита отводится приему оральных контрацептивов. Эстроген способствует непрямоу пути активации

фибринолитической системы (увеличение факторов II, VII, VIII, хиплазминогена) и, следовательно, увеличивает лизис сгустка крови в лунке. Некоторые авторы считают, что в целях снижения риска альвеолита, гормональные циклы должны быть рассмотрены при планировании операции удаления зуба. Применение оральных гормональных противозачаточных средств, также может обусловить развитие постэкстракционного воспаления и тризм, механизм которого, точно не определен, однако, единичные наблюдения показали, что у женщин, принимающих оральные контрацептивы, почти в 3 раза чаще встречаются альвеолиты, особенно после удаления третьего нижнего моляра [20,147].

В сообщении D.Torres-Lagares [179] предполагалось, что пациенты со сниженным иммунитетом или диабетом более склонны к развитию альвеолярного остеоитиз-замедленных процессов заживления, поскольку системные заболевания также относят к факторам, способствующим развитию альвеолита [20].

Сахарный диабет также усугубляет течение альвеолита и протекает с более резкой выраженной местной воспалительной реакцией и характеризуется «заторможенностью» репаративных процессов в области раневой поверхности [20, 71].

Кроме того, установлено, что наличие общих заболеваний, которые способствуют нарушению процесса свертывания крови (гемофилия, псевдогемофилия, болезнь Шенлейна-Геноха), требующие постоянного применения антикоагулянтов, также способствуют развитию альвеолита [9,20,154].

Исходя из представленных данных, можно предположить, что такие факторы риска, как возраст, пол пациента, вредные привычки (курение), плохая гигиена полости рта, а также системные заболевания оказывают определенное влияние на развитие альвеолита [20].

Существует также гипотеза, что в развитии альвеолита первопричиной может являться и спользование анестезии с вазоконстрикторами, поскольку

введение сосудосуживающих препаратов, вводимых совместно с местными анестетиками, ведет к длительному спазму сосудов и препятствует образованию в лунке зуба кровяного сгустка [32,171].

При использовании инфильтрационной анестезии, наступает временная ишемия, приводящая к ухудшению кровоснабжения [32,52].

Другие авторы в исследованиях, не обнаружили существенной разницы между инфильтрационной и проводниковой анестезией, поскольку местная ишемия из-за вазоконстрикторане играет роли в развитии альвеолита [32,171].

Зарубежные источники утверждают, что травматичное, длительное и сложное удаление зуба увеличивают риск развития альвеолита, поскольку происходит травмирование кости альвеолы и слизистой оболочки лунки. Другие авторы высказывают мнение, что при удалении компактной пластинки лунки и удалении кости увеличивается вероятность альвеолита [32,171]. В результате травмы происходят деструктивные изменения, нарушается биологическая связь между костной поверхностью альвеолы и разможёнными, отмирающими мягкими тканями и тромбом. В такой альвеоле образуется депо для роста гнилостных бактерий, поскольку альвеолярный тромб распадается в результате некроза [32, 52].

Значительное количество работ посвящено удалению третьих моляров. Существует предположение, что в данном участке костная ткань более плотная и снижено кровоснабжение. Однако прямых доказательств зависимости между развитием альвеолита и недостаточным кровоснабжением пока не предоставлено. Специфичность удаления может быть связана с большим процентом сложных удалений, и может отражать влияние хирургической травмы, а не анатомических особенностей [32,78].

Другие авторы, склоняются к гипотезе о прямой зависимости опыта и длительности работы врача стоматолога хирурга, поскольку недостаточный опыт практической работы, особенно при сложных удалениях, увеличивает

травматичность удаления зуба поэтому, мастерство и опыт врача должны быть приняты во внимание [32,144,151,187].

Развитию альвеолита также способствуют и длительные луночковые кровотечения в результате чего, несформированный сгусток делает уязвимой послеоперационную рану для развития в ней патогенной микрофлоры [32,134].

Такое явление как фибринолиз также играет значительную роль в развитии постэкстракционного альвеолита [32,164,186]. Послеоперационное ведение лунки может способствовать возникновению альвеолита. Чрезмерные ирригации лунки препятствуют образованию сгустка, а насильственный кюретаж приводит к травме кости альвеолы [21,32].

Активное полоскание полости рта, в большинстве случаев приводит к вымыванию сгустка, обнажению раневой поверхности и, в конечном итоге приводит к инфицированию лунки. С целью предупреждения возникновения альвеолита, послеудаления зуба пациентам не рекомендуется принимать острую, горячую, грубую пищу в течение суток. Противопоказанием также считается полоскание полости рта в день удаления зуба, следует осторожно чистить зубы, поскольку, несоблюдение рекомендаций, данных врачом, может привести к разрушению кровяного сгустка и спровоцировать развитие альвеолита [32, 51].

Значительное количество публикаций посвящено изучению состава слюны, поскольку обладает защитными свойствами и при воспалительных заболеваниях полости рта характеризуется снижением уровня неспецифических факторов защиты, одним из которых является иммуноглобулины класса А (sIgA) [32,139]. Данный иммуноглобулин уменьшает способность патогенной микрофлоры к прикреплению к эпителиальным клеткам, способствуют агглютинации бактерий за счёт связывания с бактериальными антигенами [32,93].

При изучении состава иммуноглобулинов основных классов в смешанной слюне, смывах зубодесневых борозд и патологических зубодесневых карманов подтверждена роль гуморальных факторов иммунитета в патогенезе воспалительных процессов [32,60].

Снижение концентрации иммуноглобулинов в слюне приводит к снижению местного иммунитета слизистой оболочки полости рта и активизации патогенных свойств сапрофитной флоры. Большое клиническое и прогностическое значение имеет изучение фагоцитарной активности нейтрофилов, а также концентрации В-лизинов, лизоцима и комплемента в сыворотке крови и в слюне [32,116,158].

Исходя из представленных данных, можем предполагать, что местные факторы (травматичное удаление зуба, ведение послеоперационного периода, состав ротовой жидкости, микрофлора) оказывают влияние на развитие альвеолита. Но поскольку в литературных кругах существуют спорные моменты по разнообразию микробной обсеменённости, фактор до конца не изучен, поскольку вирулентность микроорганизмов к традиционным схемам лечения альвеолита не имеет тенденции к угасанию, а значит дальнейшее углублённое изучение видового состава микробных ассоциаций в лунке зуба, является перспективным направлением [32].

1.3. Методы лечения альвеолита

Развитие альвеолита, объясняется значительным количеством факторов, а значит и не единичными методами и способами лечения [90,102], «поскольку целью лечения является: снижение болевого симптома, микробной обсеменённости, ликвидации процесса воспаления [12,66].

По данным статистики, «число посещений пациента к врачу, составляет 3-6 на 1 больного, а сроки временной нетрудоспособности составляют от 7 до 10 дней, что свидетельствует о недостаточной эффективности лечения, которая в большинстве случаев приводит к таким осложнениям, как лимфаденит, остеомиелит и т.д.» [59,178].

Поскольку в настоящее время на стоматологическом рынке представлено значительное количество препаратов, они не всегда способны обеспечить более

эффективное воздействие на ткани удаленного зуба, поскольку, вымываются из лунки со слюною, выпадают при приеме пищи, что в конечном итоге снижает образование грануляционной ткани и ее эпителизацию, в результате чего пища, попадая в лунку повторно инфицируется [66,138].

Отечественные авторы считают, что для профилактики развития альвеолита у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, коллаген может быть использован и в форме геля - «Агракол», являющейся ранозаживляющим препаратом, представляющим биodeградируемый гидрогель, образующий на поверхности раны эластичную водой воздухопроницаемую пленку. Составляющими геля «Агракол» являются такие составляющие как: гидролизат коллагена, натриевая соль альгиновой кислоты, антисептики (катапол, диоксидин, повидаргол), а также гипохлорит натрия, глицерин, которые способствуют снижению воспалительного процесса [66,89].

На данный «промежуток времени, существует мнение о целесообразности, сроках, объеме и характере хирургического вмешательства в области воспаленной лунки» [59].

С целью остановки «распространения воспалительного процесса необходимо воздержаться от каких-либо вмешательств и использовать исключительно консервативное лечение (антисептические промывания, полоскания, аппликации)» [55,114].

В 2005 году, группой исследователей была проведена серия экспериментов, изучающих «процесс заживления воспаленной лунки». В ходе данного исследования на собаках было выявлено, что данный процесс «наступает быстрее без использования кюретажа, поскольку в основе болевого синдрома лежит травматический неврит луночкового нерва, и осуществление вмешательств в данной области только усугубит его повреждение» [14,55].

Molla, E. S в 2007 году было установлено следующее: «если процесс захватывает всю толщу костной стенки, то альвеолит необходимо рассматривать как остеомиелит лунки и провести консервативное лечение с дальнейшим

хирургическим» [182]. Однако, мы прекрасно понимаем, что «не каждый альвеолит переходит в остеомиелит лунки и с целью удаления детрита, необходимо произвести ревизию лунки, а для удаления остатков сгустка и инородных тел (осколки зуба, кости, пищевые остатки) - щадящий кюретаж». Вышеуказанные вмешательства необходимо проводить «не травмируя демаркационную зону воспаления, очистить ее от распавшегося сгустка крови и некротических тканей, промыть антисептиками, высушить и ввести тампон с лекарственным веществом» [55].

В хирургической практике существуют и радикальные методы обработки воспаленной лунки, которые предусматривают во время первого же обращения пациента [55] «обязательно применять тщательный кюретаж дна и стенок лунки» [59] (удаление инфицированных остатков периодонта, распавшегося кровяного сгустка), сглаживать острые обнаженные костные края альвеолярного отростка. При значительном «размозжении мягких тканей слизистой оболочки десневого края, и образовавшихся вследствие этого обнаженных костных краях альвеолы, необходимо мобилизовать края слизистой, а при необходимости используя приемы пластики местными тканями, закрывать обнаженный альвеолярный край с наложением редких направляющих швов» [59,190].

Более «радикальный метод лечения альвеолита, предусматривает удаление из альвеолы некротизированного участка кости и получение свежего сгустка» [7,59, 82]. Данная процедура, предусматривает обязательное проведение анестезии: либо инфильтрационной или проводниковой, поскольку «являются дополнительной патогенетической терапией и блокадой анестетиками (противовоспалительное действие в результате прерывания патологических рефлексов)» [59,137].

Бренман, Б.Ш. в 1965 году предложил при лечении альвеолита, проводить «коагуляцию дна и стенок лунки, с последующим заполнением ее йодоформной турундой, однако, как показала практика – «метод не нашел широкого применения из-за травматичности и снижения репаративного потенциала тканей

лунки» [59].

Петров, В. А. предложил в терапию альвеолитов ввести препараты пчелиного яда (венациолин-1), «оказывающим обезболивающее и противовоспалительное действие, наблюдающееся после 2—3 инъекций», при этом лунка удаленного зуба не должна тампонироваться [114].

Вавилова, И. Н. и Протасевич, А. И. предлагают при альвеолитах использовать протеолитические ферменты, действие которых «направлено на денатурированные белки, подвергающиеся гидролизу», в результате чего «уже на вторые сутки лунка очищалась от некротических тканей, исчезали болезненность и отек окружающих тканей. Во время второго посещения больного лунку заполняли гемостатической пастой, в результате чего образовывался плотный кровяной сгусток». Использование при лечении альвеолита энзимотерапии «способствует очищению раны от гнойно-некротических тканей, однако не сокращает сроков репаративных процессов в лунке удаленного зуба» [66,114].

Одним из основных методов лечения альвеолита являются и физиотерапевтические методы: «озонотерапия, воздействующая на патогенную флору, связанная с высоким окислительно-восстановительным потенциалом озона, обеспечивающим дезинфицирующее действие и активизирующая метаболические процессы в тканях организма, обладающая дезинтоксикационным и иммуномодулирующими действиями» [59,66,117,149,205]

Известным способом лечения альвеолита является использование высокомощного лазерного излучения (углеродный, эрбиевый лазеры), однако недостатком данного способа является временное подавление местного иммунитета [13,59,167,168].

Лечение альвеолита с помощью светодиодного излучения красного и инфракрасного диапазонов также нашло свое применение, поскольку «стимулирует эпителизацию, активизируют микроциркуляцию и обладают противовоспалительным действием» [49,59,66,70,117,132], что способствует «сокращению сроков реабилитации пациентов и снижению болевого синдрома»

[66,117].

В последние годы эффективным методом лечения гнойных ран, является низкочастотная ультразвуковая (УЗ) обработка, «ускоряющая процесс дезинтеграции (опосредованный эффект УЗ-воздействия), что благоприятно воздействует на патогенную микрофлору». Кроме того, данный метод «нормализует микроциркуляцию, способствует проникновению лекарственных средств в кость и стимулирует репаративные процессы» [59,64].

Эффект кавитации ультразвуком в лунке «способствует вымыванию, удалению остатков некротического кровяного сгустка, гноя, грануляций». «Стенки лунки приобретают вид здоровой кости, появляются сгустки свежей крови». «В качестве действующего лекарственного средства используют растворы 0,2-0,5% хлоргексидина, 0,5% диоксида, эктерицида и при повторной обработке лунки различные местноанестезирующие, противовоспалительные средства в различных комбинациях» [7,18,34,59,142].

На протяжении значительного промежутка времени и, при том в различных вариациях методика тампонирования воспаленной лунки йодоформным тампоном и по настоящее время занимает лидирующие позиции и, конечно же является основным методом лечения альвеолита [59,154].

Для репаративных процессов в лунке используют сильнодействующие прижигающие вещества: 1-2 % раствор нитрата серебра, 20% сульфацил натрия, 6% раствор перекиси водорода, однако, они не создают оптимальных условий, поскольку, «образование струпа после процедуры препятствует формированию кровяного сгустка, а именно он является естественной защитой и основой регенерации костной раны» [36,37,59].

В местной медикаментозной терапии альвеолитов достаточно часто используют антибактериальные и сульфаниламидные препараты [43,59,98,156,211]. Использование антибиотиков, применяемых в виде порошков, паст, эмульсий или растворов с другими средствами (анальгин, антипирин, фурацилин, альбуцид, анестезин, сульфидин и т. п.), легко вымываются из раны

слиюной и тканевыми жидкостями [5,59]. Некоторые авторы используют системные антибиотики, однако данное направление «имеет спорный характер, поскольку поскольку воспалительный процесс в лунке удаленного зуба затрагивает только тонкую кортикальную пластинку и обоснованным фактором является использование только препаратов местного действия» [66].

Некоторые авторы придерживаются мнения о том, что эффективным лекарственным средством являются такие вещества как «преднизолон-тетрациклиновые конусы по форме лунок удаленных зубов, антисептическая губка с канамицином» [50,59,169].

За последние годы в хирургической практике преобрел популярность препарат «Alvogyl» (Septodont), в состав которой входит бутилатадиаминобензойная кислота и йодоформ. Кроме «Alvogyl» еще некоторые авторы предлагают проводить процедуру тампонирования цинк-эвгеноловой пастой, в состав которой входит «гвоздичное масло, оксид цинка и эвгенол, обладающий противовоспалительным и антибактериальным эффектом. Однако эвгенол оказывает неблагоприятное влияние на фибробласты и остеобластные клетки, что будет приводить к снижению процесса заживления лунки зуба» [66].

Зарубежные исследования также склоняются к мнению о том, что «Alvogyl» «является достаточно успешным комбинированным препаратом для лечения постэкстракционных осложнений» зуба [66,166].

Препарат «Иеосопиз», содержащий антибиотики полимиксин и неомицин способствует быстрому стиханию болевого симптома, воспаления, стимулируют заживление лунки зуба [59,63].

Знаменская, Л.Ф. в 2010 году обратила внимание на препараты ингибирования фактора некроза опухоли альфа в терапии больных псориазом. В работе была использована богатая тромбоцитами плазма (БТП, PRP) и обогащенная фибрином плазма (PRF), которая является аутогенными источниками факторов роста, в результате которых, образуется цельная кровь по градиенту плотности [40,66]. В результате «разделения цельной крови удалось

получить БоТП с концентрацией тромбоцитов на 33,8% больше, чем в периферической крови», поскольку в составе «БоТП содержатся достаточно большие концентрации факторов роста, стимулирующие всевозможные биологические процессы (хемотаксис, ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку клеток), способствующие процессам регенерации тканей» [11,66,101,155].

Если говорить о факторах роста, то это биологически активные молекулы полипептидного происхождения, стимулирующие репаративные процессы, что в конечном итоге приводит к сокращению сроков заживления раны. В БоТП автор смогла определить такие факторы роста как: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста b1 (TGFb1) и трансформирующий фактор роста b2 (TGF-b2) [22,66,100,101]. Зарубежные авторы, позже опубликовали данные о положительной активности PRP в отношении *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa* [66, 148]. Также достаточно широко применяют и антибактериальные препараты в сочетании с другими средствами, которые используют в виде марлевых «дренажей», на резорбируемой желатиновой губке и с рентгеноконтрастными пропитанными антибиотиками волокнами, в виде пенящегося геля и пластинок [59,177,178,180].

Препарат «Эктерицид» обладает высокой антибактериальной активностью [59], поскольку содержит продукты окисления рыбьего жира. Показанием к применению, является лечение: послеоперационных и травматических ран, осложненных гнойной инфекцией ран, которые медленно гранулируют и долго не заживают, фурункулов, карбункулов, свищевых форм остеомиелита, ожогов, трофических язв с нагноением. Лечение осуществляется путем промывания лунки с последующим накладыванием марлевых салфеток, смоченных препаратом, которое проводят 2 раза в сутки. Процедура продолжается до исчезновения гнойного выделения, после чего промывание и перевязки проводят 1 раз в 3-4 дня до полного заживления раневой поверхности [23,56]. Однако и использование «Эктерицид», может оказывать со стороны иммунной системы (в

единичных случаях) возможные аллергические реакции, в том числе местные: отек, гиперемия, зуд и высыпания на коже [53,133,136].

Достаточное количество как антибактериальных, так и антисептических средств обладают «свойством блокировать регенераторные процессы в тканях». Данный факт, в ходе биологического и фармакодинамического их действия «обусловлен образованием ряда токсических субстанций». «Накопление токсических компонентов в регенерирующей ткани приводит к угнетению митотического деления и дифференцировки клеток, что выражается в замедлении процессов регенерации. Кроме того, проникновение препаратов в глубину тканей на фоне воспалительной реакции снижается, так как отмечается сладж-феномен в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла, их спазм и тромбоз» [59]. После хирургического вмешательства, медикаментозная обработка раневой поверхности имеет большое значение, но не всегда эффективна из-за препарата, который «может вызывать сенсibilизацию и оказывать токсическое действие» [51,59]. Зарубежные авторы предлагают для ополаскивания полости рта использовать «15 мл 0,12% раствора хлоргексидина дважды в день, с курсом 7 дней, поскольку считают, что использование антисептика в виде полоскания после экстракции оказывает более выраженный эффект как профилактики развития альвеолита, так и снижения микрофлоры» [153].

Альтернативным методом к лекарственной терапии могут быть «различные методы и способы воздействия, обладающие антибактериальным и противовоспалительным действиями, а также способные активировать процессы эпителизации и регенерации [59].

Таким образом, разработки в хирургической стоматологии не стоят на месте, постоянно дополняются и модернизируются с помощью различных средств и методов, но, ни один из них не является досконально универсальным, что предполагает поиск и создание новых средств, воздействующих на этапы заживления.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хирургическое лечение больных осуществлялось на базе Государственного Бюджетного Учреждения «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 6 г. Донецка» и кафедры стоматологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк.

Микробиологическое и иммунологическое исследования были выполнены на кафедрекафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ДонГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лабораторные методы исследования, проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ДонГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам вышеперечисленных отделов, кафедр, лабораторий за научно-консультативную помощь и содействие в выполнении диссертационного исследования.

2.1. Клинические методы исследования

Хирургическое лечение больных осуществлялось на базе Государственного Бюджетного Учреждения «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 6 г. Донецка» и кафедры стоматологии ФНМФО, ФГБОУ ВО ДонГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследовании принимали участие 120 лиц, них 45 мужчин (51,1%) и 75 женщин (49,3%) в возрасте от 35 до 45 лет, в среднем $40,3 \pm 1,4$ лет. Для отбора пациентов в исследование использовали метод случайной выборки [99].

Критериями включения в исследование являлось:

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст больных от 35 до 45 лет;
- установленный диагноз альвеолит в соответствии с МКБ-10 (К 10.3);
- подтвержденные врачами смежных специальностей (кардиологи, терапевты, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи и т.д) хронические заболевания внутренних органов;
- хронический пародонтит (K05.3), с планируемым удалением зуба; осложнённый кариес - другие и неуточненные болезни пульпы и периапикальных тканей (K04.9); травма – перелом зуба (временных, или молочных) и постоянных зубов (S02.5).

Критериями невключения являлись:

- несоответствующий возраст;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- онкологическая патология;
- ВИЧ-инфекция;
- различные психические заболевания;
- злоупотребление алкоголем или наркотиками в анамнезе, табакокурение (более 20 сигарет в день);
- беременность или кормление грудью;
- новообразования челюстей;
- туберкулез;
- наличие аллергической реакции на лекарственные средства;
- другие формы альвеолита.

2.1.1. Характеристика групп исследования и распределение по группам

Достижение цели и решение поставленных задач исследования было реализовано в 2 этапа [99].

I этап исследования, включал комплексное обследование с типом исследования «случай-контроль», из 325 лиц, были отобраны 120 пациентов, разделенных на три группы (таблица 2.1) [99].

Таблица 2.1 - Распределение пациентов по группам

Наименование групп	Количество пациентов	Распределение по полу	
		Женщины абс. (%)	Мужчины абс. (%)
I группа (основная) – серозный альвеолит с ХЗВО	60	37(61,7)	23(38,3)
II группа (сравнения) – серозный альвеолит без ХЗВО	30	15 (50,0)	15 (50,0)
III группа – контрольная группа	30	23(76,7)	7 (23,3)
Всего:	120	75 (62,5)	45 (37,5)

На основании выводов, сделанных на этапе исследования, была разработана схема лечения.

II этап исследования, включал оценку эффективности предложенной схемы лечения серозного альвеолита [27].

I группа – (основная) – состояла из 60 больных с серозным альвеолитом из них 37 женщин (61,7%) и 23 мужчины (38,3%), у которых были диагностированы хронические заболевания внутренних органов (ХЗВО), установленные врачами смежных специальностей (таблица 2.2) [31].

Хронический гастродуоденит выявлен 33,7%, гипертоническая болезнь 21,3%, ишемическая болезнь сердца 19,1%, язвенная болезнь желудка и/или 12-

перстной кишки 11,2%, хронический пиелонефрит 4,5%, хронический панкреатит 3,4%, сахарный диабет I или II типа 2,3%, хронический вирусный гепатит 2,3%, нейроциркуляторная дистония 1,1% и эутиреоидный зоб 1,1%.

Таблица 2.2 - **Зависимость степени развития альвеолита от хронических заболеваний внутренних органов (абс., % \pm m)**

Заболевания	Основная группа пациентов	
	Всего (n=60)	
	абс.	% \pm m%
1	30	33,7 \pm 5,0
2	19	21,3 \pm 4,3
3	17	19,1 \pm 1,9
4	10	11,2 \pm 4,2
5	4	4,5 \pm 1,6
6	3	3,4 \pm 1,6
7	2	2,3 \pm 1,3
8	2	2,3 \pm 1,2
9	1	1,1 \pm 0,4
10	1	1,1 \pm 0,4

Примечание: 1 – хронический гастродуоденит, 2 – гипертоническая болезнь, 3 – ишемическая болезнь сердца, 4 – язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, 5 – хронический пиелонефрит, 6 – хронический панкреатит, 7 – сахарный диабет, 8 – хронический вирусный гепатит, 9 – нейроциркуляторная дистония, 10 – эутиреоидный зоб.

Больные основной группы в последующем были разделены на 2 рандомизированные подгруппы:

I (А) подгруппа – 30 пациентов: 15 женщин (50,0 %) и 15 мужчин (50,0%), которым в составе лечения использовали «Октенисепт®» в разведении 1:1 и в сочетании с разработанной лекарственной пастой.

I (В) подгруппа – 30 пациентов: 22 женщины (73,3%) и 8 мужчин (26,7%), которым проводилось стандартное лечение [27] посредством использования нестероидных противовоспалительных препаратов для устранения болевых ощущений «Ибупрофен®» и антисептического средства «Стоматидин®» [27],

которое оказывает противомикробное действие в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, для промывания лунки с целью ее очищения.

II группа – сравнения была введена в исследование с целью оценивания биохимических и микробиологических показателей – 30 пациентов с серозным альвеолитом без ХЗВО, из них 15 женщин (50,0%) и 15 мужчин (50,0%). Больным данной группы проводилось стандартное лечение согласно протоколам оказания помощи при альвеолитах [27].

III группа – контрольная, представлена 30 людьми [42], 7 мужчин (23,3%) и 23 женщины (76,7%), которые на момент осмотра считали себя здоровыми и не стояли на учете у смежных специалистов. Данная группа служила для определения индикаторных физиологических, биохимических и микробиологических показателей [27].

2.1.2. Методы стоматологического обследования

На каждого обследуемого в день обращения заполнялась амбулаторная карта стоматологического больного (форма 043/У) и разработанная наблюдательная карта для данного исследования, с указанием диагноза, который устанавливался на основании клинических методов исследования, Ro картины, а также изучения микробной обсеменённости лунки удаленного зуба и показателей ротовой жидкости [42].

В амбулаторной стандартизированной карте, присутствовали стандартные разделы: «паспортные данные, жалобы, анамнез жизни, анамнез заболевания, анкета о состоянии здоровья, зубная формула, данные о стандартных методах исследования, пародонтологический статус, дополнительные методы исследования и диагноз». Обследованный контингент пациентов, которые не соответствовали критериям невключения в исследование не включали.

Первичным этапом обследования являлось проведение внешнего осмотра, в котором обращали внимание на «общее состояние, конфигурацию лица, речь, цвет кожных покровов и красной каймы губ, мягких тканей лица и шеи, а также регионарных лимфатических узлов. Затем проводили осмотр полости рта с помощью стоматологического зеркала и зонда: обращали внимание на вид прикуса, окклюзионное взаимоотношение зубного ряда. Акцентировали внимание на цвет и увлажненность слизистой оболочки губ, щек, языка, на наличие отпечатков зубов, прикрепление уздечек и тяжей на слизистых, а также на ткани пародонта с выявлением пародонтальных карманов при помощи градуированного зонда. Во время осмотра зубного ряда выявляли наличие кариозных полостей, некариозных поражений твердых тканей, подвижность зубов, наличие пломб и качество проведенной реставрации пломбировочным материалом. Определяли дефект зубного ряда (концевой или включенный) по классификации Кеннеди и вид ортопедических конструкций, а также наличие супраконтактов. Для диагностики осложнений кариеса проводили перкуссию зубов и холодовую пробу. При необходимости, больных направляли к врачу стоматологу-терапевту и/или врачу стоматологу-ортопеду» [66].

Перед началом оперативного вмешательства, проводили профессиональную гигиену полости рта.

Всем обследованным, после проведения вышеуказанных мероприятий был озвучен диагноз, план лечебных мероприятий и возможные причины развития осложнений. После подписания информированного согласия обследованного, заполненного в двух экземплярах, обследуемому выдавали памятку на проведение исследования, на которое было получено разрешение Локального этического Комитета (выписка из протокола заседания № 1 от 08.02.2024).

Клинический осмотр проводили до проведения оперативного вмешательства, а также в динамике: на 1, 5 и 10 сутки [27] с последующим проведением контрольных осмотров с целью заживления лунки удаленного зуба и дальнейшего планирования стоматологического лечения.

Для объективности диагностики, использовали Международную классификацию болезней (МКБ-10), дополнили «классификацией альвеолитов предложенную И.Г. Коротких, М.В. Шалаевой, О.Ю. Шаламлевой (1999), согласно которой альвеолит протекает по 4 формам» [99]:

Серозная форма альвеолита, характеризовалась постоянной ноющей, усиливающейся ночью и при приёме пищи болью. При объективном осмотре: лунка пустая, переходная складка при пальпации болезненна, температура тела $37,5^{\circ}\text{C}$, регионарные лимфатические узлы увеличены и болезненны (рисунок 2.1) [4].



Рисунок 2.1 - Фрагмент зубного ряда в проекции 46. Лунка удалённого зуба зияет, покрыта фибринозным налётом грязно-серого цвета, отсутствие кровяного сгустка, на дне лунки остатки пищи. Серозный альвеолит 46.

Гнойная форма альвеолита, сопровождалась постоянной и пульсирующей болью. При объективном осмотре: переходная складка отёчна, гиперемирована, температура тела увеличивалась до 38°C ; регионарные лимфатические узлы увеличены и болезненны (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 - Фрагмент зубного ряда в проекции 36. Отсутствие кровяного сгустка, лунка заполнена гнойно-некротическими путридными массами, визуализируются оголённые некротические участки краёв лунки с гнойным отделяемым из лунки. Гнойный альвеолит 36 зуба.

Некротическая форма альвеолита, характеризовалась периодической и пульсирующей болью от раздражителей. При объективном осмотре: зловонный запах, переходная складка гиперемирована, температура тела сохранялась до 38,5°C, регионарные лимфатические узлы увеличены (рисунок 2. 3).



Рисунок 2.3 - Фрагмент зубного ряда в проекции 46. Сгусток отсутствует, в лунке удалённого 46 зуба разрастания грануляций грязно-серого цвета. Некротический альвеолит 46 зуба.

Гипертрофическая форма или хроническая форма альвеолита, сопровождалась болью при надавливании и приёме пищи. При объективном осмотре: переходная складка при пальпации была умеренно болезненна, температура тела была в норме или субфебрильная, регионарные лимфатические узлы не увеличены (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 - Фрагмент зубного ряда в проекции 21. Лунка заполнена большим количеством рыхлых, бледно-розовых грануляций, края лунка отёчные, гиперемированные. Гипертрофический альвеолит 21 зуба.

После оперативного вмешательства, во время проведения контрольных осмотров данные больных вносили в амбулаторную карту стоматологического больного, с последующим внесением в общую итоговую таблицу.

Если у больного после оперативного вмешательства был установлен диагноз альвеолит, то при сборе жалоб уточняли характер боли (периодическая, постоянная, наличие иррадиации, изменение интенсивности болевых ощущений в зависимости от времени суток); функциональные нарушения (затрудненное открывание рта, болезненное глотание, нарушение функции приема пищи и речи); состояние общего самочувствия, температурную реакцию.

При сборе анамнеза заболевания выясняли, когда была проведена операция удаления зуба, какое было удаление (простое или сложное), по поводу чего было предпринято данное вмешательство, наличие ранних постэкстракционных осложнений (кровотечение, гематома и т.п.), когда начала беспокоить лунка удаленного зуба и на какие сутки обратились от начала заболевания [42].

При объективном осмотре отмечали наличие отека мягких тканей, изменение окраски кожных покровов, реакцию региональных лимфатических узлов, степень открывания рта.

В полости рта оценивали состояние лунки удаленного зуба: наличие кровяного сгустка в лунке (заполнена полностью, частично, кровяной сгусток в лунке отсутствует), состояние сгустка (гнойное расплавление, некротический распад), наличие визуально определяемых инородных тел (костных включений, фрагментов зуба), при отсутствии сгустка оценивали состояние костных стенок альвеолы (наличие фибринозного налета, изменение цвета, структуры). Затем определяли состояние окружающей слизистой оболочки: степень отека, гиперемии, травматические повреждения (с дефектом и без дефекта тканей), реакцию со стороны переходной складки, ее отечность, болезненность при пальпации [42].

Оценку изменений в динамике, а также в процессе проводимого лечения, оценивали по клиническому состоянию: нормализацию общего состояния, температуру тела, исчезновение боли, состояние регионарных лимфатических узлов, а также нормализацию функции жевания.

При оценке лунки удаленного зуба обращали внимание на очищение лунки

от гноя и некротических масс, динамику роста грануляций, ее эпителизацию, исчезновение отека и гиперемии слизистой оболочки краев лунки, а также реакцию тканей со стороны переходной складки. В процессе работы, пациенты заполняли анкету общего самочувствия в процессе лечебных мероприятий, которая предусмотрена протоколам оказания помощи при альвеолите (рисунок 2.5) [52].

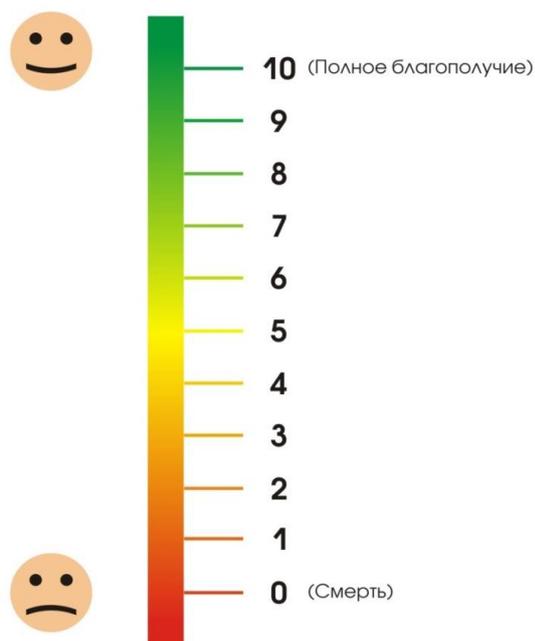


Рисунок 2.5 - Анкета пациента в баллах

2.2. Рентгенологические методы исследования

Состояние костной ткани оценивали с помощью рентгенологического метода, который на сегодняшний день время является одним из самых значимых методов исследования, входящий в обязательный перечень протокола оказания помощи при альвеолите.

Для оценки состояния костной ткани и лунки ранее удаленного зуба проводилась дентальная внутриротовая рентгенография: определение наличия или отсутствия мелких костных фрагментов, осколков зубов, а также наличия острых краев лунки, дефектов в стенках альвеол [42].

После проведения оперативного вмешательства по удалению зуба и с целью оценки регенерации костной ткани в области удаленного зуба были проведены контрольные осмотры в динамике от 1 до 6 месяцев. В процессе работы оценено и проанализировано 210 рентгенологических исследований.

2.3. Лабораторные методы исследования

В настоящее время РЖ (слюна) является основным и информативным объектом исследования у пациентов с различной стоматологической патологией, у которых для оценки тяжести патологического процесса изучают активность ферментов (аланинаминотрансфераза, аминопептидаза, аргиназа, аспаргатаминотрансфераза, β -глюкуронидаза, лактатдегидрогеназа, металлопротеиназы, щелочная фосфатаза, эстераза и др.), содержание общего белка и его фракций, иммуноглобулинов (IgA, IgG), С-реактивного протеина, С3- и С4-компонентов комплемента, λ 2-макроглобулина, цитокинов (IL1 β , IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, TNF α) [143,170,188,198,203], концентрацию глюкокортикоидных гормонов (кортизол), лактоферина, продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, уровень бактерий и бактериальных пептидов [26,165,181,192,197,208].

Показатели РЖ отражают как физиологические, так и патологические процессы, происходящие в ротовой полости [197]. При этом анализ РЖ может выступать альтернативой анализу крови, а по определенным критериям и превосходить его по диагностическому значению. В связи с этим, при «заболеваниях органов и тканей ротовой полости объектом для исследования должна является и ротовая жидкость» [24,88].

Наряду с клиническими обследованиями проведены дополнительные и лабораторные методы исследования, общее число которых составило 300, включающих данные до лечения и в динамике лечения: через 5 и 10 дней.

Забор «ротовой жидкости проводился в строго определённых условиях в одно, и тоже время суток - утром, натощак» [83,119]. Больному предлагали прополоскать полость рта охлажденной, кипяченой водой и спустя 30 минут, после восстановления содержимого ротовой полости производили забор ротовой жидкости (РЖ) в объеме 4 мл в пластиковые стерильные пробирки, которые во время транспортировки, помещали в ледяную баню (поскольку при хранении РЖ при комнатной температуре изменяются показатели цитокинов), а затем по прибытию в Центральную научно-исследовательскую лабораторию (ЦНИЛ) центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин. Собранный материал хранили при $t = - 20^{\circ}\text{C}$ и использовали для биохимических исследований и дальнейшего иммуноферментного исследования [79,83,131].

2.4. Иммуноферментные методы исследования

К основному компоненту неспецифической защиты, связанной с функцией моноцитарно-макрофагальной системы, относится лизоцим (иммунологический контроль биоценоза ротовой полости) - (мурамидаза), который является важным фактором бактерицидности и катализирует гидролиз гликозаминогликанов, растворяет клеточную оболочку, и приводит к гибели всей бактериальной клетки [87].

Определение цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в ротовой жидкости определяли иммуноферментным анализатором «ChemWell» (США) с использованием стандартного набора реактивов ООО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия).

Оценку концентрации лизоцима (мурамидазы) осуществляли фотоколориметрическим способом, при длине волны 540 нм с использованием индикаторного микроорганизма *Micrococcus lysodeticus* (НПО «Биохимреактив» Санкт-Петербург) [27]. Определение содержания в РЖ интерлейкинов проводили иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов ООО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия). В день проведения анализов пробы размораживали. Анализ проводили по инструкции, прилагаемой к набору фирмой-производителем [23,42].

Интенсивность окраски продукта ферментативной реакции количественно оценивали на ридере PR 2100 SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR (Франция).

По результатам измерения оптической плотности строился калибровочный график с использованием математического пакета обработки данных «УРАН» разработанной в Центре лабораторной диагностики Донецкого государственного медицинского университета [42,45]. Затем производился расчёт концентрации веществ в пробе. Результаты анализа выражали в условных единицах - пкг/мл.

Для определения лизоцима (мурамидазы) использовали метод, основанный на способности лизоцима растворять индикаторный микроорганизм *Micrococcus lysodeticus* (сухая биомасса) (НПО «Биохимреактив», Санкт-Петербург) [42]. Фотоколориметрический способ регистрации основан на учёте изменения степени светопропускания взвеси бактерий в опытной пробе (E_o) по сравнению с контрольной (E_k) при длине волны 540 нм (зелёный светофильтр ФЭК) через 15 сек и 180сек [74].

2.5. Микробиологические методы исследования

Полость рта является уникальной экологической системой для обитания многих микроорганизмов, которые под влиянием определенных факторов, изменяют динамическое равновесие биотопа и приводят к развитию дисбиоза. При развитии альвеолита, значимую роль играет инфицирование лунки удаленного зуба и, определение микрофлоры является неотъемлемой составляющей исследований.

Микробиологические исследования включало определение видового состава микрофлоры лунки зуба (до начала лечения, в процессе лечения: через 5 дней и по окончании -10 дней).

Для изучения аэробной (факультативно-анаэробной) и анаэробной микрофлоры лунки зуба производили забор материала с помощью оригинальных стерильных квачей [42,80] с дальнейшим культивированием и идентификацией.

Собранный материал у кресла пациента вносили в регенерированную полужидкую транспортную среду для культивирования анаэробов. В последующем осуществлялось культивирование среды на протяжении 3-7 суток при $t=37^{\circ}\text{C}$. Методология проведенных исследований (рисунок 2.6 – 2.13).

Одновременно с посевом на транспортную среду, другим квачем, выполняли посев исследуемого материала на чашки с обогащенным кровяным агаром [42].



Рисунок 2.6 - Выполнение посева материала с обогащенным кровяным агаром



Рисунок 2.7 - Рост колоний стрептококков

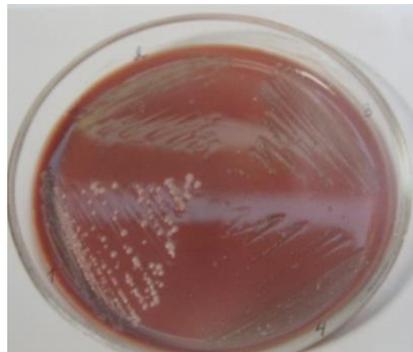


Рисунок 2.8 - Рост чистых бактериальных культур стрептококков, выделенных на культивируемой среде (в отражённом свете)

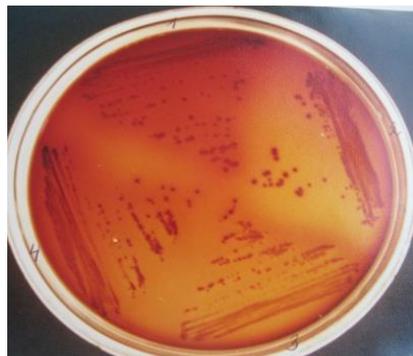


Рисунок 2.9 - Рост чистых бактериальных культур стрептококков, выделенных на культивируемой среде (в проходящем свете)



Рисунок 2.10 - Характер роста чистой культуры стрептококков на обогащённом кровяном агаре (в 1 и 2 треугольнике - зона свечения т.е. зона гемолиза)



Рисунок 2.11 - 2.12 - Рост колоний грибов *Candida spp.*

Наиболее оптимальной считали тиогликолевую питательную среду производства Института вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, в которую добавляли 1,5% агара «Дифко», 5% крови и 0,5-1% дрожжевого гидролизата в качестве стимулятора роста микроорганизмов [42]. При идентификации патогенности (аэробы, факультативные анаэробы) выращивали в анаэробных условиях при 5-6% CO_2 [42]. Для выделения чистых культур аэробных и факультативно-анаэробных бактерий, чашки с посевами исследуемого материала инкубировали при $t=37^\circ\text{C}$ в течение 18-27 часов, затем проводили идентификацию [42].

Из транспортной среды, во время 7-суточной инкубации, с интервалом в 2 дня, готовили мазки и проводили окрашивание по Грамму, следили за появлением признаков роста по изменению внешнего вида среды (помутнение,

газообразование, наличие колоний в глубине транспортной полужидкой среды) [42].

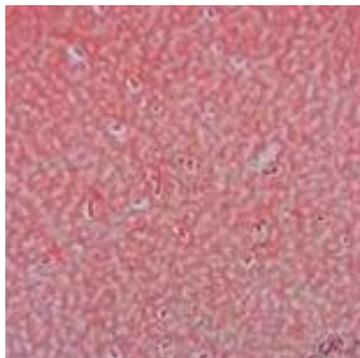
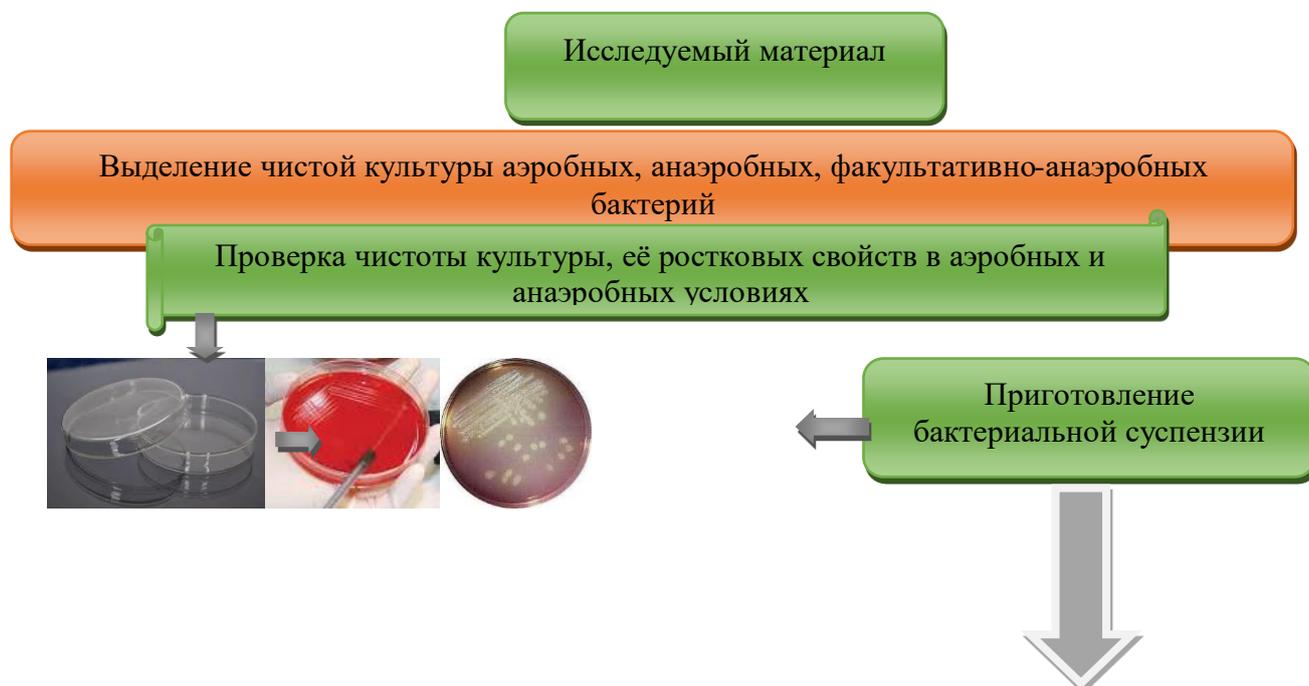


Рисунок 2.13 - Рост *Streptococcus pneumoniae*

Спустя 5-7 дней после появления признаков роста микроорганизмов содержимое полужидкой среды пересевали на сахарный кровяной агар и культивировали в условиях анаэробноз (5-7 дней для получения изолированных колоний и последующей идентификации). Использовали наборы «Микро-Ла-Тест» («Лахема» Чехия).

Для идентификации стрептококков применяли «Стрептотест-16» (Чехия, «Лахема»), для анаэробных бактерий – «Анаэро-Тест-23» («Лахема» Чехия), для грамотрицательных неферментирующих бактерий – «Неферм-Тест-24» («Лахема»Чехия).

Схема исследований с использованием наборов для индентификации бактерий «Микро-Ла-Тест» (рисунок 2.14).



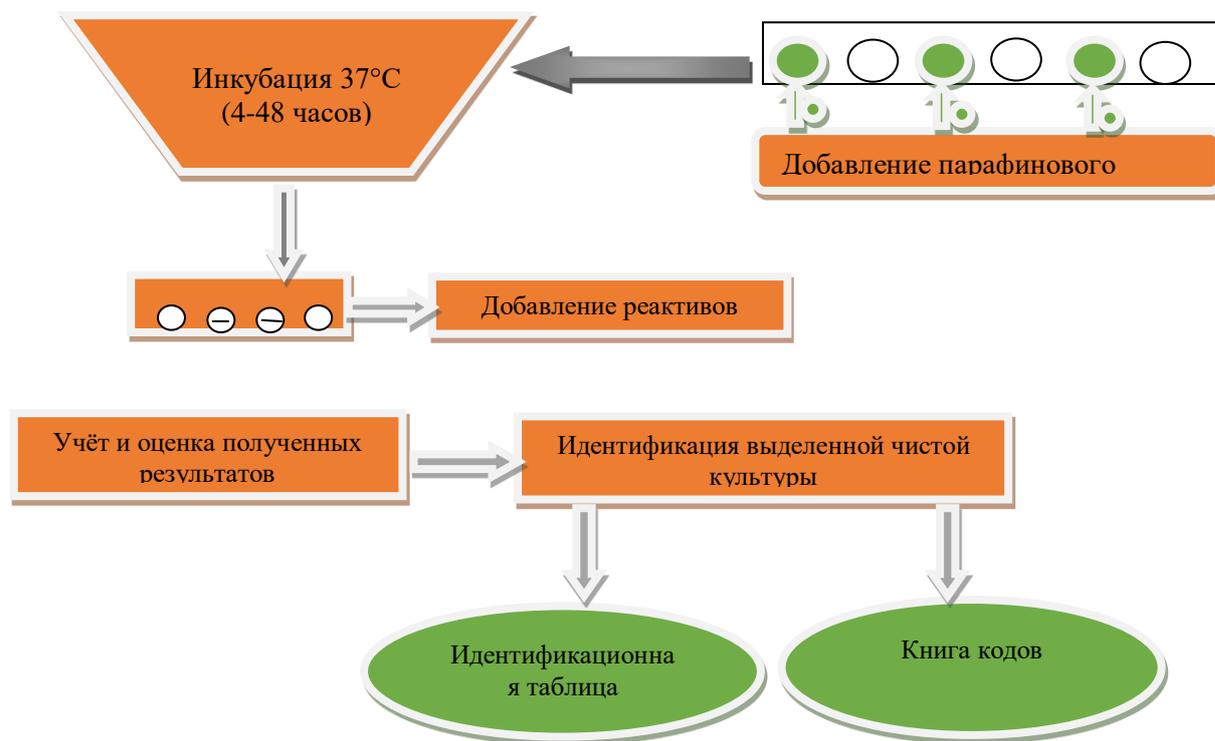


Рисунок 2.14 - Схема идентификации бактерий с использованием набора «Микро-Ла-Тест».

Для оценки количества аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, вегетирующих в лунке зуба, использовалась методика стерильных бумажных дисков Н.Ф. Клемпарской и Г.А. Шальной [27]. Диск, в стерильном физиологическом растворе выливали в ступку, пестиком растирали содержимое до получения однородной массы, пипеткой набирали 0,5 мл суспензии и вносили в пронумерованный ряд пробирок (1-9) с физиологическим раствором (проводили серийные разведения, а затем из каждой пробирки осуществляли посев 0,1 мл содержимого на агаровую среду в чашки Петри). Шпателем втирали суспензию в кровяной агар и культивировали в условиях CO_2 (аэробы, факультативные анаэробы) при $t=37^\circ\text{C}$ в течение суток. Число выросших колоний с учетом разведения пересчитывали на 1 мм^2 слизистой оболочки.

Для определения чувствительности выделенных культур микроорганизмов

к антимикробным препаратам использовали метод стандартных бумажных дисков с использованием агара (или бульона) Мюллера-Хинтона и среды, на её основе [86]. Выбранную растущую среду приготавливали из сухой среды промышленного производства в соответствии с инструкцией завода - изготовителя. После автоклавирования разливали в стерильные пробирки или чашки Петри. При необходимости, колбы со средами помещали на водяную баню, после чего, вносили рабочие растворы антибиотиков и разливали при комнатной температуре на чашки Петри (толщина агара в чашках составляла 4 мм) желательнее использовать сразу [86].

Для изучения видового состава микроорганизмов вегетирующих в лунке удалённого зуба использовали наборы «Микро-Ла-Тест» (Чехия «Лакхема»), «Стрептотест -16», «Анаэро-Тест-23», «Неферм-Тест-24».

2.6. Традиционные методы лечения альвеолита

За основу стандартной схемы лечения альвеолита были использованы Клинические рекомендации при диагнозе альвеолит, утвержденные Постановлением № 8 Совета Ассоциации Общественных Объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 25 сентября 2018 года [52], предполагающие комплекс мероприятий: ревизия лунки, при необходимости – кюретаж лунки, общую (антибактериальную, противовоспалительную, десенсибилизирующую терапию, физиолечение) и местную терапию (антисептическая обработка лунки и введение различных лекарственных препаратов - «*Стоматидин®*»), что в среднем, занимала обычно 5-10 дней.

В первое посещение проводили местное обезболивание (местные анестетики без добавок эpineфрина гидрохлорида или же с минимальным его количеством), поскольку использование высоких доз эpineфрина, который

относится к вазоконстрикторам, приводит к нарастанию тканевой гипоксии, активизации анаэробных патогенов за счет усиленного воспалительного компонента. После обезболивания приступали к обработке раневой поверхности ревизию лунки зуба, очищая ее от остатков распавшегося сгустка, осколков костной ткани или зубных отломков. Проводили промывание лунки антисептическим раствором (перекись водорода, бетадин, хлоргексидин, этакридина лактат, перманганат калия), добивались образования кровяного сгустка. При наличии «сухой лунки» заполняли ее йодоформной турундой или губкой, пропитанной лекарственными препаратами (обезболивающими, антибактериальными, противовоспалительными и др.), а также различными лекарственными пастами или другими лекарственными формами для лечения воспаления лунки.

Первая смена тампона производилась через 1 сутки, а в дальнейшем - через 3-4 суток (до исчезновения боли).

Послеоперационный уход:

- антибактериальные препараты;
- полусинтетические пенициллины (амоксцилин, клавулат), хинолоны (норфлоксацин, ципрофлоксацин), цефалоспорины (цефтриаксон, цефотоксим), макролиды (Эритромицин (Синэрит, Эритран), Джозамицин (Вильпрафен), линкозамиды (линкомицин, клиндомицин), тетрациклины (хлортетрациклин, окситетрациклин);
- нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, парацетамол);
- антигистаминные препараты (кларитин, зиртек);
- антисептические ротовые ванночки (хлоргексидин, мирамистин), ускоряющие заживление; снижающие рост и размножение патогенной микрофлоры; снижающие риск развития воспалительного процесса; снимают отек и болевой синдром; устраняют неприятный привкус во рту и запах.
- соблюдении гигиены рта;
- препаратов кальция (кальций D3, кальцимин);

- витаминов (группы А, В12, С, D);

- в день хирургического вмешательства пациенту было рекомендовано воздержаться на 2-3 часа от приема пищи, избегать тепловых воздействий области воспаления, ограничить физические нагрузки.

Алгоритм проведения физиотерапевтических процедур, заключался в следующем: для более быстрого прекращения воспалительных явлений и сокращении сроков заживления инфицированной лунки на 2 - 3 сутки после оперативных вмешательств на кости назначали физические методы лечения: световое тепловое лечение лампой соллюкс, теплые ванночки из антисептических и дезодорирующих растворов, УВЧ, СВЧ, флюктуоризацию, лазерную терапию гелий-неоновыми лучами, магнитотерапию [52,66].

2.7. Предложенные методы лечения серозного альвеолита

После глубокого изучения антисептических препаратов на медицинском рынке, используемых не только для лечения и профилактики альвеолита челюстей, мы обратили внимание на антисептическое средство, которое с 1995 года используется в качестве поддерживающего раствора для заживления ран и до настоящего времени пользуется популярностью в медицине и не утратило свою способность в отношении патогенной флоры - «Октенисепт» [42]. Но по скольку, в лечении альвеолита используется и другие лекарственные средства, вводимые в лунку удаленного зуба, мы проконсультировались со специалистами кафедры фармакологии и клинической фармакологии проф. И.В. Комиссарова ФГБОУ ВО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО Министерства здравоохранения Российской Федерации с целью создания лекарственной пасты, которая бы оказывала более выраженный обезболивающий эффект, обладала противовоспалительным и ранозаживляющим эффектами, не вымывалась из лунки удаленного зуба,

действовала на патогенную флору, а также была доступна в использовании и экономичная по финансовым затратам. После соответствующей подборки составляющих лекарственной пасты и их процентного соотношения, сотрудниками кафедры фармакологии и клинической фармакологии проф. И.В. Комиссарова и была подобрана схема составляющих, соответствующая заявленным требованиям – «Способ лечения серозного альвеолита». Рационализаторское предложение № 6572 от 08.06.2022, заявка на выдачу патента РФ «Состав для лечения альвеолита», регистрационный номер 202412121 от 26.07.2024 [39,92].

2.7.1. Характеристика антисептического средства «Октенисепт®» (Schulke & Mayr (Германия))

Общеизвестно, что антисептики являются важными средствами для защиты организма от инфекций и заболеваний, вызываемых различными видами микроорганизмов.

Одним из преимуществ применения антисептических средств – это свойство наиболее низкого аллергенного потенциала по сравнению с местными терапиями (например, антибиотики).

«Октенисепт», характеризуется практически непринужденным потенциалом в области контактной аллергии в сравнении с другими антисептическими средствами (например, хлоргексидин, ПВП-йод). Октенисепт является антисептиком на водной основе, предназначенный для слизистых оболочек и ран. Благодаря продолжительному эффекту, процесс бактериальной инвазии значительно замедляется и, таким образом, риск заражения инфекцией сводится к минимуму.

Помимо хорошей эффективности, характеризуется отличной местной переносимостью при лечении ран, что подтверждено снижением признаков инфекции и значительным улучшением процесса гранулирования [150,212].

Октенисепт демонстрирует нулевой белковый эффект, свидетельствующий о том, что реакция между активными веществами антисептического или дезинфицирующего средства и белком отрицательно влияет на антибактериальную эффективность. Тем не менее, для целостного начала действия Октенисепта с воздействием на кровь, требуется более продолжительное время контакта по сравнению с отсутствием воздействия, что можно истолковать в качестве белкового эффекта [172]. Однако это происходит не потому, что активные вещества Октенисепта взаимодействуют с белками (например, с ПВП-йодом), а потому, что в результате воздействия на кровь раствор переходит в разбавленное состояние. При разбавлении Октенисепта разбавленный человеческой цельной кровью и водой (1:1), происходит равное снижение роста бактерий, что говорит об присутствии эффекта разбавления и об отсутствии белкового эффекта [172].

Благодаря сильной клеящей способности и отсутствию свойств поглощения, подавление и снижение роста микробов продолжается спустя длительное время после обработки раствором [160,161].

Октенисепт в основном используется как готовый к применению препарат для антисептической обработки слизистых оболочек, кожи и ран перед хирургическими и диагностическими процедурами. Данный препарат можно использовать и в разведении, если необходим более быстрый эффект обработки ран (от 1 до 2 минут) [210].

«Октенисепт®» (действующее вещество Октенидина дигидрохлорид +Феноксизтанол. Регистр лекарственных средств России РЛС, номер свидетельства ЭЛ № ФС 77 – 85156. Дата регистрации 25.04.2023. Статус свидетельства: действующее. Территория распространения: Российская Федерация, зарубежные страны).

Фармакологическая группа «Октенисепт®» - Нозоолоническая классификация (МКБ-10). [69].

Состав: раствор для местного и наружного применения - 100 мл, октенидина дигидрохлорид - 0,1 г, феноксиэтанол - 2 г.

Вспомогательные вещества: кокаמידопропилбетаин; натрия D-глюконат; глицерол 85%; натрия хлорид; вода очищенная [69].

Форма выпуска: флаконы по 250 или 1000 мл или флакон 50 мл с механическим пульверизатором.

Фармакодинамика: активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, липофильных вирусов (например вируса *Herpes simplex* и вируса гепатита В), а также в отношении дрожжеподобных грибов и дерматофитов. Используемый «антисептик «Октенисепт®» относится к группе гуанидов, однако его строение имеет определенное отличие от гуанидинов и четвертичных аммониевых соединений, так как ни амидные, ни эфирные группы не входят в его состав. Особенностью антисептика «Октенисепт®» является то, что в его молекуле имеется два активных катионных центра, отделенных друг от друга длинной алифатической углеводородной цепью и не оказывают друг на друга влияния. Именно катионные центры обеспечивают веществу бактерицидные свойства, так как являются первой ступенью на пути взаимодействия антисептика и бактериальной клетки (взаимодействие происходит по принципу разнозаряженных частиц)» [73].

Основным «компонентом антисептического препарата «Октенисепт®» является – октенидол. После этапа адгезии октенидола к бактериальной стенке и взаимодействия с ферментами и полисахаридами бактериальных стенок происходит истечения цитоплазмы через перфорации в плазмолемме, что в последствии и приводит к гибели клетки. Этим объясняется высокий антибактериальный эффект. Принцип действия препарата, заключается в избирательном воздействии на некротизированные участки и не влияет на жизнеспособные клетки. Важной особенностью является отсутствие токсичности, в отличие от хлоргексидина, из

данного вещества не происходит выделения токсичного хлорамина, что делает его более безопасным для применения у пациентов группы риска (детей грудного и младшего возраста, беременных женщин и т.д.), хлоргексидин не обладает системным действием, так как действующее вещество не абсорбируется на поверхности» [73].

В общем «Октенисепт®» «обладает быстро наступающим (в течение 30 секунд и 24-часовым) остаточным действием» [73]. Остаточное действие характеризует противомикробный эффект действующего вещества на микроорганизмы, попадающие на продезинфицированную область уже после дезинфицирования. Случаев резистентности к октенидину зарегистрировано не было.

Показания: обработка кожи и слизистых оболочек перед диагностическими и оперативными мероприятиями в педиатрической, хирургической и акушерско-гинекологической практике, в стоматологии, травматологии, проктологии, дерматовенерологии, оториноларингологии [69];

- обработка раневых и ожоговых поверхностей;
- профилактика микозов стоп и межпальцевых микозов.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы – наружно, местно [69].

Повязки «накладывают после полного высыхания Октенисепта (т.е. через 1–2 мин). Перед применением препарата подлежащие обработке участки тканей необходимо очистить от гноя или других биосубстратов» [69].

Для «полоскания полости рта используется 20 мл препарата, повторное полоскание рекомендуется производить через 20 секунд. При полоскании рта возможен горький привкус» [69].

Побочные действия: «возможно кратковременное жжение в месте применения. Взаимодействие: не использовать совместно с йодсодержащими антисептиками» [69].

2.7.2. Характеристика лекарственной пасты для лечения серозного альвеолита лунок удаленных зубов

Несмотря на то, что на современном этапе предложено значительное количество средств, методов лечения и профилактики остается до сих пор актуальной и спорной. На фармацевтическом рынке представлены различные лекарственные препараты на основе новых химических соединений, используемых при лечении альвеолитов в качестве не только лечебных повязок, но и обезболивающих препаратов, к сожалению, приводящих к разнообразным побочным явлениям и самое главное к увеличению числа аллергических реакций.

Представленные на рынке препараты, направленные на устранение воспалительных явлений и болевого синдрома в лунки зуба не являются широкоуниверсальными и конечно же, имеют как преимущества, так и недостатки. В связи с данной ситуацией, поиск новых способов лечения и профилактики альвеолитов является актуальным и требует дальнейшего его изучения, что и явилось целью подбора и выбора препаратов для создания лекарственной пасты.

В основу изобретения поставлена задача - усовершенствовать состав для лечения альвеолита, который возник в результате травматического удаления зуба, повысить терапевтический эффект, быстро купировать боль, сократить продолжительность лечения, создать доступный, экономически пригодный состав.

Предложенная лекарственная паста для лечения альвеолита разработана кафедрой стоматологии ФНМФО, кафедрой фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ГБУ «ГКСП № 6 г. Донецка», совместно с сотрудниками кафедры фармакологии [39] и внедрена в систему практического здравоохранения Донецкой Народной Республики [42]. Паста обладает рядом положительных качеств: противоотечным, обезболивающим,

антимикробным, ранозаживляющим. Лекарственная паста готовилась в соответствующем соотношении экстенпорально [42] в аптечных условиях дальнейшим помещением пасты в банку с темного стекла с притертой крышкой. Лекарственная паста представляет собой состав плотной консистенции, предназначена для лечения лунки удалённого зуба и купирования воспалительного процесса [42]. Свободно вводится в лунку зуба при помощи гладилки хирургической одноразово и не требует частого посещения больных в клинике [42].

В состав «лекарственной пасты входят препараты, допущенные к применению в клинической практике и имеющие ГОСТ» [9]:

- кальция гидроксилапатит ТУ 9325-005-71623124-04 с изм.№ 1 (производитель ООО НПП «Биотика-С», 127299, г. Москва);
- алюминия гидроокись;
- магния трисиликат (ГОСТ 34145-2017);
- тавегил (Государственный реестр лекарственных препаратов П N 008878/02);
- раствор метронидазола (зарегистрирован МЗ РФ под № Р № 002465/01-2003, Регистрационный номер: ЛП-001517).

Поставленная задача решается тем, что состав пасты входит раствор метронидазола, который является сильнодействующим противопротозойным и противомикробным препаратом, оказывающим высокий терапевтический эффект, угнетающим патогенную флору и обладающим продолжительным осмотическим действием. Показан при инфекциях, вызванных бактериями, которые живут в бескислородной среде (анаэробными бактериями), рекомендован для профилактики осложнений при выполнении хирургических вмешательств, различных воспалительных процессах, при которых высок риск заражения микроорганизмами.

Также в качестве антигистаминного препарата введен тавегил, предупреждающий развитие вазодилатации, уменьшающий проницаемость капилляров, тормозящий экссудацию и формирование отека. Данный препарат,

является противоаллергическим средством с низкой слотворной активностью. Антигистаминная активность возникает быстро и продолжается до 12, в некоторых случаях до 24 часов. Также усиливает обезболивающий эффект входящих в состав пасты компонентов. Является безрецептурным препаратом, а значит более доступен для производства и применения пасты.

Предложенный состав реализуется следующим образом: проводят проводниковое обезболивание. Кюретажной ложкой выскабливают содержимое лунки, удаляют из лунки некротические ткани свободно лежащих костных и зубных отломков, остатков пищи, далее промывают лунку хлоргексидином или раствором хлорида натрия через тупую иглу, далее осторожно помещают поликомпонентную пасту в лунку. В состав поликомпонентной пасты для лечения альвеолита также входит кальций гидроксиапатит, алюминия гидроокись, магния трисиликат, соответственно изобретению дополнительно содержит: тавегил и раствор метронидазола [39].

Через 5-10 минут после процедуры интенсивность боли значительно уменьшается, а окончательно исчезает на следующий день, причем замены повязки не требуется [39].

Состав для лечения альвеолита наиболее эффективный за счет влияния, во-первых, раствора метронидазола как сильнодействующего противопротозойного и противомикробного препарата, во-вторых, алюминия гидроокиси и магния трисиликата – адсорбентов, с выраженными свойствами и соответствующей бункерной средой, которые несколько смягчают щелочность гидроксилапатита кальция, то есть и гидроокись алюминия, и магния трисиликат характеризуются определенным некротическим действием (воспалительная гидратированная ткань требует некоторого «осушения», более того, фон воспаления – кислая среда). Поэтому для купирования патологического процесса адекватным, на наш взгляд, является нейтрализация кислой реакции, что, собственно, и происходит под влиянием щелочных растворов. Изменения рН улучшают состояние *locus morbi*. Поэтому, матрицу лекарственной пасты представляют следующие компоненты:

гидроокись алюминия и магнезия трисиликат – адсорбенты с большой удельной поверхностью, на которой происходит адсорбция веществ из соприкасающихся с ней газов и жидкостей, с выраженными свойствами и соответствующей буферной средой, которые несколько смягчают щелочность гидроксилата кальция, то есть и гидроокись алюминия, и магнезия трисиликат характеризуются определенным некротическим действием [39,42].

Антимикробным ингредиентом лекарственной пасты является водный раствор метронидазола, эффективность которого определяется за счет воздействия на грамположительные (стрептококки, стафилококки и т.д.) и грамотрицательные (кишечная палочка и т.д.) микроорганизмы [42].

Указанные вещества обладают также и обволакивающими свойствами, обеспечивающими в какой-то степени анальгезирующий эффект в связи с влиянием на чувствительные нервные окончания. Тавегила, включенный в данный состав - антигистаминный препарат с быстрым началом действия, предупреждающий развитие вазодилатации, уменьшающий проницаемость капилляров, предотвращающий формирование отека тканей, оказывающий обезболивающий эффект, обладающий продолжительным действием и умеренным седативным эффектом. Гидроксилат кальция биосовместимый наполнитель, неспособный к резорбции, ингибирует костеобразование, в том числе за счет сорбции костного морфогенетического белка [39,42].

Применение предложенного авторами лекарственного состава в виде пасты не требует участия врача в периодической ее замене [39,42].

Показания для применения: альвеолиты (патология, которая развивается в результате травматического удаления зуба). Предложенный состав:

- довольно быстро купирует боль;
- достоверно сокращает продолжительность лечения до 1-2 сеансов, соответственно уменьшаются показатели, в среднем срок временной нетрудоспособности составляет минимальное количество дней;

- позволяет предотвратить аллергические реакции вследствие использования предложенного лекарственного состава;
- средство доступное и экономически пригодное [39].

2.7.3. Метод лечения больных с серозным альвеолитом лунок удаленных зубов

Повышение эффективности медикаментозной терапии альвеолита, остается актуальной задачей, поскольку результаты лечения данного заболевания зачастую неудовлетворительны и приводят к более тяжелому осложнению - ограниченному остеомиелиту челюстей [113].

Комплексное хирургическое лечение содержало базовую терапию в зависимости от выраженности воспалительных явлений. После выполненного местного обезболивания 4% раствором Septonest (группа анестетиков. Код АТС: NO1 ВВ 58. ГРЛС Рег. № П N012998/01), имеющим регистрацию на территории Российской Федерации проводили обработку раны.

Разработанную лекарственную пасту использовали для сокращения периода воспалительных явлений и сокращения сроков заживления инфицированной лунки [39].

Для очищения альвеолы, лунку со шприца, через тупую иглу промывали раствором «Октенисепт®» (разведение 1:1). Если струей раствора удавалось очистить от свободно лежащих костных и зубных отломков, остатков пищи [104], тканей *locus morbi*, подвергшихся распаду, то кюретаж лунки не проводили. В случае выявления некротических тканей и т.д. острой кюретажной ложкой выскабливали содержимое и помещали в лунку разработанную лекарственную пасту под повязку без её замены. Для создания условий роста для развития

грануляции, лунка удаленного зуба изолировалась от полости рта [39]. Достоинством лекарственной пасты является его одноразовое введение в лунку.

Местная терапия заключалась в антисептической обработке лунки зуба «Октенисепт®» в разведении 1:1. Далее, добивались формирования кровяного сгустка. При наличии «сухой лунки» [52] посещали в лунку лекарственную пасту. Динамическое наблюдение в течение 10 дней и более.

Общая терапия включала в себя: (противовоспалительные (Ибупрофен или Кеторол или Нурофен по 1 таблетке 1-2 раза в день), десенсибилизирующие (Диазолин или Кларитин по 1 таблетке в день) и при необходимости антибактериальные препараты [76] (Ципролет А по 1 таблетке 2 раза в день или Амоксицилин по 250-350 мг 3 раза в сутки) [35], по показанием назначалось физиотерапевтическое лечение.

2.8. Статистические методы исследования

Анализ данных, полученных при проведении исследований, был проведен на кафедре медицинской физики, математики и информатики (зав. каф. д.м.н., доц. Выхованец Ю.Г.) с применением общепринятых методов математической статистики [72].

Для предварительного анализа данных применялась авторская программа для «MedStat» (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2004-2012) [123], для окончательного анализа и построения графических элементов работы был использован универсальный пакет для статистического анализа «Statistica 6.0» [72].

Для статистической обработки результатов исследования были применены базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные и множественные сравнения. Обязательным этапом обработки результатов была проверка выборочных распределений на предмет их отличия от нормального

закона с использованием критериев W-Шапиро-Уилка (в случае если $n < 30$) и Хи-квадрат Пирсона (в случае если $n \geq 30$).

При парном сравнении выборочных совокупностей в случае нормального закона распределения использовались параметрические критерии (t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера).

В случае отличия закона распределения от нормального, применялись непараметрические критерии сравнения (W- и T-критерий Вилкоксона, и критерий Хи-квадрат Пирсона). Во всех случаях в качестве критического уровня значимости принималось значение 0,05.

Для точечной характеристики количественных признаков в работе приводится среднее выборочное значение (M), стандартная ошибка анализируемого признака ($\pm m$) и 95% доверительный интервал (95%CI) или значение медианы (Me) и I-III квартиль (25;75%Q).

Для качественных признаков в работе используется показатель частоты встречаемости, выраженный в %, его стандартная ошибка ($\pm m\%$) или 95% доверительный интервал (95%CI).

При анализе динамики изменения показателей использовались соответствующие параметрические и непараметрические критерии для связанных выборок [123].

При сравнении частоты встречаемости качественных признаков использовался критерий Хи-квадрат Пирсона (анализ таблиц сопряженности) и угловое преобразование Фишера. Расчет и сравнение абсолютного риска проводилось с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса), критериев Хи-квадрат Пирсона.

Для сравнения средних значений и распределений в 3 и более группах использовались методы множественных сравнений [72,81].

В случае проведения сравнений средних трех или более групп были использованы однофакторный дисперсионный анализ, а при наличии статистически значимого различия между группами, применялся метод парного

сравнения Шеффе (в случае нормального закона распределения). В случае отличия закона распределения от нормального для множественных сравнений использовался ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса и метода множественных сравнений с применением критерия Данна.

Для множественных сравнений частоты встречаемости качественных признаков в группах применялась процедура МЛГ (Мараскуило-Ляха-Гурьянова) [72]. Парное сравнение с контрольной группой, проводилось с использованием критерия Даннета [72,81].

Для расчета доверительных интервалов при оценке абсолютного риска использовался метод интервальной оценки Newcombe-Wilson, для расчета интервальной оценки отношения долей при альтернативном распределении признака – метод логарифмического преобразования (Katz и др., 1978) [123].

Нулевая гипотеза во всех случаях отвергалась и различия между сравниваемыми групповыми показателями считались статистически значимыми на уровне значимости $p < 0,05$.

Выявление линейной связи между признаками осуществлялось с применением методов корреляционного анализа и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) [123].

Для оценки силы связи между парой признаков применялся расчет коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении признаков) или коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при альтернативном распределении признаков).

Для анализа корреляционной связи пары признаков использовалась общая классификация силы корреляционных связей:

- 1 – сильная или тесная при коэффициенте корреляции $r \geq 0,75$;
- 2 – средняя при $0,50 \leq r < 0,75$;
- 3 – умеренная при $0,30 \leq r < 0,49$;
- 4 – слабая при $0,20 \leq r < 0,29$;
- 5 – очень слабая при $r \leq 0,19$.

Частная классификация корреляционных связей:

- высокая значимая корреляционная связь при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,01$;
- значимая корреляционная связь при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,05$ [189].

Построение и анализ математических моделей осуществлялся в пакете «Statistica 6.0» [97,118]. В процессе анализа использованы методы построения и оценки математических моделей в виде однофакторной и многофакторной линейной регрессии [97,118].

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническое исследование проведено на кафедре стоматологии ФНМФО ФГБУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Министерства здравоохранения Российской Федерации и на базе Государственного Бюджетного Учреждения «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 6 г. Донецка».

Микробиологическое исследования выполнены на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ДонГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лабораторные методы исследования, проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ДонГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Как указывалось ранее в предыдущей подглаве (таблица 2.1), весь контингент пациентов, включенных в исследование, был разделен на 2 группы и подгруппы

I группа – (основная) – 60 больных с серозным альвеолитом и хроническими заболеваниями внутренних органов (ХЗВО), разделенных на 2 подгруппы: I (А) подгруппа – 30 пациентов, которым в составе лечения использовали «Октенисепт®» в разведении 1:1 и разработанную лекарственную пасту и I (В) подгруппа – 30 пациентов, которым проводилось стандартное лечение согласно протоколам оказания помощи при альвеолитах, с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов для устранения болевых ощущений «Ибупрофен®» и антисептического средства «Стоматидин®», которое оказывает противомикробное действие в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, для промывания лунки с целью ее очищения.

II группа – сравнения – 30 пациентов с серозным альвеолитом без ХЗВО, которым использовалось стандартное лечение согласно протоколам оказания

помощи при альвеолитах. Данная группа служила для определения физиологических, биохимических и микробиологических показателей и установления фактора влияния ХЗВО на данные показатели.

III группа – контрольная - 30 людей, которые на момент осмотра считали себя здоровыми и не стояли на учете у смежных специалистов. Данная группа служила для определения индикаторных физиологических, биохимических и микробиологических показателей.

3.1. Клиническая характеристика групп исследования

В процессе проанализированных 325 случаев развития альвеолита с 2018 по 2021 годы, было установлено, что причинами urgentной и плановой стоматологической хирургической помощи по экстракции зубов явились: осложнённый кариес – 75,9%; заболевания тканей пародонта - 22,6% и травма – 1,5%. Причинами удаления зубов и, впоследствии, дальнейшего развития альвеолита (рисунок 3.1) явились такие диагнозы как: хронические формы периодонтита – 48,5%, хронические формы пародонтита – 24%, обострение хронического периодонтита – 22,6%.



Рисунок 3.1 - Частота возникновения и возможные причины альвеолита

Такое распределение альвеолита объясняется наличием инфекционного процесса в периапикальных тканях, а также инфицированием сгустка [56]. К другим причинам, которые составили 4,9%, относятся такие факторы как: травматичность и продолжительность операции, атипичное удаление зуба, нарушение сгустка крови в связи с кровотечением, травмирование сгустка пищей, невыполнение рекомендаций врача.

Изучение первичной медицинской документации наглядно продемонстрировало, разновидность проявлений альвеолитов в повседневной клинической практике. По частоте встречаемости, лидирующую позицию занимает серозная форма альвеолита – 68,9%, гнойная - 11%, гнойно-некротическая – 5,4%, гипертрофическая – 14,7%, что и явилось тематикой для изучения серозной формы альвеолита (рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 - Частота встречаемости нозологических форм альвеолита

Серозный альвеолит среди всех обследованных был диагностирован в 68,9% случаев. Пациенты предъявляли жалобы на постоянную ноющую боль, усиливающуюся во время приема пищи (с высокой степенью вероятности данное состояние было обусловлено невритом луночкового нерва) [31].

При объективном осмотре в большинстве случаев, лунка удаленного зуба зияла, слизистая оболочка гиперемирована, отечна и болезненна. В некоторых случаях лунка зуба была заполнена остатками кровяного сгустка, на поверхности которого находились остатки пищи. В других случаях в лунке находились распавшийся кровяной сгусток, остатки пищи, слюна. Температура, как правило не повышалась. Регионарные лимфатические узлы [31] без признаков воспалительного процесса. Данная форма серозного альвеолита развивалась на 2-е - 3-и сутки после операции удаления зуба и длилась более 1 недели.

Гнойная форма была выявлена у 11% пациентов и характеризовалась наличием из лунки удаленного зуба выделений гнойного характера, однако по клинической картине соответствовала серозной форме. Основной отличительной особенностью гнойной формы от серозной было наличие повышения температуры тела до 38,8°C.

Гнойно-некротическая форма альвеолита диагностирована у 5,4% пациентов, которые предъявляли жалобы на постоянную интенсивную боль с иррадиацией по ходу ветвей тройничного нерва, гнилостный запах изо рта, общую слабость, недомогание, а также повышение температуры тела от 38 до 39,5°C [31]. При объективном осмотре: бледность кожи лица с асимметрией за счет отека мягких тканей на стороне удаленного зуба [31]. При пальпации регионарных лимфатических узлов отмечалось увеличение и их болезненность. Открывание рта характеризовалось болезненностью. Слизистая оболочка вокруг лунки зуба гиперемирована, отечна, болезненна, альвеолярный отросток утолщен. Послеоперационная рана заполнена некротическими массами и покрыта налетом грязно-серого цвета, с резким, неприятным запахом. Данная форма воспаления лунки развивалась, как правило, на 3-и-4-е сутки после удаления зуба.

Гипертрофическая (хроническая) форма альвеолита была выявлена у 14,7% пациентов и характеризовалась при объективном осмотре обильным разрастанием грануляционной ткани со дна лунки. При объективном обследовании слизистая оболочка альвеолярного отростка имела синюшный оттенок, отечна и

гиперемирована. При инструментальном обследовании между костной стенкой альвеолы и гипертрофическими разрастаниями в большинстве случаев можно было обнаружить щелевидное пространство, а также мелкие секвестры, которые к концу приблизительно к 3-й недели были подвижны. Из раны выделялось гнойное содержимое. Патологический процесс характеризовался постепенным стиханием боли в альвеолярном отростке, уменьшением регионарных лимфатических узлов, нормализацией температуры тела, улучшением общего состояния пациента только к концу 3 - 4 недели [1].

Всем больным независимо от стадии воспалительного процесса, проведено оперативное вмешательство под местным проводниковым обезболиванием 4 % раствором Septonest (группа анестетиков. Код АТС: N01 ВВ 58. ГРЛС Рег. № П N012998/01), имеющим регистрацию на территории Российской Федерации.

Кроме того, по частоте локализации серозная форма альвеолита отмечается как на верхней, так и на нижней челюстях [31], особенно в области боковой группы зубов (рисунок 3.3).

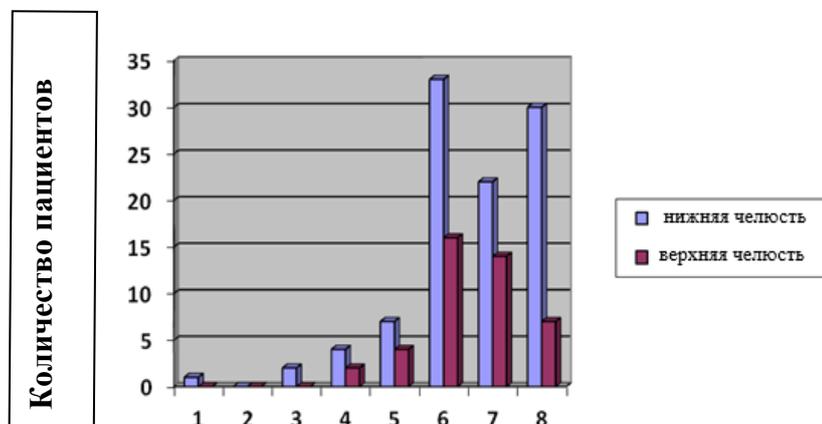


Рисунок 3.3 - Частота альвеолита в зависимости от топографии зубного ряда

В соответствии с критериями включения в данное исследование и по данным собранного анамнеза, только у 60 больных (основная группа) из 120, были диагностированы и документально подтверждены смежными специалистами (кардиологом, терапевтом, гастроэнтерологом, эндокринологом) хронические заболевания внутренних органов (рисунок 3.4) [31], которые

представлены разнообразной патологией: хронический гастродуоденит выявлен у 30 больных, что составляет 33,7% всех случаев; гипертоническая болезнь – у 19 больных (21,3%), ишемическая болезнь сердца у 17 больных (19,1%), язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки у 10 больных (11,2%), хронический пиелонефрит у 5 больных (4,5%), хронический панкреатит у 3 больных (3,4%), сахарный диабет I или II типа у 2 больных (2,3%), хронический вирусный гепатит у 2 больных (2,3%), нейроциркуляторная дистония 1 больного (1,1%) и эутиреоидный зоб у 1 больного (1,1%).

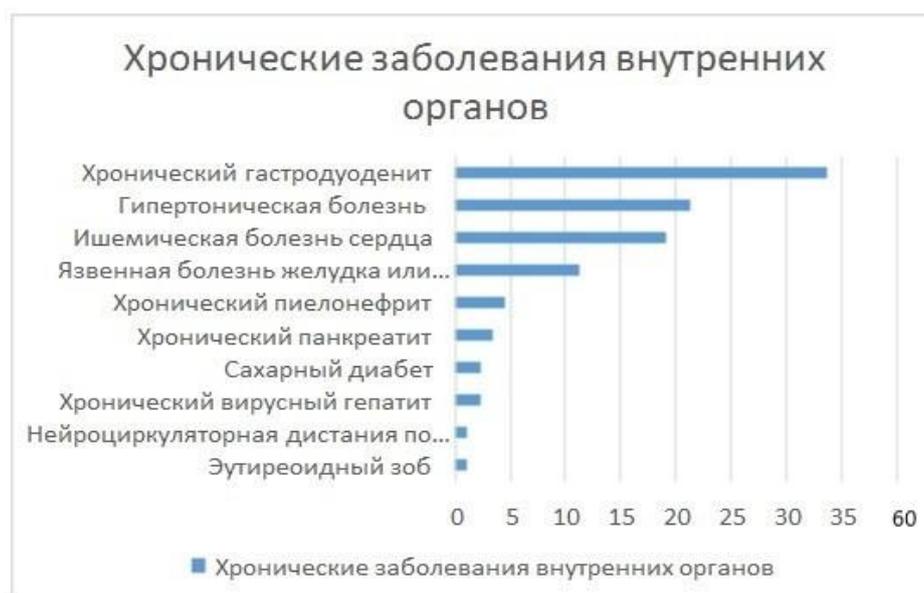


Рисунок 3.4 - Зависимость степени развития альвеолита от наличия хронических заболеваний внутренних органов у обследованных лиц (%)

Возраст больных основной группы варьировал от 35 до 45 лет, что в среднем составило $(40,3 \pm 1,4)$ лет).

По данным проведенных исследований, установлено, что у больных серьезная форма альвеолита выявлена по мере увеличения возраста, что может свидетельствовать о снижении регенеративных свойств и сопротивляемости организма (таблица 3.1) [31].

Таблица 3.1 - Частота встречаемости серозной формы альвеолита в зависимости от возраста (абс. (%))

Гендерный фактор	Количество, абс. (%)	Возраст		
		35-38 лет	39-41 лет	42-45 лет
Мужчины	23 (38,3)	4 (6,7)	7 (11,6)	12 (20,0)
Женщины	37 (61,7)	16 (26,7)	12 (20,0)	9 (15,0)

По гендерному фактору, также выявлены неоднозначные изменения – у женщин частота встречаемости значительно выше и составляет 61,7% чем у мужчин – 38,3%. Данный факт можно объяснить тем, что у женщин в период возрастных гормональных изменений происходит повышение уровня женских половых гормонов, которые и влияют на фибринолиз сгустка крови и полученные результаты согласовывается с данными ранее проведенных исследований. Однако зарубежные источники полагают, что у мужчин альвеолит развивается гораздо чаще, чем у женщин и данный факт объясняется не только низкой гигиеной полости рта, но и мотивацией к более качественному уходу полости рта, вредными привычками и т.д. [8,9].

Для данного патологического процесса характерна также и сезонность, а именно осенне-весенний период и полученные данные, согласуются с данными литературных источников.

Из анамнестических данных установлено, что серозный альвеолит, развивался в основном на 2-е-3-и сутки после удаления зуба и длился более 1 недели.

Больные предъявляли жалобы на постоянную ноющую боль, усиливающуюся во время приема пищи (вероятно, она обусловлена невритом луночкового нерва).



Рисунок 3.5 - Фрагмент зубного ряда в проекции 28 зуба. Лунка удаленного зуба зияет, на дне остатки пищи и слизи. Серозный альвеолит 28 зуба.

При объективном обследовании, слизистая оболочка гиперемирована, отечна, болезненна (рисунок 3.5).

Рентгенологическая картина при первичном обращении в области преапикальных тканей, окружающих лунку ранее удаленного зуба, имела более стертый мелкопетлистый рисунок по сравнению с соседними участками альвеолярной кости [56].

В крайне редких случаях, лунка была заполнена остатками кровянистого сгустка, на поверхности которого находились остатки пищи [56].

В других случаях в лунке обнаруживался распавшийся кровяной сгусток с остатками пищи и слюны [56].

Общее состояние пациента - температура, как правило, не повышалась, регионарные лимфатические узлы не имели воспалительного характера [56].

3.2. Результаты микробиологических методов исследования

Общеизвестно, что микрофлора полости рта является высокочувствительной индикаторной системой, реагирующей как количественными, так и качественными изменениями, которые происходят в полости рта [31]. Лизоцим –

является первым маркером линии защиты и его не желательно рассматривать от микрофлоры.

3.2.1. Микробиота полости рта и лизоцим у практически здоровых людей

У обследованных практически здоровых людей, которые составили контрольную группу, выявлены как аэробы или факультативные анаэробы (в последующем будем использовать термин «аэробы»), которые отмечены в 54,7%±2,4% случаев на прикреплённой десне и в десневой борозде в 45,3%±2,4% сочетались с анаэробными представителями микромира (таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Удельный вес различных типов микробных ассоциаций в полости рта у практически здоровых людей (%±m%)

Объект исследования	Тип ассоциаций	Здоровые люди (n=30)	
		абс.	%±m%
Десневая борозда	Аэробы	231	54,7±2,4
	Анаэробы	191	45,3±2,4

Аэробный пейзаж у практически здоровых людей (таблица 3.4) представлен *аэрококками* 8,7%±1,9%, *вейлонеллами* у 7,4%±1,7%, *коринебактериями* у 22,9%±2,8%, *нейссериями* у 18,2%±2,5%, *псевдомонас* у 37,2%±3,2%, *стрептококками* у 5,6%±1,5%.

Представители анаэробной флоры, представлены *актиномицетами*, что составляет 11,0%±2,3%, *бифидобактериями* 20,9%±2,9%, *кlostридиями* 18,8±2,8%, *пептострептококками* 25,7%±3,2%, *пропионибактериями* 15,7%±2,6% и *эубактериями* [120] 7,9%±1,9%.

Микробный пейзаж «густо населён» как аэробными, так и анаэробными бактериями, которые находят для себя в данном биотопе благоприятные условия для симбиоза.

Среди выделенных представителей микромира встречаются аутохтонные

(специфические) виды, аллохтонные (иммигранты) которые изменили место своего обитания (носоглотки, а иногда и из кишечника), а также виды-иммигранты из окружающей среды (так называемая заносная микрофлора).

Таблица 3.4 - Частота выделения отдельных микроорганизмов у практически здоровых людей

Характер флоры	Флора	Здоровые (n=30)	
		абс.	%±m%
Аэробы	аэрококки	20	8,7±1,9
	вейлонеллы	17	7,4±1,7
	кандида	0	-
	кишечная палочка	0	-
	коринебактерии	53	22,9±2,8
	моракселлы	0	-
	нейссерии	42	18,2±2,5
	протей	0	-
	псевдомонас	0	-
	стафилококки	0	-
	стрептококки	86	37,2±3,2
	фекальный щелочеобразователь	0	-
	энтерококки	13	5,6±1,5
Анаэробы	актиномицеты	21	11,0±2,3
	бактероиды	0	-
	бифидобактерии	40	20,9±2,9
	кlostридии	36	18,8±2,8
	мегасферы	0	-
	пептострептококки	49	25,7±3,2
	пропионибактерии	30	15,7±2,6
	сарцины	0	-
	фузобактерии	0	-
	зубактерии	15	7,9±1,9

Выделенный представитель непостоянной микрофлоры, относящийся к облигатным анаэробам - *кlostридии*, составившие 18,8%±2,8% у практически здоровых пациентов, встречается крайне редко, однако его процентное соотношение на наш взгляд может свидетельствовать о развитии начального кариозного процесса, который не визуализировался при санации полости рта.

Данный представитель является грамположительной спорообразующей палочкой, обладающей чрезвычайно высокой сахаролитической и протеолитической активностью, а его метаболизм, способствует расщеплению коллагена, разрушению дентина при кариесе, что еще раз подчёркивает изучение микробиологического статуса у данной категории обследованных и, является на наш взгляд критерием ранней диагностики дальнейшего развития патологического процесса.

В состав «нормальной микрофлоры полости рта входят как бактерии, так и вирусы, грибы и простейшие «Таблица 3.4» [120]. Наиболее многочисленными являются бактериальные биоценозы, играющие основную роль в поддержании постоянства полости рта. Аутохтонную микрофлору представляют облигатные бактерии (*вейлонеллы* - $7,4\% \pm 1,7\%$, *пептострептококки* - $25,7\% \pm 3,2\%$, *актиномицеты*) - $11,0\% \pm 2,3\%$), являющиеся представителями «динамического равновесия», однако, при увеличении своего процентного соотношения, могут стать триггерами для развития кариозного процесса, пульпита и пародонтита.

Учитывая, что наиболее важным неспецифическим фактором защиты полости рта является лизоцим, следует рассмотреть его содержание в ротовой жидкости и установить взаимосвязь с бактериальной обсеменённостью десневой борозды (таблица 3.5 – 3.8).

Таблица 3.5 - Показатель лизоцима в ротовой жидкости практически здоровых людей (M±m(95%ДИ))

Показатель, ед. измерения (мг/мл)	Гендерный фактор		Уровень значимости статистических различий	
	мужчины	женщины	Критерий сравнения	p
Лизоцим	$7,7 \pm 0,3$ (95%ДИ: 6,9 - 8,4)	$7,5 \pm 0,03$ (95%ДИ: 7,5 - 7,6)	T=0,36*	p=0,731

Примечание: * - для подтверждения нулевой гипотезы наличия статистических различий групповых средних применялся T-критерий Стьюдента

У практически здоровых людей в РЖ уровень лизоцима составляет в

среднем $7,67 \pm 0,1$ мг/мл. У мужчин он несколько выше ($7,7 \pm 0,3$ мг/мл) чем у женщин ($7,5 \pm 0,03$ мг/мл) ($p=0,731$) [129].

Гендерный и возрастной факторы у практически здоровых людей не оказывает влияния на концентрацию лизоцима ($p=0,46$, $p=0,16$), что подтверждено однофакторным дисперсионным анализом (таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Степень влияния на уровень лизоцима в РЖ пола и возраста практически здоровых людей

Показатель, ед. измерения (мг/мл)	Факторы			
	Пол		Возраст	
	F	p	F	p
Лизоцим	0,86	0,46	2,86	0,16

Примечание: F – значение критерия Фишера-Снедекора;
p – уровень статистической значимости критерия.

Концентрация лизоцима разнонаправлена - не связана с числом микроорганизмов ($R_s=-0,03$) и связана с числом гемолитических форм микроорганизмов ($R_s= 0,735$) (таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Степень зависимости уровня лизоцима в ротовой жидкости от числа микроорганизмов у практически здоровых людей

Показатель (мг/мл)	Объект исследования			
	Слизистая оболочка десны (СОД)			
	ЧМ		ЧМг	
	Rs	p	Rs	p
Лизоцим	-0,03	0,66	0,735	<0,001

Примечание: СОД-слизистая оболочка десны; ЧМ- число микроорганизмов;
ЧМг-число гемолитических форм микроорганизмов; Rs – значение коэффициента корреляции Спирмена; p – уровень значимости отличия его от 0;
«+» - положительная связь [123]; «-» - отрицательная связь

Корреляционная связь лизоцима с аэробными представителями микромира практически отсутствует ($R_{sp}=-0,042$, $p>0,05$), чего нельзя сказать о представителях семейства анаэробных микроорганизмов, где прослеживается слабая корреляционная связь ($R_{sp}=0,217$, $p>0,05$) (таблица 3.8) [120].

Таблица 3.8 - Степень влияния лизоцима на число микробных ассоциаций в полости рта практически здоровых людей

Тип ассоциаций	Показатель лизоцима в ротовой жидкости	Десневая борозда (ДБ)	
		R(Sp)	p
Аэробные	лизоцим, мг/мл	-0,042	p>0,05
Анаэробные	лизоцим, мг/мл	0,217	p>0,05

Примечание: R(Sp) – значение коэффициента корреляции Спирмена;
p – уровень значимости.

Таким образом, микробный пейзаж практически здоровых людей, представлен вегетацией как минимум 23 представителями как аэробной, факультативно – анаэробной, так и облигатно анаэробной флоры.

Тип ассоциаций, общая микробная обсеменённость и наличие гемолитических форм микроорганизмов разнонаправлено коррелирует между собой – отмечается отрицательная связь с аэробами и положительная с представителями анаэробного мира.

Гендерный фактор и возраст у практически здоровых людей не оказывает влияния на концентрацию лизоцима.

Общее число микроорганизмов зависит от видового состава микробного пейзажа, присутствие анаэробов и гемолитических форм влияет на концентрацию лизоцима.

Таким образом, в представленном фрагменте работы показана важность лизоцима (фермента мурамидазы) в поддержании эубиоза полости рта, поскольку именно данный фермент первым будет реагировать на нарушения при эубиотическом равновесии.

3.2.2. Микробиота лунки зуба у больных с серозным альвеолитом

В данном подразделе представлены результаты изучения общей бактериальной обсеменённости, типов микробных ассоциаций (аэробных и анаэробных), а также видовой состав микроорганизмов, вегетирующих в лунке удаленного зуба при серозном альвеолите.

Общеизвестно, что при любом воспалительном процессе особенно это касается полости рта, всегда этиологическим фактором будет являться микробный и изучение микробной обсеменённости при серозном альвеолите, является главной задачей, позволяющей наиболее четко выявить тех представителей микромира, которые вегетируют [129] в лунке удаленного зуба.

У больных с альвеолитом и наличием хронических заболеваний внутренних органов (таблица 3.9) установлено [27], что в сравнении с группой практически здоровых людей число аэробных и анаэробных ассоциаций имеют расхождения ($p < 0,01$).

Таблица 3.9 - Удельный вес типов микробных ассоциаций у практически здоровых людей и больных с серозным альвеолитом ($\% \pm m\%$)

Объект	Тип ассоциаций	Группы обследованных				Уровень значимости различий, p
		Здоровые (n=30)		Больные с альвеолитом и ХЗВО (n=60)		
		абс.	$\% \pm m\%$	абс.	$\% \pm m\%$	
ДБ/лунка удаленного зуба	Аэробы	231	$54,7 \pm 2,41$	517	$69,4 \pm 1,70$	$p < 0,01$
	Анаэробы	191	$45,3 \pm 2,40$	228	$30,6 \pm 1,71$	$p < 0,01$

Примечание: При сравнении доли для двух групп применялся метод углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

Таблица 3.10 - Частота выделения отдельных микроорганизмов из лунки зуба при серозном альвеолите у больных с хроническими заболеваниями внутренних органов

Характер флоры	Флора	Основная группа (n=60)	
		абс.	%±m%
Аэробы	аэрококки	0	-
	вейлонеллы	0	-
	кандида	50	9,7±1,3
	кишечная палочка	0	-
	коринебактерии	46	8,9±1,3
	моракселлы	0	-
	нейссерии	0	-
	протей	83	16,1±1,6
	псевдомонас	0	-
	стафилококки	102	19,7±1,8
	стрептококки	188	36,4±2,1
	фекальный щелочеобразователь	0	-
	энтерококки	48	9,3±1,3
Анаэробы	актиномицеты	86	30,8±2,8
	бактероиды	51	18,3±2,3
	бифидобактерии	0	-
	кlostридии	0	-
	мегасферы	0	-
	пептострептококки	90	32,3±2,8
	пропионибактерии	0	-
	сарцины	0	-
	фузобактерии	52	18,6±2,3
	эубактерии	0	-

У пациентов с альвеолитом (таблица 3.10), (рисунок 3.6), микробная обсеменённость характеризуется появлением и увеличением аэробной флоры: грибов рода *кандида* 9,7%±1,3%, *коринебактерий* 8,9%±1,3%, *протея* 16,1%±1,6%, *стафилококков* 19,7%±1,8%, *стрептококков* 36,4%±2,1% и *энтерококков* 9,3%±1,3%.

Увеличивается удельный вес представителей и анаэробной флоры [76]: *актиномицет* $30,8\% \pm 2,8\%$, *бактероидов* $18,3\% \pm 2,3\%$, *пептострептококков* $32,3\% \pm 2,8\%$ и *фузобактерий* $18,6\% \pm 2,3\%$.

Наличие выделенных представителей микромира у больных с альвеолитом, оказались типичными при данном воспалительном процессе, что можно разценивать как фактор риска развития и перехода серозного альвеолита в гнойную форму.

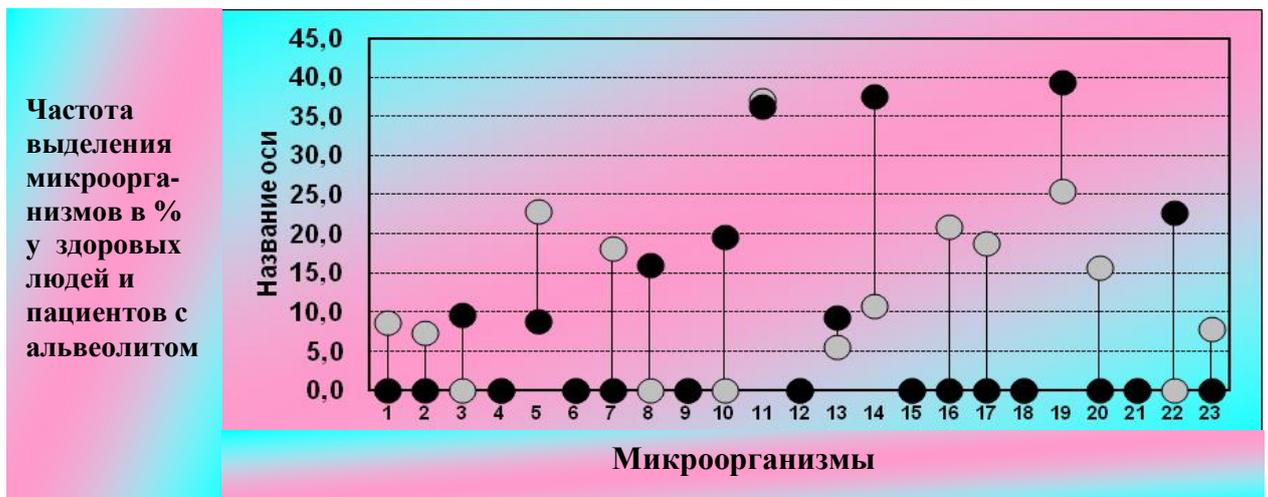


Рисунок 3.6 - Частота выделения отдельных микроорганизмов у больных с альвеолитом и практически здоровых людей (%).

Примечание: 1 – аэрококки, 2 – вейлонеллы, 3 – кандиды, 4 – кишечная палочка, 5 – коринебактерии, 6 – моракселлы, 7 – нейссерии, 8 – протей, 9 – псевдомонас, 10 – стафилококки, 11 – стрептококки, 12 – фекальный щелочеобразователь, 13 – энтерококки, 14 – актиномицеты, 15 – бактероиды, 16 – бифидобактерии, 17 – клостридии, 18 – мегасферы, 19 – пептострептококки, 20 – пропионибактерии, 21 – сарцины, 22 – фузобактерии, 23 – эубактерии.

Грибы рода кандиды и коринебактерии в полости рта не задерживаются, поскольку сталкиваются с антагонизирующим действием других представителей микромира, чаще обитающих и имеющих больший удельный вес.

Среди представителей анаэробной флоры необходимо обратить внимание на актиномицеты, пептострептококки и фузобактерии, удельный вес которых значительно превышает удельный вес у практически здоровых людей, поскольку именно они, обладают повышенной способностью к адгезии на зубной эмали,

образуют кислые продукты (особенно актиномицеты) и считаются виновниками гнойно-воспалительных процессов в полости рта (в первую очередь бактериоды).

Необходимо напомнить, что 60 больных с серозной формой альвеолита и хроническими заболеваниями внутренних органов, были разделены на 2 подгруппы с проведением последующей оценки эффективности разработанного лечения (I-A подгруппа) и стандартного (I-B подгруппа) лечения.

У больных I – основной группы, преобладали преимущественно представители ассоциаций как аэробного (рисунок 3.7), так и анаэробного типа (рисунок 3.8) и между подгруппами не было выявлено существенного отличия [31].

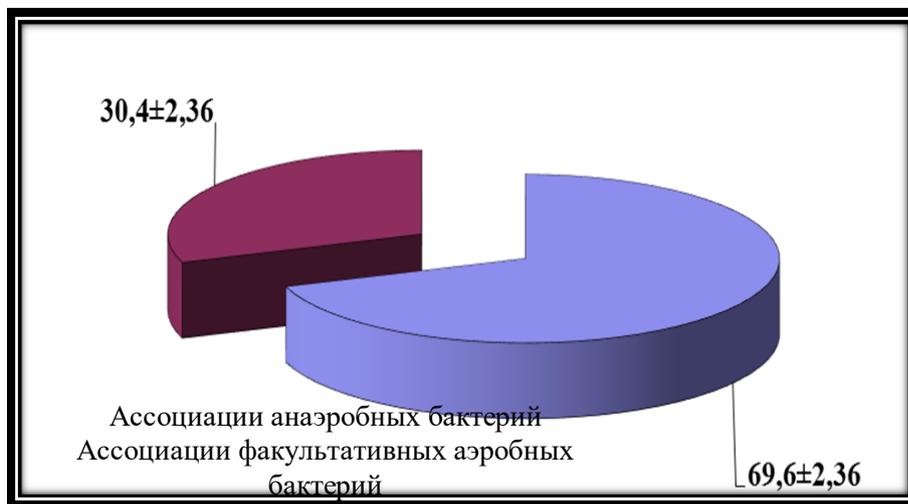


Рисунок 3.7 - Удельный вес анаэробных и факультативных аэробных бактерий в лунке зуба основной I (А) подгруппы

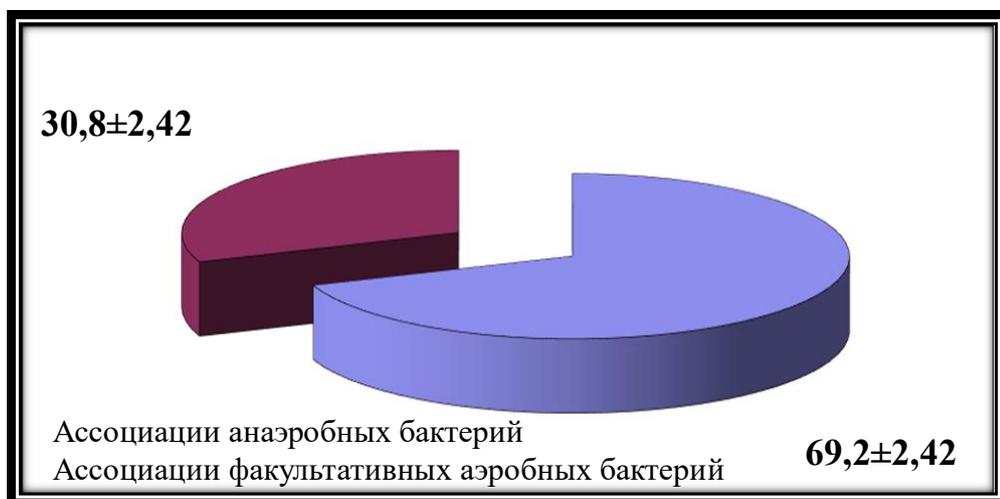


Рисунок 3.8 - Удельный вес анаэробных и факультативных аэробных бактерий в лунке зуба основной I (B) подгруппы

Увеличение анаэробов I (A) ($69,6\% \pm 2,36\%$) и в I (B) ($69,2\% \pm 2,42\%$) подгруппах, на фоне угнетения аэробов I (A) ($30,4\% \pm 2,36\%$) и I (B) ($30,8\% \pm 2,42\%$) свидетельствует о повышении выраженности воспалительного процесса, а также о состоянии дисбиотического равновесия в микробиоте [33,124,130].

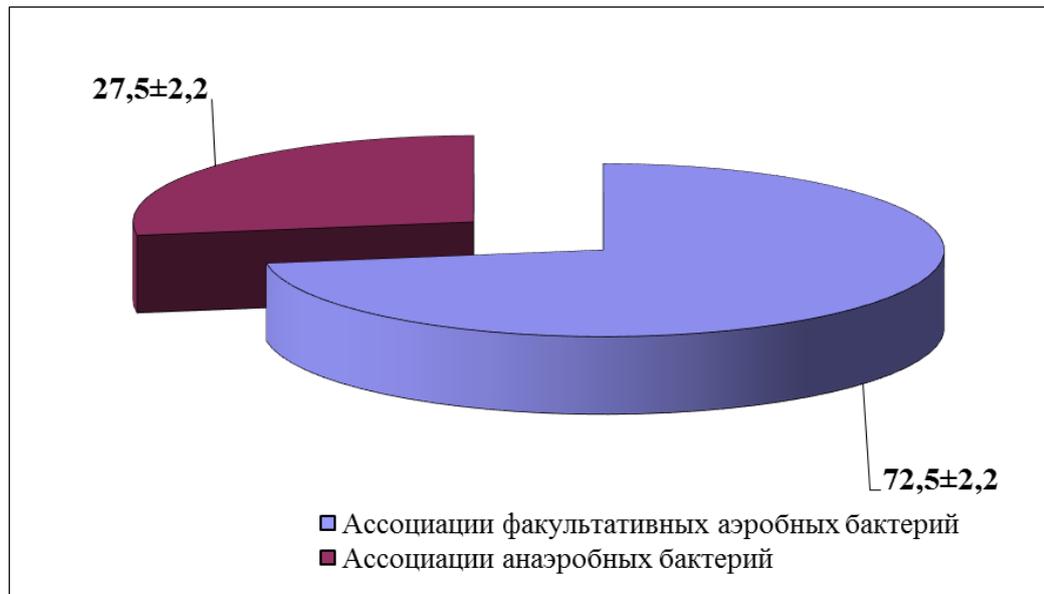


Рисунок 3.9 - Удельный вес аэробных микроорганизмов у больных группы сравнения

Проводя сравнительную оценку больных I и II группы (с альвеолитом и без ХЗВО) установлено, снижение представителей анаэробного микромира ($27,5\% \pm 2,2\%$) и увеличение аэробных ассоциаций ($72,5\% \pm 2,2\%$) (рисунок 3. 9).

Данный факт можно объяснить наличием влияния заболеваний внутренних органов, при которых нарушаются защитные, метаболические, регуляторные свойства многих систем и которые имеет не маловажное значение.

О составе микрофлоры полости рта практически здоровых людей в литературных кругах ведутся дискуссии, поэтому данные, полученные нами в результате обследования лиц контрольной III группы, является первостепенными и представляют собой исходную точку отсчёта при сравнении с другими группами, которые необходимы для сравнительной оценки качества исхода лечения.

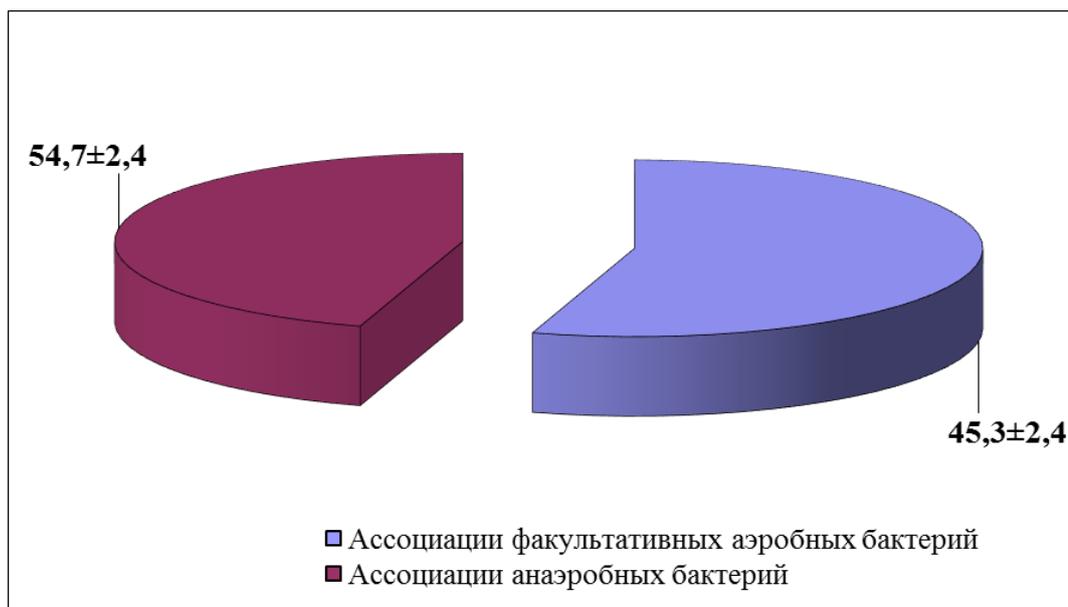


Рисунок 3.10 - Удельный вес аэробных и факультативных анаэробных бактерий контрольной группы

У лиц контрольной группы, микробиологический пейзаж свидетельствует о состоянии эубиотического равновесия, как среди представителей аэробного (45,3%±2,4%) так и анаэробного (54,7%±2,4%) микромира (рисунок 3.10).

Более детальный анализ видового состава представленных групп, дает возможность обратить внимание на тех представителей, которые имеют непосредственное значение в развитии альвеолита.

Итак, в ходе изучения видового состава изучаемой микробиоты установлено (рисунок. 3.11), что у больных основной группы удельный вес аэробных ассоциаций в лунке зуба представлен *Corinebacterium*, *Enterococcus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Stafilococcus* и *Candida*.

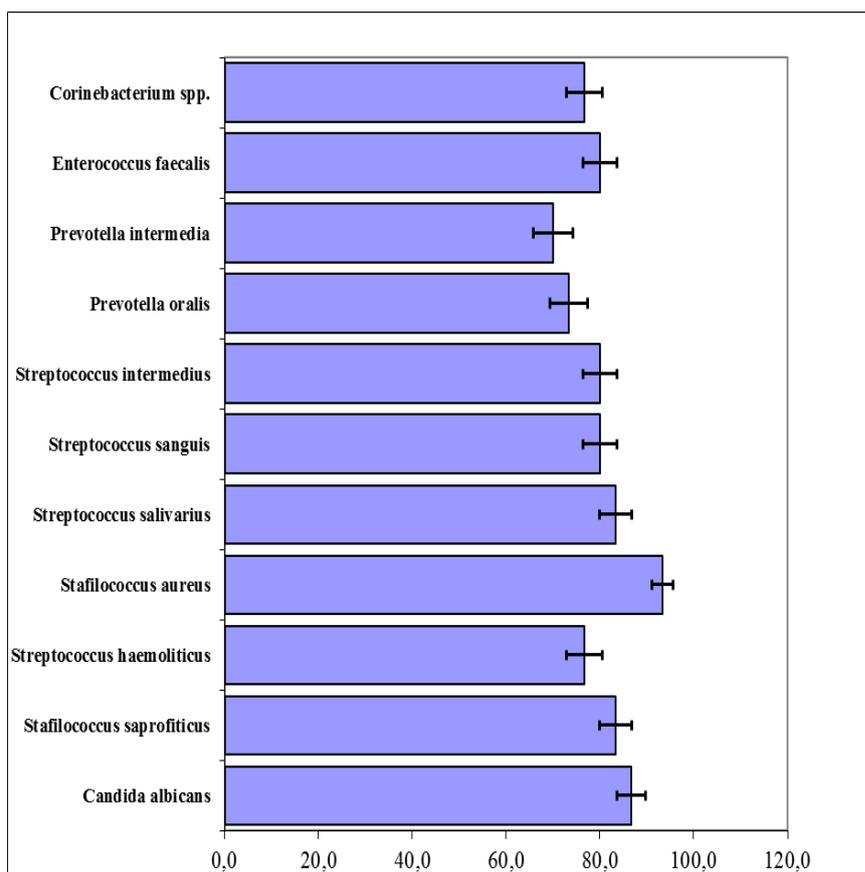


Рисунок 3.11 - Удельный вес аэробных микроорганизмов, вегетирующих в лунке зуба I основной группы (% $\pm m\%$)

Среди представителей анаэробного мира, выделены *Fusobacterium* (90%), *Peptostreptococcus* (до 80%), *Actinomyces* (73%) (рисунок 3.12), которые не встречались у практически здоровых людей, поскольку не являются типичными для нормобиоценоза.

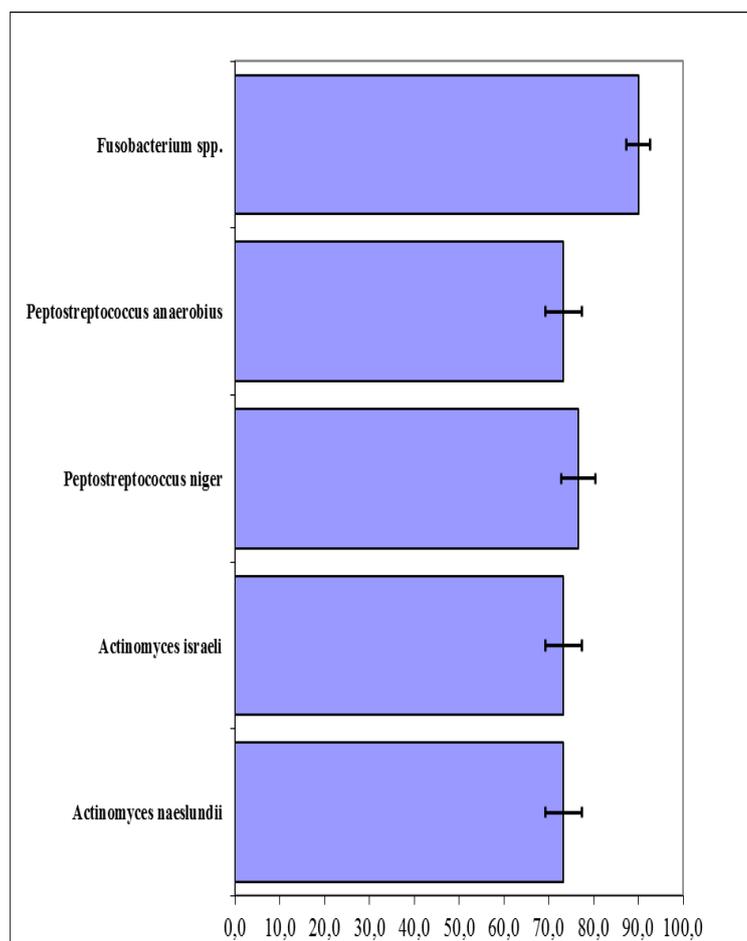


Рисунок 3.12 - Удельный вес анаэробных микроорганизмов, вегетирующих в лунке зуба I основной группы (% \pm m%)

При изучении удельного веса [31] анаэробов, также выявлено значительное увеличение *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* и *Actinomyces*, которые, обладают повышенной способностью к адгезии на зубной эмали, способствуют образованию кислых продуктов (в первую очередь это *Actinomyces*) и являются виновниками «гноино-воспалительного процесса (пародонтит, кариозный процесс, периодонтит), а также излюбленным местом обитания. При снижении сопротивляемости организма (гендерный фактор, возраст), *Actinomyces* могут вызывать эндогенную инфекцию» [124].

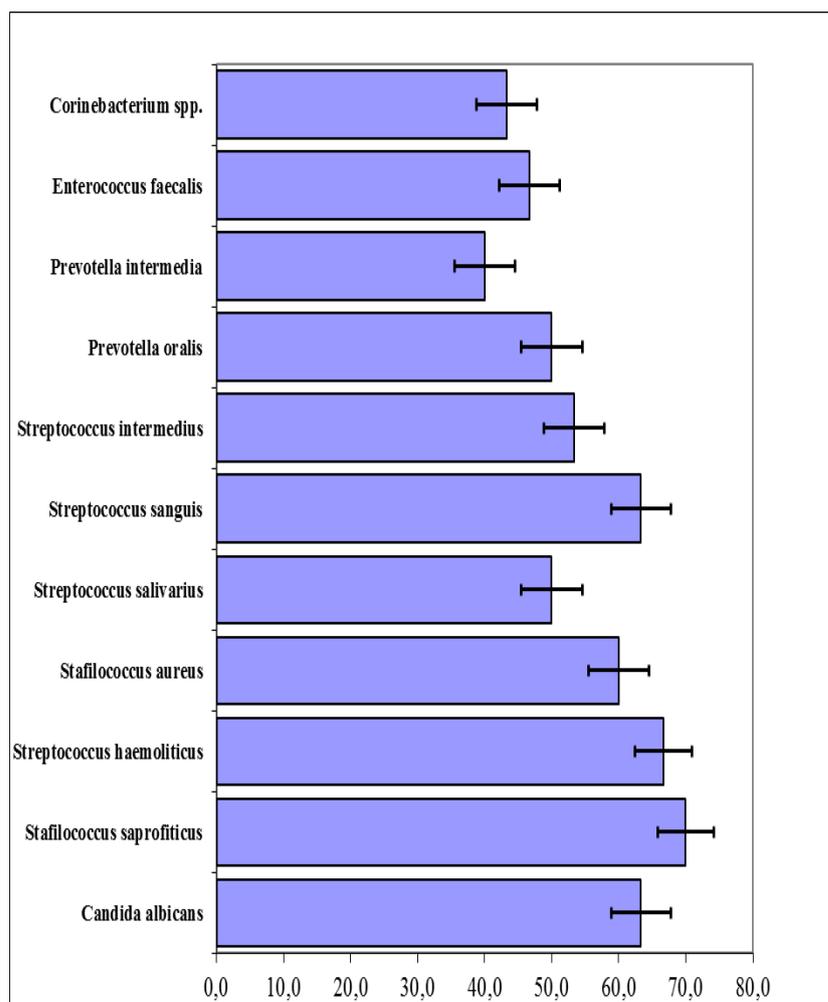


Рисунок 3.13 - Удельный вес аэробных микроорганизмов, вегетирующих в лунке зуба во II группе сравнения ($\% \pm m\%$)

Особое внимание необходимо обратить роду *Streptococcus*, которые также являются основными обитателями полости рта (в 1мл слюны – до $10^8 - 10^{10}$ стрептококков) и относятся к факультативным анаэробам или микроаэрофилам (рисунок 3.12). Среди них также встречаются и строгие анаэробы, например, *Peptostreptococcus*, который зафиксирован у группы сравнения «Рисунок 3.13» и характеризуется наибольшим удельным весом в I основной группе (74%) в сравнении с группой сравнения (от 45% до 55%).

У пациентов группы сравнения (рисунок 3.14), также выявлено преобладание данных представителей, однако их удельный вес был заметно снижен. Представители *Fusobacterium* (70%), *Peptostreptococcus* (55%), были несколько выше по сравнению с другими представителями микромира.

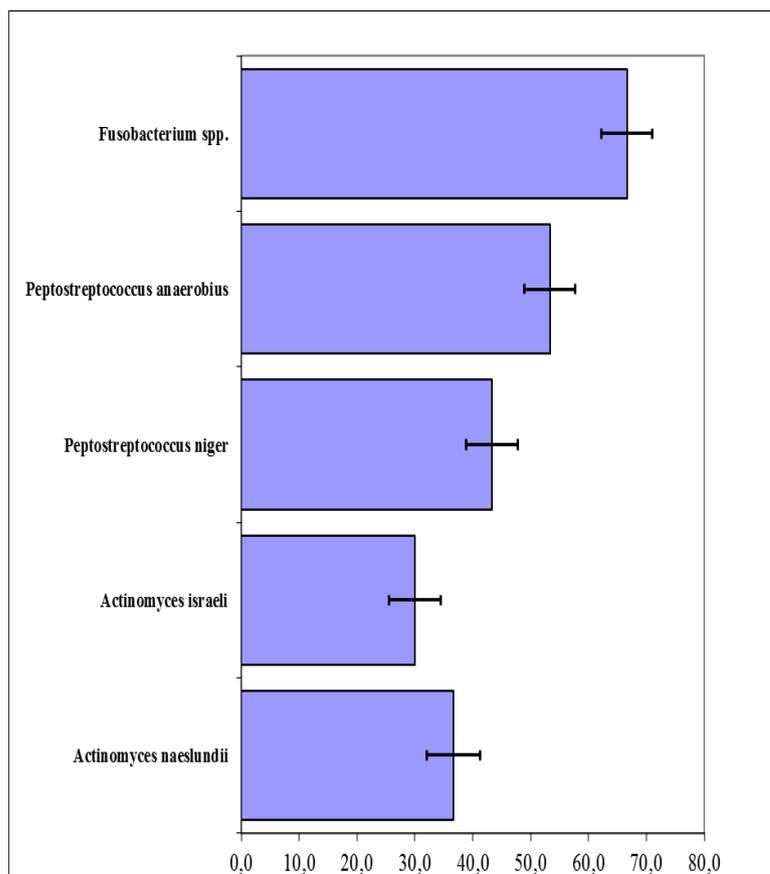


Рисунок 3.14 - Удельный вес анаэробных микроорганизмов, вегетирующих в лунке зуба во II группе сравнения ($\% \pm m\%$)

Оценивая удельный вес [31] аэробных представителей (рисунок 3.15), в контрольной группе установили, что все выделенные микроорганизмы - это обитатели нормальной микрофлоры полости рта, которые находят для себя в данном биотопе благоприятные условия для симбиоза (рисунок 3.16).

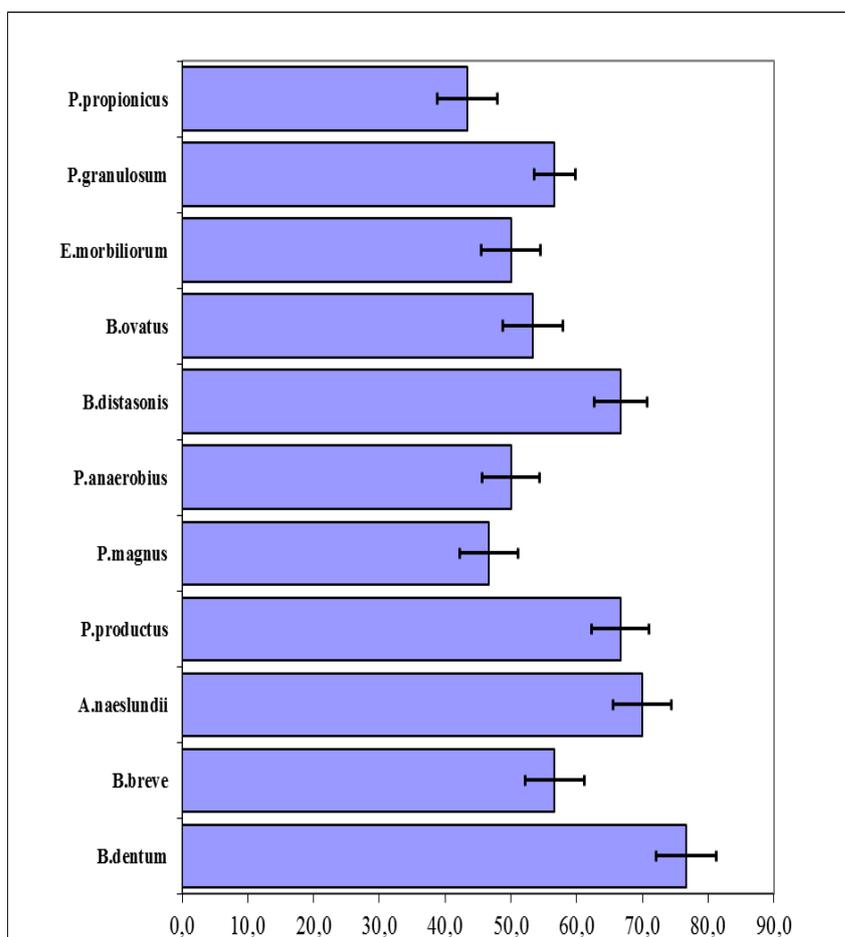


Рисунок 3.15 - Удельный вес аэробных микроорганизмов III контрольной группы ($\% \pm m\%$)

Проводя сравнительную оценку изученных групп установлено, что по сравнению с контрольной группой у больных I основной и II групп сравнения, удельный вес как аэробной, так и анаэробной флоры увеличивается и значительное его увеличение регистрировано в отношении анаэробной флоры особенно у больных с наличием хронических заболеваний внутренних органов (ХЗВО).

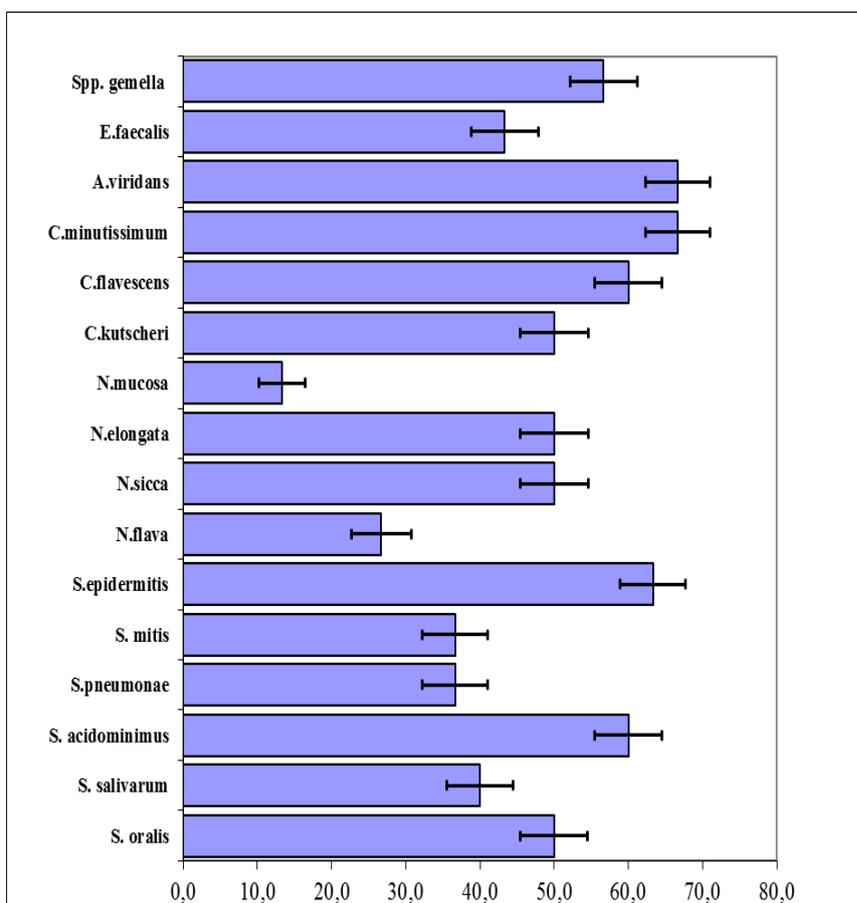


Рисунок 3.16 - Удельный вес анаэробных микроорганизмов, вегетирующих в III контрольной группе ($\% \pm m\%$)

Таким образом, среди выделенных 23 микроорганизмов для альвеолита наиболее характерными оказались представители грибов рода *Candida*, *Corynebacterium*, *Moraxellum*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* и *Actinomyces*. Указанные представители обладают выраженными факторами вирулентности, т.к. являются условно-патогенными и большинство из них, не входят в состав нормальной микрофлоры, а стало быть, заселяя лунку зуба, могут проявлять свое патогенное действие, не встречая препятствий, т.к. появление транзитной флоры и её персистенция, есть показатель дисбиотических нарушений.

Показатель лизоцима также нельзя рассматривать отдельно от микрофлоры, поскольку лизоцим и микрофлора составляют вместе так называемую первую линию обороны от чужеродных агентов, т.е. составляют неспецифическую резистентность организма.

3.3. Результаты цитокинового статуса

На сегодняшний день, самым не инвазивным методом исследования является ротовая жидкость, в которой содержится свыше 50 ферментов, относящихся к амилазам, трансферазам, изомеразам, щелочным фосфатазам, в ней содержатся микроэлементы (натрий, кальций и т.д.), в её состав входят тканевые и клеточные элементы.

Показатели ротовой жидкости, могут отражать как физиологические, так и патологические процессы, происходящие в ротовой полости, а анализ ротовой жидкости, может не только заменить анализ крови, но и превосходить его по диагностического значению.

Результаты исследования в лабораторных условиях показателей цитокинов, позволяют лечащему врачу оценить иммунный, или цитокиновый статус больного.

Цитокины представляют гормоноподобные пептиды, имеющие молекулярную массу от 8 до 90 кДа, продуцируемые различными типами клеток, в первую очередь клетками иммунной системы. Цитокины опосредуют клеточные иммунные воспалительные реакции и играют ключевую роль в иммунно-опосредованном серозном воспалении.

Образующиеся, провоспалительные цитокины вызывают развитие местного воспаления, а также острофазного ответа на системном уровне, направленные на уничтожение и элиминацию патогенных факторов. В данные процессы включаются различные клетки, поддерживающие и регулирующие воспалительный процесс: моноциты/макрофаги, все популяции гранулоцитов, дендридные клетки, НК – клетки, эпителиальные клетки, эндотелиальные, фибробласты, лимфоциты и др. [176].

Одним из первых вырабатывается противовоспалительный цитокин IL-1B – основной медиатор воспалительной реакции и острофазного ответа на системном уровне [83].

Лизоцим - антибактериальный агент, который в диагностических оценочных критериях характеризует нарастание или снижение воспалительного процесса. Другим представителем «первичных» противовоспалительных цитокинов является TNF-а, для привлечения нейтрофилов и моноцитов в область воспаления, который, как и IL-6; (Serum Interleukin-6) вырабатывается в различных клетках и регулирует иммунный ответ.

IL-6 может усиленно вырабатываться при воспалительных, инфекционных, аутоиммунных (когда иммунная система работает неправильно и атакует клетки собственного организма) заболеваниях, болезнях сердечно-сосудистой системы, некоторых опухолевых процессах. Определение концентрации IL-6 может быть использовано как маркер активации иммунной системы [83], поскольку данный цитокин участвует в иммунном ответе при воспалительных заболеваниях и состояниях. Однако в норме IL-6 присутствует в незначительных количествах.

Задачей данного подраздела исследований послужила оценка цитокинового статуса ротовой жидкости у пациентов в исследуемых группах.

В связи с данным обстоятельством, одной из задач исследования стало изучение цитокинового профиля у практически здоровых лиц и больных серозным альвеолитом, как одного из способов оценки восстановления дисбаланса и эффективно проведенного лечения.

Цитокиновый статус рассматривался через изучение в ротовой жидкости IL1 β , IL6 и TNFa у больных с серозным альвеолитом и наличием хронических заболеваний внутренних органов, больных с серозным альвеолитом без соматической патологии. И лица практически здоровые, показатели которых служили индикатором восстановления изученных цитокинов.

Забор ротовой жидкости проводили до лечения, после лечения и оценивали в динамике лечения - через 5 и 10 дней.

3.3.1. Цитокиновый статус и лизоцим у практически здоровых людей

По полученным результатам исследований установлено, что уровень в РЖ практически здоровых людей составляет: IL1 β - 13,9 \pm 0,4 пг/мл, IL6 - 16,9 \pm 1,1 пг/мл, TNFa - 31,3 \pm 2,2 пг/мл и лизоцима - 7,6 \pm 0,1 мг/мл.

При оценке степени влияния по данным однофакторного анализа гендерного фактора и возраста установлено (таблица 3.11), что гендерный фактор обследованных практически здоровых людей определяет секрецию IL6 ($p < 0,01$) [83,129].

Таблица 3.11 - Степень влияния на уровень цитокинов в РЖ гендерного фактора и возраста практически здоровых людей

Показатели, ед. измерения	Факторы			
	Пол		Возраст	
	F	p	F	p
IL1 β (пг/мл)	5,8	0,018	1,24	0,82
IL6(пг/мл)	63,4	<0,01	1,44	0,48
TNFa(пг/мл)	3,08	0,08	1,16	0,90
Лизоцим(мг/мл)	0,86	0,46	2,86	0,16

Примечание: F – значение критерия Фишера-Снедекора;
p – уровень статистической значимости критерия

В (таблице 3.12) представлены показатели [83], цитокинов и лизоцима в РЖ 30 практически здоровых людей (7 мужчин и 23 женщин) различных возрастных групп.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что с увеличением возраста показатели не изменяются, что свидетельствует о балансе регуляторных систем.

Таблица 3.12 - Показатели цитокинов в РЖ практически здоровых людей различных возрастных групп

Показатели, пг/мл	Возраст			Статисти- ческие различия, р
	1 гр До 35-38 лет (n=22)	2 гр От 39 до 41 лет (n=4)	3 гр Старше 42-45 лет (n=4)	
IL1 β	13,8±0,5 (95%ДИ: 12,8 - 14,8)	14,9±1,3 (95%ДИ: 10,9 - 18,9)	13,4±0,4 (95%ДИ: 11,9 - 14,8)	P1=0,352 P2=0,693 P3=0,279
IL6	16,6±1,3 (95%ДИ: 13,9 - 19,2)	14,8±4,7 (95%ДИ: 10,1 - 29,7)	20,7±1,6 (95%ДИ: 15,6 - 25,8)	P1= 0,622 P2= 0,279 P3= 0,279
TNFα	30,6±2,7 (95%ДИ: 24,9 - 36,1)	37,7±8,2 (95%ДИ: 11,5 - 63,8)	28,9±0,2 (95%ДИ: 28,3 - 29,7)	P1= 0,327 P2= 0,568 P3= 0,367
Лизоцим	7,6±0,1 (95%ДИ: 7,4 - 7,8)	7,7±0,1 (95%ДИ: 7,3 - 8,1)	7,4±0,1 (95%ДИ: 7-7,8)	P1= 0,601 P2= 0,541 P3= 0,167

Примечание: p1 – достоверность статистических различий между 1 и 2 группами;
p2 – достоверность статистических различий между 1 и 3 группами;
p3 – достоверность статистических различий между 2 и 3 группами.

Таблица 3.13 - Показатели цитокинов в РЖ у практически здоровых людей по гендерному фактору (M±m, пг/мл)

Показатели, ед. измерения	Гендерный фактор		Статистические различия	
	мужчины (n=7)	женщины (n=23)	T	p
IL1β (пг/мл)	17,2±0,6 (95%ДИ: 15,7 - 18,7)	12,9±0,2 (95%ДИ: 12,57 - 13,2)	6,71	<0,001
IL6 (пг/мл)	6,5±0,2 (95%ДИ: 6,117 - 6,9)	20,1±0,5 (95%ДИ: 18,9 - 21,2)	24,3	<0,001
TNFα (пг/мл)	52,6±1,2 (95%ДИ: 49,7 - 55,5)	24,8±0,5 (95%ДИ: 23,7 - 25,9)	24,3	<0,001
Лизоцим (мг/мл)	7,7±0,3 (95%ДИ: 6,9 - 8,4)	7,5±0,03 (95%ДИ: 7,5 - 7,6)	0,36	0,731

Примечание: T – значение критерия Стьюдента;
p – уровень значимости критерия

Однако, проводя сравнительную оценку по гендерному фактору и полученных данных однофакторного дисперсионного анализа (таблица 3.12) уровень в РЖ цитокинов, имеет существенные отличия – у мужчин выше чем у женщин ($p < 0,001$). Противоположная картина выявлена в отношении IL-6, он в 2 раза ниже у мужчин чем у женщин ($p < 0,01$), а концентрация лизоцима не имеет различия по гендерному фактору ($p = 0,731$).

В ходе исследования установлено (таблица 3.14), что уровни всех изученных показателей зависят от микробной обсеменённости ($p < 0,001$), что подчёркивает связь микрофлоры и системой местного иммунитета.

Таблица 3.14 - Степень зависимости цитокинов в РЖ от числа микроорганизмов в ротовой полости практически здоровых людей

Показатели, ед. измерения	Объект исследования			
	Слизистая оболочка десны (СОД)			
	ЧМ		ЧМг	
	Rsp	p	Rsp	p
IL1 β (пг/мл)	0,145	0,05	-0,744	<0,001
IL6(пг/мл)	-0,149	0,01	-0,751	<0,001
TNFa (пг/мл)	-0,048	0,44	-0,763	<0,001
Лизоцим (мг/мл)	-0,03	0,66	0,735	<0,001

Примечание: СОД-слизистая оболочка десны; ЧМ - число микроорганизмов; ЧМг - число гемолитических форм микроорганизмов; Rsp – значение коэффициента корреляции Спирмена; p – уровень значимости отличия его от 0; «+» - положительная связь; «-» - отрицательная связь.

Уровень IL1 β напрямую зависит от общего числа микроорганизмов и не связан с числом гемолитических форм микроорганизмов на 1мм² слизистой оболочки десны, где установлена его отрицательная корреляционная связь.

И такие же неоднозначные результаты показаны по лизоциму – отрицательная корреляционная связь (Rsp = - 0,03) по числу микроорганизмов и положительная корреляционная связь (Rs p=0,735) с числом гемолитических форм микроорганизмов.

Показатели IL6 (Rsp=-0,149), TNFa (Rsp=-0,048) с микробной обсеменённостью не связаны, точно так и с их гемолитическими формами соответственно (Rsp=-0,751) и (Rsp=-0,763).

Следующий этап работы, предусматривал оценку влияния изученных цитокинов на выделенные микроорганизмы.

Корреляционные связи (таблица 3.15) не имеют связи с числом микробных ассоциаций как аэробного (R=0,087), так и анаэробного типа (Rsp=0,008). Не

оказывает влияния и концентрация IL-1 β и TNF-a ($p>0,05$). Уровень IL-6 не связан ($p>0,05$) с аэробами ($p=-0,101$), и анаэробами ($p=-0,171$) [200].

Таблица 3.15 - Степень влияния цитокинов на число микробных ассоциаций в полости рта практически здоровых людей

Тип ассоциаций	Показатели ротовой жидкости	Лунка зуба	
		R(Sp)	p
Аэробные	IL-1 β	0,087	$p>0,05$
Анаэробные	IL-1 β	0,008	$p>0,05$
Аэробные	IL-6	-0,101	$p>0,05$
Анаэробные	IL-6	-0,171	$p>0,05$
Аэробные	TNF-a	0,078	$p>0,05$
Анаэробные	TNF-a	-0,067	$p>0,05$

Примечание: R(Sp) – значение коэффициента корреляции Спирмена;
p – уровень значимости.

Таким образом, гендерный фактор влияет на концентрации цитокинов, исключение составляет секреция IL6, которая в 2 раза ниже у мужчин, чем у женщин.

С возрастом, изученные показатели незначительно изменяются, но не имеют статистически значимого отклонения. Уровни всех изученных показателей зависят от микробной обсеменённости, что подчёркивает связь микрофлоры и местным иммунитетом.

3.3.2. Цитокиновый статус у больных с серозным альвеолитом

В настоящее время изучается значение изменений содержания провоспалительных цитокинов в тканях и в биологических жидкостях ротовой полости в патогенезе многих заболеваний полости рта.

Провоспалительные цитокины являются локальными медиаторами, поэтому целесообразно измерять их уровень в соответствующих тканях после экстракции

тканевых протеинов или в естественных жидкостях, например, в слезе, смывах из полостей, моче, спинномозговой жидкости и т.д.

Выявление повышенных уровней цитокинов обычно свидетельствует о наличии воспаления, состав цитокинов в очаге воспаления отличается от состава цитокинов в циркулирующей крови, поэтому их локальное определение может быть более значимым, чем в периферической крови [129].

По нашим данным (таблица 3.16) уровень в РЖ IL1 β составляет 315,8 \pm 6,9 пг/мл, IL6 - 46,3 \pm 0,9 пг/мл, TNFa - 285,1 \pm 6,2 пг/мл, лизоцима-6,4 \pm 0,03 мг/мл [75,129].

По сравнению с контрольной группой параметры сети цитокинов и фермента муромидазы оказались достоверными ($p < 0,001$) и установлены в 100% случаев [129].

Таблица 3.16 - Показатели цитокинов в ротовой жидкости в контрольной группе по отношению к пациентам основной группы (M \pm m(95%ДИ), пг/мл, мг/мл)

Показатели, ед. измерения	Группы обследованных		Уровень значимости различий, p
	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=90)	
IL1 β (пг/мл)	13,9 \pm 0,4 (95%ДИ: 13,1 - 14,7)	315,8 \pm 6,9 (95%ДИ: 302 - 329,5)	<0,001
IL6 (пг/мл)	16,9 \pm 1,1 (95%ДИ: 14,6 - 19,2)	46,3 \pm 0,9 (95%ДИ: 44,4 - 48,3)	<0,001
TNFa (пг/мл)	31,3 \pm 2,2 (95%ДИ: 26,7 - 35,9)	285,1 \pm 6,2 (95%ДИ: 272,8 - 297,5)	<0,001
Лизоцим (мг/мл)	7,6 \pm 0,1 (95%ДИ: 7,4 - 7,7)	6,4 \pm 0,03 (95%ДИ: 6,4 - 6,5)	<0,001

Обнаружено влияние возраста больных, продолжительности альвеолита и наличия хронических заболеваний внутренних органов на показатели цитокинов ($p < 0,05$).

Таблица 3.17 - Показатели цитокинов в ротовой жидкости у больных с серозным альвеолитом в зависимости от их возраста и длительности заболевания (M±m, нг/мл)

Показатели, ед. измерения	Возраст больных (годы)		
	<35-38	39-41	42-45
IL1 β (пг/мл)	316,4±7,2 (95% ДИ: 298,9 - 333,9)	318,1±5,9 (95% ДИ: 304 - 332,2)	321,8±7,5 (95% ДИ: 306,7 - 337)
IL6 (пг/мл)	39,86±0,3 (95%ДИ: 39,2 - 40,5)	40,4±0,9 (95%ДИ: 38,0 - 42,8)	40,5±0,4 (95%ДИ: 39,6 - 41,4)
TNFα (пг/мл)	252,3±12 (95%ДИ: 223,9 - 280,7)	252,9±6,6 (95%ДИ: 239,5 - 266,4)	261,7±5,9 (95%ДИ: 247,1 - 276,3)
Лизоцим (мг/мл)	6,4±0,1 (95%ДИ: 6,3 - 6,6) #	6,5±0,02 (95%ДИ: 6,5 - 6,5)	6,6±0,04 (95%ДИ: 6,5 - 6,7) #
Показатели, ед. измерения	Длительность ХЗВО (годы)		
	<1	1-5	>5
IL1 β (пг/мл)	308,6±6,7 ## (95%ДИ: 295 - 322,2)	338,0±9,8 ## (95%ДИ: 317,6 - 358,5)	354,9±30,7 (95%ДИ: 223 - 486,7)
IL6 (пг/мл)	39,9±0,3 (95%ДИ: 39,3 - 40,6)	39,9±0,4 (95%ДИ: 39,2 - 40,7)	41,0±0,4 (95%ДИ: 39,3 - 42,7)
TNFα (пг/мл)	239,0±32,2 (95%ДИ: 100,7 - 377,3)	254,7±4,4 (95%ДИ: 245,8 - 263,7)	264,5±5,2 (95%ДИ: 253,6 - 275,5)
Лизоцим (мг/мл)	6,5±0,02 (95%ДИ: 6,5 - 6,6)	6,5±0,03 (95%ДИ: 6,4 - 6,5)	6,6±0,1 (95%ДИ: 6,3 - 6,9)
Показатели, ед. измерения	Дни процесса серозного альвеолита		
	2 день	3 день	5 день
IL1 β (пг/мл)	299,6±6,8 (95%ДИ: 285,8 - 313,5) ##	305,9±17,4 (95%ДИ: 270,4-341,5) #	341,8±7,6 (95%ДИ: 326,2 - 357,4) ##
IL6 (пг/мл)	39,78±0,4 (95%ДИ: 38,9 - 40,7) *	40,2±0,3 (95%ДИ: 39,69 - 40,79) #	58,9±0,6 (95%ДИ: 57,6-60,1) * #
TNFα (пг/мл)	347,6±6,5 (95%ДИ: 334,4-360,8) * #	257,2±3,5 (95%ДИ: 250 - 264,4) *	257,2±6,3 (95%ДИ: 244,4 - 270,1) #
Лизоцим (мг/мл)	6,3±0,1 (95%ДИ: 6,1 - 6,5) #	6,4±0,02 (95%ДИ: 6,384 - 6,5) ##	6,6±0,02 (95%ДИ: 6,6 - 6,6) ##

Примечание: для оценки статистических различий применялся метод множественных сравнений Фишера

- – достоверность статистических различий между 2, 3 и 5 днями на уровне $p < 0,05$;
- # – достоверность статистических различий между 3 и 5 днями на уровне $p < 0,05$;
- ## – достоверность статистических различий между 3 и 5 днями на уровне $p < 0,05$.

У больных в возрасте от 35-38 лет (таблица 3.17) параметры в РЖ IL1 β составляют $316,4 \pm 7,2$ пг/мл, IL6- $39,86 \pm 0,3$ пг/мл, TNFa- $252,3 \pm 12$ пг/мл и лизоцима- $6,4 \pm 0,1$ мг/мл, тогда как в возрасте 42 года и старше они увеличиваются ($p < 0,05$) [75,129].

Аналогичная динамическая картина касается и длительности хронических заболеваний внутренних органов [129].

Так, при длительности хронических заболеваний внутренних органов до 1 года, показатели IL1 β = $308,6 \pm 6,7$ пг/мл, IL6 - $39,9 \pm 0,3$ пг/мл, TNFa - $239,0 \pm 32,2$ пг/мл и лизоцима - $6,5 \pm 0,02$ мг/мл, при 1-5 лет – увеличиваются [129] и после 45 лет, характеризуются еще более существенными данными: IL1 β = $354,9 \pm 30,7$ пг/мл, IL6- $41,0 \pm 0,4$ пг/мл, TNFa- $264,5 \pm 5,2$ пг/мл [129] и лизоцима- $6,6 \pm 0,1$ мг/мл ($p < 0,05$).

Содержание цитокинов и концентрации лизоцима увеличивается с продолжительностью серозного альвеолита.

Так, если на 2 день развития воспалительного процесса параметры IL1 β - $299,6 \pm 6,8$ пг/мл, IL6- $39,78 \pm 0,4$ пг/мл, TNFa - $347,6 \pm 6,5$ пг/мл, лизоцима - $6,3 \pm 0,11$ мг/мл, то на 3 день увеличиваются и, к 5 дню достигают значительных достоверных различий IL1 β - $341,8 \pm 7,6$ пг/мл, IL6- $58,9 \pm 0,6$ пг/мл, TNFa - $257,2 \pm 6,3$ пг/мл, лизоцима - $6,6 \pm 0,02$ мг/мл.

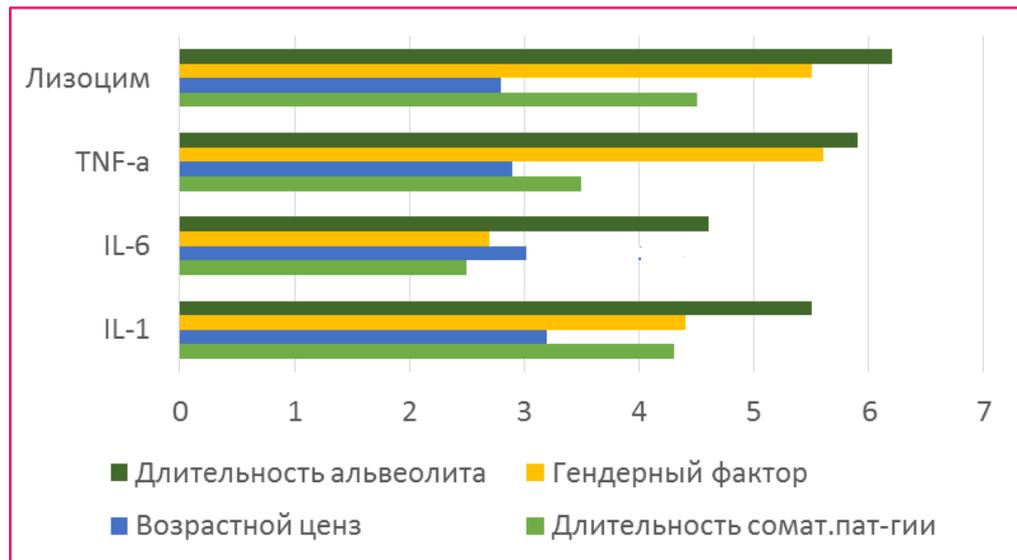


Рисунок 3.17 - Характер влияния (значение F статистики) уровня цитокинов в РЖ, возраста больных, гендерного фактора, длительности заболевания и наличия хронических заболеваний внутренних органов.

Регрессионный анализ подтверждает прямую зависимость гендерного фактора, возраста, длительности развития альвеолита и наличия хронических заболеваний внутренних органов ($p < 0,05$) на концентрацию всех отдельно изученных показателей (рисунок 3.17).

Содержание лизоцима в РЖ (таблица 3.18), прямо зависит от гендерного фактора ($R_{sp} = 0,158$, $p = 0,048$) и обратно связано с возрастом больных ($R_{sp} = -0,479$, $p = 0,0001$) [28].

Таблица 3.18 - Степень зависимости уровня цитокинов в РЖ от гендерного фактора и возрастного ценза пациентов с серозным альвеолитом

Показатели, ед. измерения	Факторы			
	пол		возраст	
	Rsp	p	Rsp	p
IL1 β (пг/мл)	-0,152	0,037	0,594	0,0001
IL6 (пг/мл)	-0,049	0,570	0,367	0,0001
TNFa (пг/мл)	-0,171	0,028	0,504	0,0001
Лизоцим (мг/мл)	0,158	0,048	-0,479	0,0001

Отрицательная связь прослеживается и по гендерному фактору с цитокинами: IL1 β ($R_{sp} = -0,152$, $p = 0,037$), IL6 ($R_{sp} = -0,049$, $p = 0,570$), TNFa ($R_{sp} =$

- 0,171, $p=0,028$). Состояние дисбаланса цитокинов при серозном альвеолите зависит ($p<0,001$) от наличия ассоциаций как аэробного, так и анаэробного типа в лунке удаленного зуба, т.к. одни виды микроорганизмов могут оказывать угнетающее действие, а другие наоборот - стимулировать выброс различных цитокинов.

Однофакторный дисперсионный анализ (рисунок 3.18), показывает четкое ($p<0,001$) влияние микробной обсеменённости на интегральное состояние каждого из изученных показателей цитокинов и лизоцима.

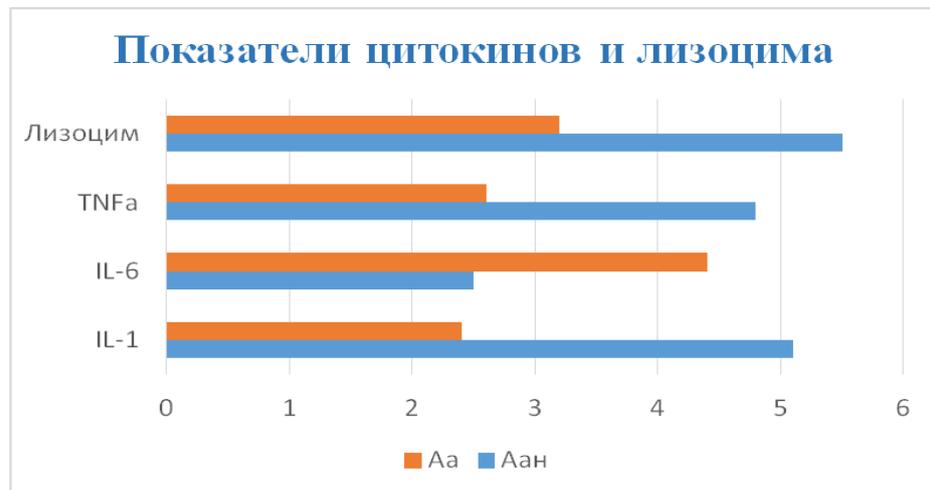


Рисунок 3.18 - Характер влияния (значение F статистики) уровня цитокинов в РЖ на наличие ассоциаций микроорганизмов в лунке зуба у больных с серозным альвеолитом (Аа-ассоциации аэробов; Аан-ассоциации анаэробов).

Таблица 3.19 - Показатели цитокинов в РЖ у больных с альвеолитом ($M \pm m$)

Цитокины, ед. измерения	Серозный альвеолит	
	II группа (сравнения) без ХЗВО (n=30)	I группа (основная) с ХЗВО (n=60)
IL1 β (пг/мл)	305,9 \pm 17,4 (95%ДИ: 270,4 - 341,5)*	320,7 \pm 5,7 (95%ДИ: 309,2 - 332,2)*
IL6 (пг/мл)	40 \pm 0,3 (95%ДИ: 39,5 - 40,5)*	58,9 \pm 0,6 (95%ДИ: 57,6 - 60,1)*
TNFa (пг/мл)	347,6 \pm 6,5 (95%ДИ: 334,4 - 360,8)*	253,9 \pm 5,3 (95%ДИ: 243,3 - 264,4)*
Лизоцим (мл/мг)	6,3 \pm 0,1 (95%ДИ: 6,1 - 6,5)*	6,5 \pm 0,02 (95%ДИ: 6,46 - 6,54)*

Примечание. «*»- достоверность статистических различий между группами ($p<0,05$).

Соответственно, от выраженности воспалительного процесса достоверно зависят данные показатели.

При сопоставлении серозного альвеолита у больных I группы (с наличием ХЗВО) и II группы (без ХЗВО) присутствуют достоверные различия ($p < 0,05$) по всем изученным показателям (таблица 3.19) [202].

При сопоставлении изученных показателей (рисунок 3.19) с группой практически здоровых людей, также наблюдаются достоверные отличия ($p < 0,05$).

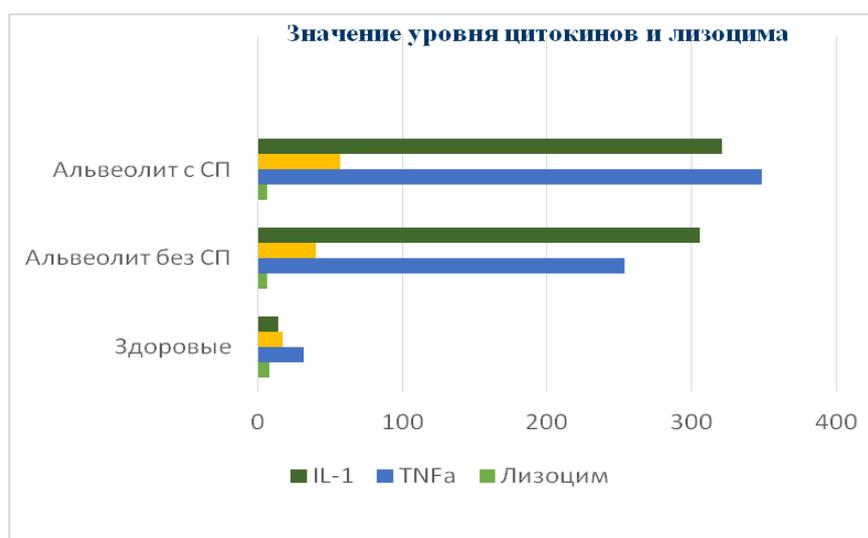


Рисунок 3.19 - Сопоставление уровней цитокинов в ротовой жидкости у больных с серозным альвеолитом к показателям у практически здоровых людей, которые приняты за 100%.

Таким образом, у больных I (основной) группы, концентрации цитокинов в РЖ возрастают согласно увеличению возраста больных, «продолжительности заболевания и зависят от присутствия в лунке удаленного зуба от аэробных, факультативно-анаэробных и анаэробных ассоциаций, что свидетельствует об участии системы цитокинов и лизоцима в патогенетических построениях» [127] при серозном альвеолите.

3.4. Взаимосвязь микробиоты и цитокинового статуса у больных серозным альвеолитом

Выделенные из лунки удаленного зуба ассоциации аэробов и анаэробов (таблица 3.20) оказывают влияние на состояние цитокинов и по данным дисперсионного анализа TNFa в РЖ взаимосвязан с микробной обсеменённостью представителей анаэробного микромира ($F=19,20$, $p<0,01$) [28,122].

Таблица 3.20 - Степень влияния уровня цитокинов в ротовой жидкости на число микроорганизмов в лунке зуба у больных с альвеолитом

Показатели, ед. измерения	Объект исследования			
	Лунка зуба			
	Аа		Аан	
	F	p	F	p
IL1 β (пг/мл)	0,58	0,70	0,09	0,98
IL6(пг/мл)	1,42	0,23	0,43	0,78
TNFa (пг/мл)	1,56	0,19	19,20	0,01

Примечание: Аа-ассоциации аэробов; Аан-ассоциации анаэробов; F – значение F статистики; p – уровень значимости критерия

Регрессионный же анализ показывает, что прямой связи с ассоциациями аэробов не установлено (таблица 3.21) [28].

Таблица 3.21 - Степень зависимости уровня цитокинов и лизоцима в ротовой жидкости от числа микроорганизмов в лунке зуба

Показатели, ед. измерения	Объект исследования			
	Лунка зуба			
	Аа		Аан	
	Rsp	p	Rsp	p
IL1 β (пг/мл)	-0,14	0,28	0,08	0,54
IL6 (пг/мл)	-0,03	0,78	0,07	0,95
TNFa(пг/мл)	-0,09	0,49	0,29	0,03

Примечание: Аа-ассоциации аэробов; Аан-ассоциации анаэробов; «+» связь имеется; «-» связь отсутствует; β – значение коэффициента корреляции Спирмена; p – уровень значимости отличия его от 0.

Однако обращая внимание на представителей анаэробов, связь существует с TNF α (Rsp=0,29, p=0,03). Следовательно, выработка такого противовоспалительного цитокина как TNF α , связана с микробной обсеменённостью в лунке удалённого зуба. Все остальные интерлейкины влияют разнонаправленно [28].

В свою очередь, необходимо отметить, что цитокиновая сеть оказывает воздействие на ассоциации микроорганизмов в лунке зуба [28,122].

Кроме того, уровень цитокинов в РЖ определяется возрастом больных IL1 β (Rsp=0,594, p <0,001), IL6 (Rsp=0,367, p <0,001), TNF α (Rsp=0,504, p <0,001) [28].

Повышение концентраций цитокинов определяется вегетированием как аэробного, так и анаэробного микромира, как раз тех представителей, которые в состоянии эубиоза отсутствуют.

Уровень секреции TNF α у больных с альвеолитом связан со всеми 9 выделенными из лунки зуба микроорганизмами [28, 122].

Следующей, и наш наш взгляд значимой задачей в работе, являлось проведение взаимосвязей микробной обсеменённости и изученных цитокинов у больных серозным альвеолитом и хроническими заболеваниями внутренних органов - I основная группа и больных без хронических заболеваний внутренних органов - II группа.

В таблице 3.22. представлены данные о влиянии микробной обсеменённости на изученные цитокины у больных с серозным альвеолитом, у которых в анамнезе не было выявлено наличия каких - либо заболеваний внутренних органов [28].

Таблица 3.22 - Степень влияния цитокинов на число микробных ассоциаций при альвеолите у больных без хронических заболеваний внутренних органов

Тип ассоциаций	Показатели	Лунка зуба	
		R(Sp)	p
Аэробные	IL-1 β	-0,20	p>0,05
Анаэробные	IL-1 β	0,05	p>0,05
Аэробные	IL-6	0,04	p>0,05
Анаэробные	IL-6	-0,03	p>0,05
Аэробные	TNF-a	-0,10	p>0,05
Анаэробные	TNF-a	0,09	p>0,05

В процессе статистического анализа выявлено отсутствие связи ($p>0,05$) представителей аэробной флоры с IL-1 β ($R=-0,20$) и TNF-a ($R=-0,10$) и анаэробной с IL-6 ($R=-0,03$) [28]. Однако концентрация IL-1 β ($R=0,05$) и TNF-a ($R=0,09$) связана только с анаэробами и аэробами по отношению к IL-6 ($R=0,04$) что является статистически значимым результатом ($p>0,05$) [28].

Противоположная картина наблюдается в отношении больных, у которых есть хронические заболевания внутренних органов (таблица 3.23) [28,122]. По данным многофакторного дисперсионного анализа, установлены разнонаправленные корреляционные связи.

Концентрация IL-6 не оказывает влияния как на аэробы ($R=-0,16$), так и анаэробы ($R=-0,13$) - ($p>0,05$).

Таблица 3.23 - Степень влияния цитокинов на число микробных ассоциаций при альвеолите у больных с хроническими заболеваниями внутренних органов

Тип ассоциаций	Показатели	В лунке зуба	
		R(Sp)	p
Аэробные	IL-1 β	0,12	$p>0,05$
Анаэробные	IL-1 β	0,13	$p>0,05$
Аэробные	IL-6	-0,16	$p>0,05$
Анаэробные	IL-6	-0,13	$p>0,05$
Аэробные	TNF-a	-0,16	$p>0,05$
Анаэробные	TNF-a	0,18	$p>0,05$

Примечание: R(Sp) – значение коэффициента корреляции Спирмена;
p– уровень значимости

Микробная обсеменённость как аэробного ($R=0,12$), так и анаэробного микромира ($R=0,13$) в лунке зуба, существенно не влияет на концентрацию IL-1 β ($p>0,05$). Секреция TNF-a напрямую зависит ($p>0,05$) от представителей анаэробной флоры ($R=0,18$) и не зависит от представителей аэробной флоры ($R=-0,06$) [28,122].

Кроме того, уровень цитокинов в РЖ различный и его повышение определяется вегетированием грибов рода кандиды, коринебактерий, протей,

стафилококков, стрептококков и энтерококков ($p < 0,001$), т.е. указанные микроорганизмы возможно являются наиболее агрессивными по отношению к синтезу изученных цитокинов, что собственно и приводит к развитию воспалительного процесса.

Уровень секреции IL-1 β и TNF-а связан со всеми 9 выделенными из лунки зуба микроорганизмами [28,122].

Среди аэробов и факультативных анаэробов вегетирующих в лунке зуба на цитокиновую сеть оказывает угнетающее воздействие грамм положительные – стафилококки, стрептококки и энтерококки, а среди анаэробов – актиномицеты, пептострептококки и фузобактерии. Такое угнетение провоспалительных цитокинов возможно связано с наличием тейхоевых кислот, определяющих антигенное строение грамположительных микроорганизмов.

Совершенно безучастными в отношении цитокиновой сети остались аэрококки, вейлонеллы, кишечная палочка, моракселлы, псевдомонас, фекальный щелечеобразователь, бактерииды и другие представители анаэробной флоры. На наш взгляд речь идёт о том, что медиаторы воспаления, которыми является цитокины, есть медиаторы иммунного ответа, активация которого зависит от количества и качества поступающих антигенов, а выделенные микроорганизмы есть не просто антигены, а своего рода комплекс антигенов различного качества, т.е. структуры [28,122].

Итак, весь спектр выделенных микроорганизмов из лунки зуба неоднозначно оказывает влияние на изученные цитокины. Значительная часть выделенных представителей микромира, обладает стимулирующим действием на изученные цитокины. Только грамм отрицательные микроорганизмы стимулируют TNF-а, поскольку липополисахарид (ЛПС) грамположительных бактерий (протей, стафилококки, стрептококки, актиномицеты), являясь их антигеном, могут неоднозначно стимулировать разные медиаторы иммунного ответа. Усиленное размножение актиномицетов (9,3%), относящихся к кариесогенным бактериям, приводит к одновременному размножению другой

анаэробной флоры, что собственно и приводит данный процесс в состояние дисбиоза [28].

Также необходимо отметить, что в настоящее время указывается на диагностическую и прогностическую значимость определения активности фермента мурамидазы (лизоцима) в биологических жидкостях полости рта при воспалительных процессах.

При изучении уровня лизоцима в РЖ у больных с альвеолитом установлено, что данный показатель составляет $6,4 \pm 0,03$ мг/мл, что по сравнению с практически здоровыми людьми $7,6 \pm 0,1$ мг/мл соответственно меньше ($p < 0,001$).

Происходящие изменения, «свидетельствует о значительном ослаблении неспецифической резистентности полости рта, что неминуемо приводит к ослаблению способности ротовой жидкости противостоять повреждающему действию патогенных факторов. Антибактериальные свойства ротовой жидкости во многом обусловлены присутствием в ней значительных количеств этого фермента, бактерицидное действие которого обусловлено его способностью гидролизовать гликозаминогликаны в полисахаридах клеточных оболочек микроорганизмов. Наряду с антибактериальной лизоцим обладает и выраженной иммуномодуляторной активностью» [24].

На рисунке 3.20 и таблицах 3.24. и 3.25 показана степень влияния лизоцима на наличие аэробных и анаэробных ассоциаций, вегетирующих в лунке зуба.

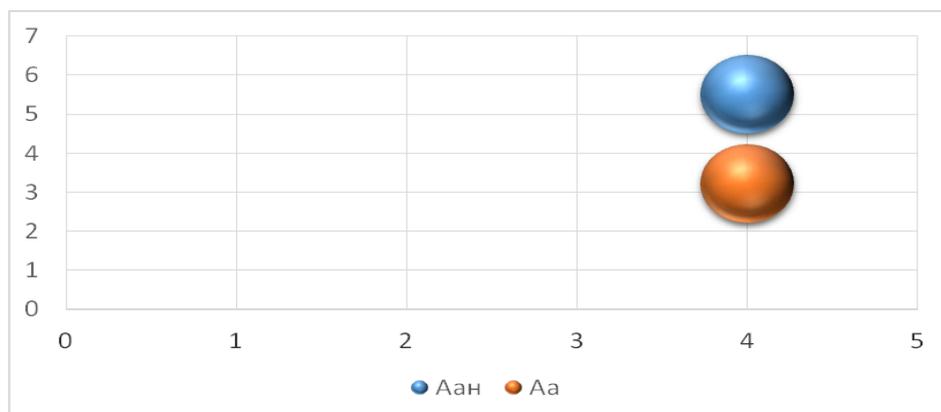


Рисунок 3.20 - Характер влияния (значение F статистики) на концентрацию лизоцима в РЖ наличия ассоциаций аэробов и анаэробов у больных с альвеолитом и хроническими заболеваниями внутренних органов

Таблица 3.24 - Характер влияния уровня лизоцима в ротовой жидкости на число микроорганизмов в ротовой полости у больных с альвеолитом и хроническими заболеваниями внутренних органов

Показатели, ед. измерения	Объект исследования			
	Лунка зуба			
	Аа		Аан	
	F	p	F	p
Лизоцим(мг/мл)	1,02	0,42	1,14	0,35

Примечание: Аа-ассоциации аэробов; Аан-ассоциации анаэробов; F – значение F статистики; p – уровень значимости критерия.

Снижение уровня лизоцима в РЖ у больных с альвеолитом и наличием хронических заболеваний внутренних органов, свидетельствует о нарушении «регуляции иммунных и метаболических процессов, поскольку лизоцим не только инициирует синтез лимфокинов, но и участвует в регуляции роста клеток и их дифференцировке, стимулирует метаболические процессы, способен инактивировать изоантигены, имеющие в составе гликозаминогликаны и гликопротеины» [24].

Таблица 3.25 - Степень зависимости уровня лизоцима в ротовой жидкости от числа микроорганизмов в лунке зуба

Показатели, ед. измерения	Объект исследования			
	Лунка зуба			
	Аа		Аан	
	Rsp	p	Rsp	p
Лизоцим (мг/мл)	-0,189	0,15	-0,061	0,64

Примечание: Аа-ассоциации аэробов; Аан-ассоциации анаэробов; «+» связь имеется; «-» связь отсутствует; Rsp – значение коэффициента корреляции Спирмена; p– уровень значимости отличия его от 0.

При снижении уровня лизоцима, РЖ становится вязкой, не способной качественно омывать полость рта, что приводит к увеличению патогенной флоры, расширению и увеличению ареала обитания разнообразных микроорганизмов, не

являющихся представителями аутофлоры. Данные изменения, могут приводить к дальнейшему развитию и усугублению воспалительного процесса.

Таким образом, на синтез изученных цитокинов и лизоцима, оказывает существенное влияние микробная обсеменённость, что подтверждено проведенным дисперсионным и регрессионным анализами [28]. Полученные данные, обосновывают введение на этапе медикаментозной обработки в лунку удалённого зуба использовать антисептический препарат «Октенисепт®» [125], способствующий усиленному угнетению патогенной флоры, с дальнейшим одноразовым введением в лунку лекарственной пасты [39,92,126], способствующей за короткий промежуток времени снятию болевого синдрома, воспалительного процесса, что и приведёт к более быстрому заживлению лунки удалённого зуба и повышению качества жизни больного.

3.5. Оценка эффективности лечения больных с серозных альвеолитом

Все 60 больных, входящих в состав I основной группы были разделены на 2 рандомизированные подгруппы: I (A) подгруппа – 30 больных, проходила лечение по разработанной схеме и I (B) подгруппа – 30 больных, которым было использовано стандартное лечение.

Результаты проведенного лечения [123], оценивались на основании экспертных оценок (экспертная группа 5 человек все врачи высшей категории, из них 1-д.мед.н., 2-к.мед.н.), клинико-лабораторных исследований, проводимых до начала лечения, через 5 и 10 дней [163].

Для оценки эффективности лечения были использованы оценочные критерии: хорошее, удовлетворительное и неудовлетворительное. При первоначальном осмотре средне групповые значения у больных I (A) основной

подгруппы и сравнения I (B) подгруппы до лечения практически не отличались между собой (таблица 3.26).

Таблица 3.26 - **Оценочные критерии качества лечения**

Хорошее	Эпителизация лунки удалённого зуба в течении 7 дней. Появление грануляций на 4-5 сутки.
Удовлетворительное	Эпителизация лунки удалённого зуба в течении 10 дней. Появление грануляций на 5-7 день. Повторное проведение перевязок
Не удовлетворительное	Повторный кюретаж лунки удалённого зуба, развитие гнойного альвеолита с последующим луночковым остеомиелитом. Развитие воспалительного процесса (в/ч- гнойный гайморит, на н/ч-флегмоны в зависимости от удаленного зуба)

Представлены результаты динамики общего и клинического состояния больных, на основании чего доказана эффективность предложенных методов оперативного вмешательства, путем определения риска неэффективности лечения.

Таблица 3.27 - **Характеристика течения раневого процесса (M±m, сут)**

Показатели	Длительность процесса (сутки)		Уровень значимости отличий, p
	Основная I (A) (n=30)	Сравнения I (B) (n=30)	
Нормализация температуры тела (ниже 36,9 °C)	3,1±0,3	5,9±0,8	<0,005
Сроки полного затихания болевых ощущений	1,1±0,5	4,3±0,3	<0,005
Появление грануляций в лунке	3,2±0,3	4,1±0,3	0,005
Начало эпителизации раны	5,4±0,4	8,6±0,6	<0,001
Длительность нахождения на амбулаторном лечении	6,1±0,5	9,4±1,1	<0,001

Анализ данных, свидетельствует о том, что течение раневого процесса в основной подгруппе были благоприятнее, чем в подгруппе сравнения. Это выразалось в сокращении сроков нормализации температуры тела, в среднем на 1

день (различие статистически значимо, $p < 0,005$); сроки полного затихания болевых ощущений – на 3 дня (различие статистически значимо, $p < 0,005$); появление грануляций в лунке в основной группе наблюдалось на 3 сутки, чего нельзя сказать о группе сравнения ($p = 0,005$), начало эпителизации раны наблюдалось на 5 сутки в основной группе и в группе сравнения отмечалось на 8 сутки ($p < 0,001$).

Таким образом, процесс заживления лунки удалённого зуба у больных в основной группе составил 6 дней, чего нельзя сказать о больных группы сравнения - 9 дней ($p < 0,001$).

Анализируя результаты эффективности лечения (таблица 3.28) свидетельствует о положительной динамике ($p < 0,01$) в основной группе больных с серозным альвеолитом [9,126].

Таблица 3.28 - Динамика показателей эффективности лечения серозного альвеолита после комплексного лечения

Эффективность лечения	Основная I (А) (n=30) Предложенное лечение		Основная I(В) (n=30) Традиционное лечение		Уровень значимости статистических различий
	Абс.	Уд.вес. %±m%	Абс.	Уд.вес. %±m%	
Значительное улучшение	3	10,0±0,54	0	0±0,00	p=0,21
Улучшение	27	90,0±0,55	12	40,0±0,89	p<0,01
Незначительное улучшение	0	0±0,00	12	40,0±0,89	p<0,01
Отсутствие изменений или ухудшение	0	0±0,00	6	20,0±0,73	p<0,01

Примечание: p – уровень статистически значимых различий в основной I (А) и I (В) группах при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса)

Под «значительным улучшением» понимали исчезновение жалоб (неприятного запаха изо рта, чувство дискомфорта, боли, отёка, гиперемии, температуры, нормализации сна и аппетита) [42].

У больных основной I (А) подгруппы, значительное улучшение выявлено у 3 больных, что составило 10,0%±0,54%, что является статистически значимо

выше ($p=0,21$), чем у больных I (B) подгруппы, принимающих стандартное лечение [42].

Состояние «улучшения» в I (A) подгруппе отмечено у 27 из 30 пациентов и составило $90,0\% \pm 5,5\%$, ($p < 0,01$) [42].

У больных I (B) подгруппы также выявлено состояние «улучшения», однако оно было отмечено только у 12 пациентов, что составило $40,0\% \pm 0,89\%$ [76].

Состояние «незначительного улучшения» и «отсутствия изменений или ухудшение состояния» было зафиксировано только у больных в I (B) группе с традиционным лечением ($p < 0,01$): незначительное улучшение выявлено у 12 пациентов (жалобы на гиперемию и боли при пальпации, отёка, лунка грязно-серого цвета, повешением температуры тела, увеличенными подчелюстными лимфатическими узлами, запахом изо рта, затруднённым глотанием, нарушением сна и аппетита), что составило $40,0\% \pm 0,89\%$, отсутствие изменений у 6 пациентов, что составило $20,2\% \pm 0,73\%$ [76].

Анализ результатов по определению микробного пейзажа лунки удалённого зуба до лечения, позволил выявить особенности дисбиотических изменений, которые свидетельствуют и более высоком проценте заселения данной экониши различными микроорганизмами, оказывающими влияние на воспалительный процесс и ход заживления лунки зуба [76].

При анализе удельного веса выделенных микроорганизмов при серозном альвеолите (таблица 3.29) было выявлено, что предложенная и внедрённая схема лечения через 5 дней в основной группе имеет расхождения [42].

Таблица 3. 29 - Удельный вес микроорганизмов, выделенных из лунки зуба у больных с серозным альвеолитом до и через 5 дней после лечения

Характер флоры	Флора	Подгруппа I (A) (n=30) Предложенное лечение				Подгруппа I (B) (n=30) Традиционноелечение			
		До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
		абс.	%±m%	абс	%±m%	абс	%±m%	абс	%±m%
Аэробы	аэрококки	0	0	0	0	0	0	0	0
	кандида	24	9,5±1,8	9	7,7±2,5*	26	9,8±1,8	16	8,3±2,0*
	кишечная палочка	0	0	0	0	0	0	0	0
	коринебактерии	23	9,1±1,8	12	10,3±2,8*	23	8,7±1,7	16	8,3±2,0*
	моракселлы	0	0	0	0	0	0	0	0
	нейссерии	0	0	0	0	0	0	0	0
	превотеллы	40	15,9±2,3	22	18,8±3,6*	43	16,2±2,3	33	17,2±2,7*
	псевдомонас	0	0	0	0	0	0	0	0
	стафилококки	49	19,4±2,5	26	22,2±3,8*	53	20,0±2,5	38	19,8±2,9*
	стрептококки	92	36,5±3,0	39	33,3±4,4*	96	36,2±3,0	72	37,5±3,5*
	фекальный щелочеобразователь	0	0	0	0	0	0	0	0
	энтерококки	24	9,5±1,8	9	7,7±2,5*	24	9,1±1,8	17	8,9±2,1*
Анаэробы	вейлонеллы	0	0	0	0	0	0	0	0
	актиномицеты	42	37,5±4,6	15	36,6±7,5*	44	37,9±4,5	31	36,5±5,2*
	бактероиды	0	0	0	0	0	0	0	0
	бифидобактерии	0	0	0	0	0	0	0	0
	кlostридии	0	0	0	0	0	0	0	0
	мегасферы	0	0	0	0	0	0	0	0
	пептострептококки	45	40,2±4,6	19	46,3±7,8*	45	38,8±4,5	37	43,5±5,4*
	пропионибактерии	0	0	0	0	0	0	0	0
	сарцины	0	0	0	0	0	0	0	0
	фузобактерии	25	22,3±3,9	7	17,1±5,9*	27	23,3±3,9	17	20,0±4,3*
	эубактерии	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: сравнение связанных выборок проводилось с применением критерия Мак-Немара (с учетом поправки Йейтса); значком * отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателей до и после лечения в основной I (A) и традиционной I (B) подгруппах

Обсеменённость лунки удаленного зуба у больных I (A) подгруппы, характеризовалась снижением удельного веса представителей аэробной флоры, а именно грибов рода *Candida* $7,7\% \pm 2,5\%$, *коринебактерий* $10,3\% \pm 2,8\%$, *превотелл* $18,8\% \pm 3,6\%$, *стафилококков* $22,2\% \pm 3,8\%$, *стрептококков* $33,3\% \pm 4,40\%$, *энтерококков* $7,7\% \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$). Снизились удельный вес анаэробной флоры, а именно: *актиномицет* $36,6\% \pm 7,5\%$, *пептострептококков* $46,3\% \pm 7,8\%$, а также *фузобактерий* $17,1\% \pm 5,7\%$ ($p < 0,05$) [42]. Актиномицеты практически всегда присутствуют в полости рта здорового человека, однако при воспалительном процессе и снижении сопротивляемости организма, могут вызвать эндогенные заболевания, протекающее в виде хронического гнойного воспаления с развитием гранулем, абсцессов и свищей.

При сравнительной оценке в лечении у больных I (B) подгруппы, выявлены существенные изменения, которые характеризовались увеличением удельного веса *превотел* $17,2\% \pm 2,7\%$, *стрептококков* $37,5\% \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), на фоне незначительного снижения *энтерококков* $8,9\% \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$) [42], которые синтезируют существенное количество веществ, так называемых факторов вирулентности, способствующих развитию инфекционного процесса и развития гнойно-воспалительного процесса [42].

Анализ результатов, выделенных из лунки удалённого зуба микроорганизмов в I (B) подгруппе показал, что явного восстановления и приближения к состоянию эубиоза даже не наблюдается. Хотя мы прекрасно понимаем, что восстановление данного состояния процесс длительный, однако, полученные результаты, свидетельствуют не о положительной динамике, а наоборот, о состоянии пограничной зоны с превалированием данного процесса в отрицательную сторону [42].

В (таблице 3.30) представлены результаты фактора неспецифической резистентности у пациентов I (A) и I (B) подгрупп после комплексного лечения [29,30,83,123,126].

Данные таблицы свидетельствуют, что в группе с использованем разработанного лечения, показатель неспецифической резистентности – лизоцим улучшился и приближался к показателям лиц контрольной группы. Такая же динамика выявлена и в отношении провоспалительных цитокинов, у больных основной подгруппы после лечения показатели восстановились практически до величин, регистрируемых у здоровых людей ($p < 0,01$).

Таблица 3.30 - Динамика показателей цитокинов и лизоцима в ротовой жидкости у больных с серозным альвеолитом I (A) и I (B) подгрупп через 5 дней после комплексного лечения

Показ-ли, пг/мл	Основная группа I(A) (n=30) Предложенное лечение		Основная группа I (B) (n=30) Традиционное лечение		Конт- рольная группа	Уровень значимости статисти- ческих различий
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
IL-1β	341,8±7,6 (95%ДИ: 326,2 - 357,4)	192,6±0,3 (95%ДИ: 192 - 193,2)	299,6±6,8 (95%ДИ: 285,8 - 313,5)	268,5±0,9 (95%ДИ: 266,6 - 270,5)	13,9±0,4 (95%ДИ: 13,1 - 14,7)	p1<0,001 P2<0,001 P3<0,001 P4<0,01
IL-6	40,24±0,3 (95%ДИ: 39,7 - 40,8)	6,8±0,03 (95%ДИ: 6,7 - 6,8)	39,8±0,4 (95%ДИ: 38,9 - 40,7)	33,5±7,1 (95%ДИ: 19,0 - 47,9)	16,9±1,1 (95%ДИ: 14,6 - 19,2)	p1<0,01 P2<0,01 P3<0,01 P4<0,01
TNFα	250,6±9,9 (95%ДИ: 230,1 - 271,0)	57,9±0,4 (95%ДИ: 57,1 - 58,7)	257,2±3,5 (95%ДИ: 250,0 - 264,4)	96,1±3,0 (95%ДИ: 89,9 - 102,2)	31,3±2,2 (95%ДИ: 26,7 - 35,9)	p1<0,01 P2<0,01 P3<0,01 P4<0,01
Лизоцим	6,6±0,02 (95%ДИ: 6,5 - 6,7)	7,3±0,1 (95%ДИ: 7,2 - 7,4)	6,4±0,02 (95%ДИ: 6,4 - 6,5)	7,0±0,02 (95%ДИ: 6,9 - 7,0)	7,6±0,1 (95%ДИ: 7,4 - 7,7)	p1<0,01 P2<0,01 P3<0,1 P4<0,01

Примечание: p1 – уровень статистически значимых различий в основной I (B) группе до и после лечения; p2 - уровень статистически значимых различий в основной I (A) группе до и после лечения; p3 - уровень статистически значимых различий основной I (B) группы после лечения и в группы здоровых; p4 - уровень статистически значимых различий основной I (A) группы после лечения и группы здоровых

В I (B) подгруппе, получавшей традиционное лечение, полного восстановления в сравнении с показателями I (A) выявлено не было, однако незначительная положительная динамика наблюдалась ($p < 0,01$).

Анализ результатов лечения через 5 дней показал (таблица 3.31), что значительное улучшение клинической картины достигнуто у больных подгруппы I (A), что составило $60,0\% \pm 8,9\%$ (это 18 пациентов из 30), чего нельзя сказать о больных подгруппы I (B) с традиционным лечением $3,3\% \pm 3,2\%$ (1 пациент из 30) ($p < 0,01$).

Таблица 3.31 - Динамика показателей эффективности лечения у больных с серозным альвеолитом в I (A) и I (B) подгруппах через 5 дней после комплексного лечения

Эффективность лечения	I (A) (n=30) Предложенное лечение		I (B) (n=30) Традиционное лечение		Уровень значимости статистических различий
	Абс.	Уд.вес. % \pm m%	Абс.	Уд.вес. % \pm m%	
Значительное улучшение	18	60,0 \pm 8,90	1	3,3 \pm 3,20	p<0,01
Улучшение	12	40,0 \pm 8,91	18	60,0 \pm 8,90	p=0,19
Незначительное улучшение	0	0 \pm 0,00	0	0 \pm 0,00	p=1,00
Отсутствие изменений или ухудшение	0	0 \pm 0,00	11	36,70 \pm 0,01	p<0,01

Примечание: p – уровень статистически значимых различий в основной I (A) и I (B) подгруппах при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса)

Говоря о термине «улучшение», оно было зафиксировано как в I (A) подгруппе с разработанным лечением ($40,0\% \pm 8,9\%$), так и в I (B) подгруппе с традиционным ($60,0\% \pm 8,9\%$) лечением и по уровню значимости статистических различий составило $p=0,199$ [27,29].

Результаты незначительного улучшения в двух группах отсутствовали $p=0,10$, однако отсутствие изменений или ухудшение состояния (состояние удовлетворительное, умеренный отёк мягких тканей, температура тела от 37, до 37,3 С, увеличение подчелюстных лимфатических узлов, запах изо рта, глотание и жевание нарушены, лунка зуба не заживала, при пальпации дискомфорт, в

единичных случаях приводило к образованию свищей) было зафиксировано у 11 пациентов с традиционным методом лечения, что составило 36,7% [27].

Данные (таблицы 3.32) показывают эффективное влияние проведенной терапии через 10 дней у больных с серозным альвеолитом основной группы, которая приводит к стойкому улучшению эубиотического равновесия [27,126].

Удельный вес микроорганизмов как аэробной, так и анаэробной флоры в подгруппе I (A) полученный из лунки зуба через 10 дней существенно изменился и составил: *Candida* (7,0%±3,0%), *коринебактерии* (11,3%±3,8%), *протей* (18,3%±4,6%), *стафилококки* (23,9%±5,1%), *стрептококки* (31,0%±5,5%), *энтерококки* (8,5%±3,3%). Анаэробная флора также демонстрирует динамические изменения: *актиномицеты* (40,0%±8,9%), *пептострептококки* (50,0%±9,1%), *фузобактерии* (10,0%±5,5%), ($p < 0,05$), что свидетельствует о приближении микробиологических показателей к контрольной группе.

В группе сравнения I (B), изменения также были выявлены, однако, имели противоположное значение: увеличилось число больных с видовым полиморфизмом за счёт резидентных обитателей, в частности *Candida*, к великому сожалению, значительно увеличилось (10,7%±2,8%), *стрептококки* (36,9%±4,4%), *фузобактерии* (17,9%±4,7%), что характеризует признаки воспалительного процесса и перехода в более тяжелую форму альвеолита.

Примечание: * - значимые отличия ($p < 0,05$) в I (A) и I (B) подгруппах до и после лечения; # - значимые отличия ($p < 0,05$) между I (A) и I (B) подгруппами через 10 дней после лечения

Представленные результаты через 10 дней после лечения свидетельствуют о том, что у больных I (A) подгруппы, показатели лизоцима соответствовали результатам контрольной группы - практически здоровых людей (таблица 3.33).

Таблица 3.33 - Динамика показателей лизоцима в ротовой жидкости у больных I (A) и I (B) подгрупп через 10 дней после комплексного лечения

Показатели, пг/мл	I (A) (n=30) Предложенное лечение			I (B) (n=30) Традиционное лечение			Уровень значимости и статистических различий
	До лечения	После лечения	Через 10 дней	До лечения	После лечения	Через 10 дней	
Лизоцим	6,6±0,02 (95%ДИ: 6,5 - 6,7)	7,3±0,1 (95%ДИ: 7,2 - 7,4)	7,6±0,1 (95%ДИ: 7,5 - 7,7)	6,4±0,02 (95%ДИ: 6,4 - 6,5)	7,0±0,02 (95%ДИ: 6,9 - 7,0)	6,2±0,03 (95%ДИ: 6,1 - 6,2)	p1<0,001 P2<0,01 P3<0,001

Примечание: p1 – уровень статистически значимых различий в основной I (B) подгруппе до и через 10 дней лечения; p2 - уровень значимых различий в основной I (A) подгруппе до и через 10 дней лечения; p3 - уровень значимых различий основной I (B) и I (A) подгрупп через 10 дней лечения.

Такого результата не было выявлено в I (B) подгруппе с традиционным лечением, что даёт нам возможность свидетельствовать о том, что традиционная терапия недостаточно эффективна, поскольку не способствует восстановлению нарушенного показателя неспецифической резистентности.

Полученные результаты проведенного лечения в отношении нормализации показателей работы цитокиновой сети (таблица 3.34), оказались более положительными в отношении больных, у которых было проведено разработанное лечение [126], нежели у больных в группе сравнения ($p < 0,01$).

Таблица 3.34 - Динамика показателей цитокинов в ротовой жидкости у больных I (А) и I (В) подгрупп через 10 дней после комплексного лечения

Пок-ли, пг/мл	I(A) (n=30) Предложенное лечение			I (B) (n=30) Традиционное лечение			Уровень знач-ти стат. различий
	До лечения	После лечения	Через 10 дней	До лечения	После лечения	Через 10 дней	
IL-1β	341,8±7,6 (95%ДИ: 326,2 - 357,4)	192,6±0,3 (95%ДИ: 192 - 193,2)	88,6±0,2 (95%ДИ: 88,2 - 88,9)	299,6±6,8 (95%ДИ: 285,8 - 313,5)	268,5±0,9 (95%ДИ: 266,6 - 270,5)	103±0,4 (95%ДИ: 102,1 - 103,9)	p1<0,01 P2<0,01 P3<0,01
IL-6	40,24±0,3 (95%ДИ: 39,7 - 40,8)	6,8±0,03 (95%ДИ: 6,7 - 6,8)	6,9±0,04 (95%ДИ: 6,8 - 6,9)	39,8±0,4 (95%ДИ: 38,9 - 40,7)	33,5±7,1 (95%ДИ: 19,0 - 47,9)	23,3±0,3 (95%ДИ: 22,7 - 23,9)	p1<0,001 P2<0,01 P3<0,01
TNFα	250,6±9,9 (95%ДИ: 230,1 - 271,0)	57,9±0,4 (95%ДИ: 57,1 - 58,7)	52,1±0,3 (95%ДИ: 51,4 - 52,8)	257,2±3,5 (95%ДИ: 250,0 - 264,4)	96,1±3,0 (95%ДИ: 89,9 - 102,2)	158,7±1,5 (95%ДИ: 155,6 - 161,8)	p1<0,01 P2<0,01 P3<0,01

Оценивая эффективность лечебных мероприятий у больных двух подгрупп через 10 дней установлено, что в I (А) подгруппе с разработанным лечением [27] за данный промежуток времени достигнуто значительное улучшение, которое наблюдалось в 29 случаях (96,7%±3,3%), чего нельзя сказать о подгруппе с традиционным лечением, где результат оказался отрицательным (таблица 3.35).

Таблица 3.35 - Динамика показателей эффективности лечения у больных с серозным альвеолитом в I (А) и I (В) подгруппах через 10 дней после лечения

Эффективность лечения	I (A) (n=30) Предложенное лечение		I (B) (n=30) Традиционное лечение		Уровень значи- мости статисти- ческих различий
	Абс.	Уд.вес. %±m%	Абс.	Уд.вес. %±m%	
Значительное улучшение	29	96,7±3,3	0	0 ±0,0	p<0,001
Улучшение	1	3,3±3,3	19	63,3±8,8	p<0,001
Незначительное улучшение	0	0±0,0	11	36,7±1,8	p=1,00
Отсутствие изменений или ухудшение	0	0±0,0	0	0±0,0	p<0,001

Примечание: p – уровень статистически значимых различий в основной I (А) и I (В) подгруппах при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса)

Подводя итоги лечения и проводя сравнительную оценку характера удельного веса микроорганизмов в лунке удалённого зуба у больных I (A) подгруппы через 10 дней после лечения, установлено что показатели ассоциаций аэробов [126] ($70,3\% \pm 4,5\%$) $p=0,04$, так и ассоциации анаэробов ($29,7\% \pm 4,51\%$) $p=0,03$ статистически значимо отличаются от показателей в подгруппе I (B) с традиционным лечением (таблица 3.36) [126].

Таблица 3.36 - Частота выделения микроорганизмов у больных после комплексного лечения (абс. ($M\% \pm m\%$))

Объект	Показатель и	Группы больных		Уровень значимости различий, p
		I (A) (n=30) Предложенное лечение	I (B) (n=30) Традиционное лечение	
Лунка зуба	Аа, абс.	71 ($70,3 \pm 4,5$)	122 ($64,6 \pm 3,5$)	$p=0,04$ $p=0,03$
	Аан, абс.	30 ($29,7 \pm 4,5$)	67 ($35,4 \pm 3,5$)	

Примечание: Аа- ассоциации аэробов и факультативных анаэробов;
Аан-ассоциации анаэробов

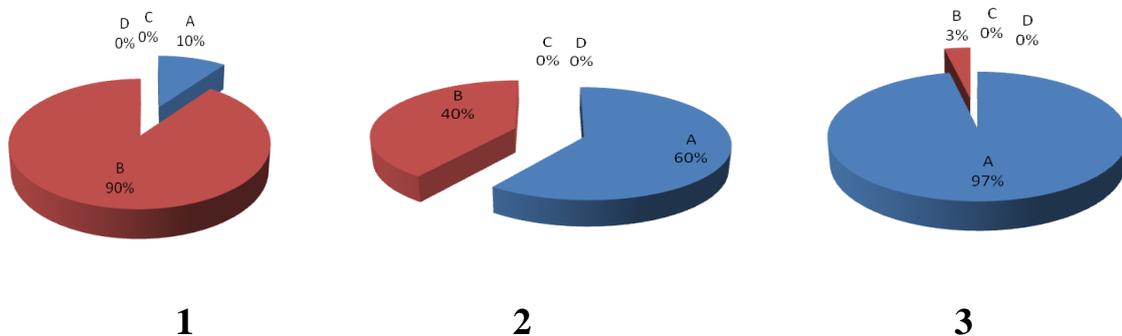


Рисунок 3.21 - Эффективность комплексного лечения больных с серозным альвеолитом I (A) подгруппы в динамике (%).

Примечание. 1– после лечения, 2– через 5 дней, 3– через 10 дней.

А – значительное улучшение, В– улучшение, С – незначительное улучшение, D –отсутствие изменений или ухудшение.

Таким образом, на основании изучения микробной обсеменённости лунки удалённого зуба [42], факторов неспецифической резистентности у больных I (A) - разработанное лечение (рисунок 3.21) и I (B) - традиционное лечение

(рисунок 3.22), в динамике лечения [126] установлено, что с использованием разработанного метода эффективность лечения в раннем периоде, констатировалась «значительным улучшением» и была зафиксирована у 10% случаев и «улучшением» у 90% случаев [27].

Через 5 дней лечения в I (A) [27,42] подгруппе - «значительное улучшение» констатировано в 60% случаев и «улучшение» в 40 % случаев. Через 10 дней «значительное улучшение» преобладало в 97% случаев и 3 % характеризовалось «улучшением».

В I (B) подгруппе с традиционным лечением: - «улучшение» констатировалось в 40% наблюдений, «незначительное улучшение» в 40 %, «отсутствие изменений или ухудшение» [27] в 20% наблюдений.

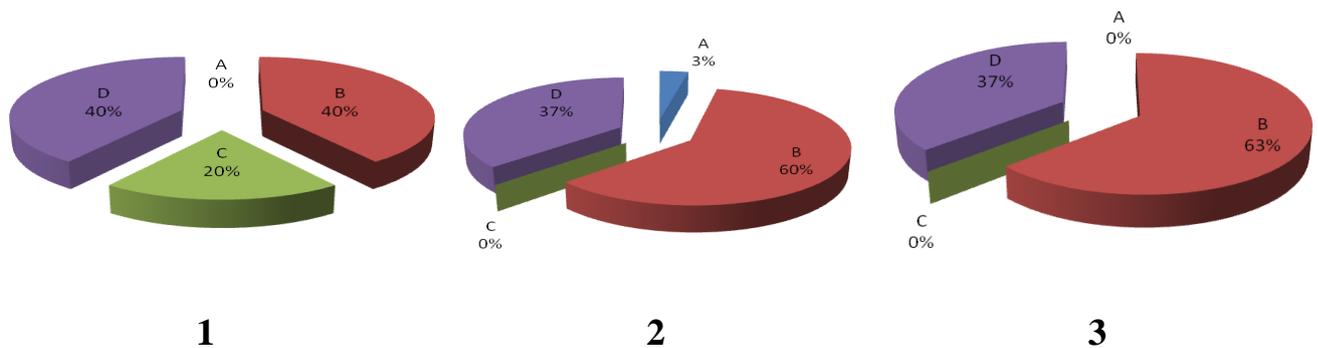


Рисунок 3.22 - Эффективность комплексного лечения больных с серозным альвеолитом I (B) подгруппы в динамике (%).

Примечание: 1– после лечения, 2– через 5 дней, 3– через 10 дней.

A – значительное улучшение, B – улучшение, C – незначительное улучшение, D –отсутствие изменений или ухудшение.

Через 5 дней в I (B) подгруппе с традиционным лечением «значительное улучшение» было отмечено в 3 % наблюдений, «улучшение» в 60% наблюдений и «отсутствие изменений или ухудшение» в 37% наблюдений. Оценивая клиническую картину через 10 дней установлено, что «улучшение» зафиксировано в 63% случаев и «отсутствие изменений или ухудшение» в 37% случаев [27].

На основании полученных результатов, можно сделать следующие заключения, что оптимизированные комбинаторные схемы лечения серозного альвеолита, используя на этапе обработки лунки зуба антисептический препарат «Октенисепт®» в сочетании с разработанной лекарственной пастой, наглядно продемонстрировали свою эффективность. Предложенная схема характеризуется наиболее выраженным эффектом по сравнению с традиционным методом лечения. Применение антисептического препарата «Октенисепт®» (в разведении 1:1) способствует угнетению патогенной флоры в биотопе, а разработанная лекарственная паста, вводимая однократно в лунку, способствует быстрому купированию болевого синдрома, снятию воспалительного процесса и сокращению сроков заживления лунки удалённого зуба [126].

Применение предложенного лечения серозного альвеолита у больных с хроническими заболеваниями внутренних органов, позволили сократить сроки пребывания больных на больничном листе нетрудоспособности на 2,0 дня, что дает основание применять данный метод и внедрить в унифицированные протоколы лечения.

3.6. Клинический пример

3.6.1. Клинический пример предложенного метода лечения

Серозного альвеолита у больных подгруппы I (А)

Пациент В., 43 лет, обратился в хирургический кабинет ГБУ «ГКСП № 6 г. Донецка», с жалобами на постоянную, самопроизвольную, пульсирующую боль, усиливающуюся в ночное время суток на верхней челюсти слева в области удалённого зуба, неприятный запах изо рта, температура тела $-37,3-37,6^{\circ}\text{C}$, нарушение приема пищи и сна.

Анамнез заболевания: удаление зуба проведено 3 дня назад. Для облегчения общего состояния и снятия болевого синдрома принимал НПВП (нимесил), обезболивающие (кетанов).

Анамнез жизни: В течении 15 лет, страдает гастритом. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: конфигурация лица не нарушена, отёк мягких тканей в области 25 зуба, переходная складка болезненна при пальпации, открывание рта безболезненно. Подчелюстные лимфатические узлы при пальпации слегка болезненны, незначительно увеличены. Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, без патологических элементов. Переходная складка без особенностей, слизистая оболочка в области лунки удаленного 25 зуба умеренно гиперемирована, отечна, болезненна (рисунок 3. 23).



Рисунок 3.23 - Фрагмент зубного ряда в проекции 25 зуба в первое посещение - 3 день после удаления зуба. Лунка ранее удаленного зуба пустая, края лунки гиперемированы, отёчны, на дне лунки остатки пищи.

Таблица 3.37 - **Формула зубного ряда**

0	п	п					к	к				0	п		0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0	к	и	к	к							к	и	к	0

Примечание: 0- отсутствует зуб; п-пломба; и-искусственный зуб; к- коронка.

На рентгенограмме определяется пустая лунка 25 зуба, костный рисунок не изменен. На основании жалоб и клинических данных поставлен диагноз: серозный альвеолит лунки 25 зуба.

Лечение. Удаление остатков пищи с лунки удалённого 25 зуба (рисунок 3.24), обильное орошение лунки раствором «Октенисепт®» (в разведении 1:1) «Рисунки 3.25 и 3.26», заполнение лунки лекарственной пастой на основе кальция гидроксипатита, алюминия гидроокиси, магния трисиликата, тавегила, раствора метронидазола под повязку без её замены.



Рисунок 3.24 - Фрагмент зубного ряда в проекции 25 зуба. Состояние лунки удаленного зуба после ревизии и орошения раствором «Октенисепт».



Рисунок 3.25 - Фрагмент зубного ряда в проекции 25 зуба. После орошения раствором «Октенисепт» внесение в лунку лекарственной пасты.

Второе посещение. Пациент на 4 сутки отмечает значительное улучшение: болевой синдром купировался в течение первых 4 часов после проведенных манипуляций. Температура тела 36.8°C.



Рисунок 3.26 - Фрагмент зубного ряда в проекции 25 зуба. Лекарственная паста находится в лунке, отсутствие гиперемии и отека, появление островков грануляций.

Третье посещение. Пациент на 5 сутки лечения: жалобы отсутствуют. В полости рта - переходная складка без изменений. При внешнем осмотре патологические изменения отсутствуют, слизистая оболочка в области лунки удаленного зуба 25 бледно-розового цвета, признаки воспаления отсутствуют (рисунок 3.27).



Рисунок 3.27 - Фрагмент зубного ряда в проекции 25 зуба. В проекции удаленного зуба видны остатки лекарственной пасты, признаки воспаления отсутствуют, визуализируются островки эпителизации по краям лунки.

В результате предложенной методики болевой синдром купировался в течении первых 4 часов после вмешательства, полное клиническое выздоровление достигнуто на четвертые сутки лечения.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день, «внимание врачей обращено к достаточно серьезной проблеме принципа врачевания «лечить больного, а не болезнь». Интерес к исследованию сочетанной патологии объясняется накоплением новых фактов и сведений о межорганных, межтканевых и межклеточных уровнях взаимодействия в системе целостного организма» [96].

Открытия последних лет в медицине позволили установить универсальные процессы и механизмы, объединяющие патогенез многих заболеваний, с одинаковыми факторами риска, что обретает особую актуальность при сопряженной патологии внутренних органов и полости рта.

Негативное сочетание соматической патологии и стоматологических заболеваний усугубляется и проявляется нарушением функциональных взаимосвязей зубочелюстного аппарата, что в конечном итоге приводит к сбоям физиологического равновесия, влекущего многофакторные нарушения в системе гомеостаза.

Общеизвестно, что «одной из важнейших задач современной стоматологии, является поиск эффективных методов лечения» [99] любой нозологической единицы стоматологической патологии и альвеолит не является исключением, поскольку данная патология при некачественном лечении приводит к достаточно серьезным осложнениям.

Результаты клинико-рентгенологических, микробиологических и иммунологических исследований у больных с серозным альвеолитом, позволяют обоснованно полагать о существовании многосторонних факторов, воздействующих как прямым, так и косвенным образом на заживление лунки удалённого зуба, что в свою очередь, определяет необходимость использования антисептического препарата «Октенисепт®» и лекарственной пасты в комплексном лечении серозного альвеолита.

Проведенное на клеточно-молекулярном уровне достаточно углублённое исследование дисбиотических и дисрегуляторных систем, участвующих в патогенезе альвеолита позволяет утверждать, что первичным звеном развития альвеолита является несанированная полость рта и наличие хронических заболеваний внутренних органов.

Наличие хронических заболеваний внутренних органов необходимо рассматривать не как изолированную патологию внутренних органов, а как комплекс заболеваний, влияющий на весь организм в целом и, особенно на полость рта.

Как указывалось ранее, в основной группе выявлено и документально подтверждено смежными специалистами наличие хронических заболеваний внутренних органов, которые способствуют увеличению патогенной флоры и отягощению заживления лунки зуба.

При серозном альвеолите снижается концентрация местной неспецифической резистентности (лизоцима), местного звена иммунной системы (провоспалительных цитокинов). Все многообразие происходящих процессов с диссонансом колебаний, приводит к отягощению и негативному влиянию патогенной флоры на общее самочувствие после операции удаления зуба и приводит к атипичному заживлению лунки удаленного зуба.

Данные проведенного библиосемантического исследования указывают на то, что осложнения, возникающие после экстракции зубов, составляют от 25 до 50%.

Причинами возникновения такого осложнения, могут быть различные факторы, которые как прямым, так и косвенным образом способствуют альвеолиту. Это может быть и травматическое удаление зуба и, фрагменты костной ткани и зуба, наличие острых краев лунки зуба, это отсутствие кровяного сгустка или его разрушение, это и неудовлетворительная гигиена полости рта, в результате чего происходит попадание инфекции в лунку из разрушенных рядом стоящих зубов. И таких причин достаточно много. Но необходимо помнить, что

основной и главной причиной развития данного осложнения, конечно же, является микрофлора – мощный и доминирующий фактор, который на фоне снижения общей резистентности ротовой полости и организма в целом, приводит к воспалительному процессу с дальнейшим развитием более серьёзных осложнений [42].

Принимая во внимание данный факт [42], а именно частоту и полиэтиологичность альвеолита, повышение эффективности лечения представляет значительный интерес как для врачей-хирургов на этапе удаления зуба или зубов, так и для врачей – стоматологов и врачей смежных специальностей.

Решением в данной ситуации, является распознавание и дополнение этиопатогенетических особенностей альвеолита у больных на фоне хронических заболеваний внутренних органов. А с целью предупреждения развития бактериемии - внедрение более новых усовершенствованных схем лечения, в составе которых будут входить лекарственные средства, способствующие оказать угнетающее влияние на патогенную флору и в минимальные сроки снижать воспалительный процесс с дальнейшим её заживлением и одновременно восстанавливать систему гомеостаза в организме в целом.

Принимая во внимание вышесказанное, целью данного исследования явилось повышение эффективности лечения больных с альвеолитом на фоне хронических заболеваний внутренних органов, путём использования средств, восстанавливающих дисбиотические и дизрегуляторные системы.

Достижение цели и задач поставленных в работе, реализовывались с критериями как включения, так и исключения и проводились, на базе Государственного Бюджетного Учреждения «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 6 г. Донецка» и кафедры стоматологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В процессе работы, проведены клинические и лабораторные исследования по изучению микробной обсеменённости и цитокиновому статусу в исследуемых группах, в которую вошли 120 больных в возрасте от 35-45 лет. Основную группу (I) составили 60 больных с серозным альвеолитом на фоне ХЗВО, группа сравнения (II) была представлена 30 больными с серозным альвеолитом без наличия ХЗВО. Для получения исходных физиологических данных в данной возрастной группе была сформирована контрольная (III) группа - 30 практически здоровых людей. Людей, включенных в исследование, обследовали до, вовремя и по окончании проводимого лечения [59] по стандартной схеме: жалобы, сбор анамнеза и объективный осмотр [42].

Состояние костной ткани в области удалённого зуба оценивали на основании рентгенологических методов исследования, с использованием КТ, панорамной и прицельной рентгенографии.

Комплексное клиническое обследование больных проводили до лечения и в динамике - через 5 и 10 дней после начала лечения [27].

На основании клинико-лабораторных методов исследования, были установлены физиологические среднестатистические показатели в данном возрасте в контрольной (III) группе, характер течения серозного альвеолита у больных в I и II групп исследования.

При объективном осмотре у больных I (основной) группы, лунка удаленного зуба зияла, кровяной сгусток отсутствовал, слизистая оболочка значительно гиперемирована, отечна, болезненна, в лунке присутствовали остатки пищи и слюна, во II группе (сравнения), все вышеперечисленные изменения присутствовали, но не в столь выраженной форме (лунка зуба была заполнена остатками кровяного или распавшегося сгустка).

Учитывая, что развитие патологического процесса в лунке зуба при альвеолите сопровождается дисбиотическими изменениями и довольно чётко коррелируют с патологическим процессом, в работе была сформулирована вторая задача

исследования по изучению состава микробной обсеменённости у больных основной группы и группы сравнения.

Среди значительного количества научных работ, не так много специальной литературы, которая раскрывает значение нормальной микрофлоры для динамического функционирования организма, где подробно описана роль микрофлоры в поддержании как здоровья, так и в случае патологических изменений. Эволюционно сложившиеся сложные симбиотические сообщества микроорганизмов специфические для кожных покровов или иного биотопа (слизистой оболочки) именуемые микробиоценозами, в силу технического прогресса, экологических условий, образа жизни и питания человека, претерпели существенные изменения. И конечно же, изучению микробиоценоза полости рта и её отдельных участков, уделено не так уж и много литературы. Поэтому, на наш взгляд, вопросы изучения роли микроорганизмов при данной патологии являются до конца не раскрытыми, что и явилось одной из задач нашего исследования.

В ходе изучения видового состава содержимого лунок удалённых зубов у пациентов как в I, так и во II группах с альвеолитом, в сравнении с III группой, было выявлено значительное высокое отличие удельного веса различных по количеству ассоциаций как аэробного, так и анаэробного типа микроорганизмов.

У больных I группы на фоне ХЗВО в сравнении со II группой (без ХЗВО), удельный вес микроорганизмов превышал 1,6 раза, что свидетельствует о снижении резистентности организма в целом. В лунке зуба, из аэробных ассоциаций лидирующие позиции занимали представители резидентной флоры – *Streptococcus intermedius* 84%, *Streptococcus sanguis* 84% (выявляется при поражении зубов), *Streptococcus salivarius* 87% (излюбленное место обитания – поверхность языка), *Streptococcus haemolyticus* 77%, что свидетельствует о микс-инфекции и при увеличении представителя анаэробной флоры *Fusobacterium spp*, а нами этот факт зафиксирован – 90% случаев, что в последствии может привести к развитию гнойного процесса, поскольку выделенные микроорганизмы находят

для своего существования более удобные биотопы, где больше скапливается слизь и остатки пищи, где более стабильны кислотность и влажность.

Представитель семейства *Corinebacterium spp.* почти всегда является представителем динамического равновесия, однако его увеличение до 80%, что нами было зафиксировано с $9,1\% \pm 1,80\%$ до $11,3\% \pm 3,80\%$ свидетельствует о его характерной особенности – влиять на понижение окислительно-восстановительного потенциала и способствовать размножению представителей анаэробной флоры ($p < 0,01$).

Установлены представители рода *Enterococcus faecalis* 80%, *Prevotella intermedia* 73% и *Prevotella oralis* 77%. В результате попадания данных представителей в лунку зуба, увеличивается их удельный вес за счёт более благоприятных условий и прямого влияния анаэробных представителей.

Грибковая обсемененность рода *Candida albicans* 85% относится к непостоянной флоре и встречается крайне редко у здоровых людей. Однако у больных I группы, в лунке удалённого зуба, удельный вес значительно увеличен в 1,3 раза, что может свидетельствовать о наличии кариозных полостей у данного контингента больных.

Вторым моментом микробной колонизации рода *Candida* является снижение общих и местных факторов защиты, а именно снижению уровня лизоцима (фермента мурамидазы) в ротовой жидкости с $7,6\% \pm 0,1\%$ до $6,6\% \pm 0,02\%$ и увеличения провоспалительных цитокинов, что в нашем исследовании зафиксировано IL-1 β с $13,9\% \pm 0,4\%$ до $34,1\% \pm 7,6\%$, TNF- α с $31,3\% \pm 2,2\%$, до $25,6 \pm 5,9$ ($p < 0,01$). *Stafilococcus aureus* выявлен в 94%, а *Stafilococcus saprofiticus* 84% случаев. Обладая ферментативной активностью, *Stafilococcus* участвует в расщеплении остатков пищи в полости рта.

Излюбленным биотопом является как полость рта, так и носоглотка и на наш взгляд, увеличение их удельного веса, свидетельствует о том, что у больных в период удаления зуба была эндогенная инфекция, что свидетельствует о

развитии эндогенной интоксикации и способствованию перехода в гнойно-воспалительный процесс.

Среди представителей анаэробного мира у больных I группы в сравнении со II группой, были значимо выделены *Fusobacterium spp.* 90%, что может свидетельствовать о развитии некротической инфекции. *Peptostreptococcus anaerobius* 73% и *Peptostreptococcus niger* 78%, *Actinomyces israeli* и *Actinomyces naeslundii* 73%, которые не встречались у лиц III группы, и не являются типичными представителями нормобиоценоза. Выделенные представители анаэробного мира могут вызывать эндогенную инфекцию и вегетировать при кариозном процессе и пародонтите, а также излюбленным местом обитания данных представителей являются третьи моляры, что подтверждено микробиологическими исследованиями.

Анализ полученных результатов, перекликается с данными авторов Дикоповой Н.Ж. и соавт. (2019) [117], Муравьева, Н.В. (2022) [66], Беланова, Г.Н. (2009) [9], Правосудовой, Н.А. и соавт. (2013) [87], где также было установлено, увеличение представителей, которые мы выстроили согласно их процентному соотношению при высевании: *Streptococcus salivarius* - 98%, *Streptococcus sanguis* - 96%, *Fusobacterium spp* - 87%, *Corynebacterium spp.* и *Staphylococcus aureus*, по 49%, *Streptococcus sanguis* - 36%, *Enterococcus spp.* - 29%, *Enterococcus faecalis* - 20%, *Enterobacter spp.* и грибов рода *Candida* по 11%.

Изучив видовой состав микробных ассоциаций у лиц практически здоровых (III группа), идентифицировано более 120 бактериальных культур, среди них 60 видов представлены аэробами и факультативными анаэробами и 51 вид анаэробами, что свидетельствует о разнообразии микроорганизмов в состоянии эубиотического равновесия или другими словами «динамического равновесия». Полученные данные перекликаются с данными других авторов И. В. Чайковской с соавт. (2006) [62, 128].

Лидерами по частоте обнаружения у лиц III группы являются *A. viridans* 68%, которые является показателем «благополучия» или эубиоза полости рта.

Среди коринебактерий – *C. minutissimum* 68%, *C. flavescens* 62%, *C. kutscheri* 51%, среди стрептококков, которые составляют особую экологическую нишу под названием «оральные» стрептококки – *S. epidermitis* 63%, *S. acidominimus* 60%, *S. oralis* 50%. Представители рода *Streptococcus* обладая ферментативной активностью, сбраживают углеводы с образованием молочной кислоты, вызывая тем самым процесс молочнокислого брожения. Кислоты, появляющиеся в результате брожения, подавляют рост ряда гнилостных микробов, встречающихся в полости рта. Кроме того, род *Streptococcus* являются обязательными представителями нормальной микрофлоры полости рта и играют положительную роль, выделяя перекись водорода и диоксид углерода.

Среди представителей анаэробной флоры по частоте обнаружения лидируют – *B. distasonis* 68%, *P. productus* 67%, *A. naeslundii* 70%, *B. dentum* 77%. Однако необходимо помнить, что *A. naeslundii* является пародонтопатогеном, но присутствие с большим удельным весом *B. dentum*, способствует угнетению *A. naeslundii* и его остановки агрессивного действия.

В результате выполнения поставленных задач после санации полости рта в контрольной группе (здоровые люди) было установлено, что с возрастом и не взирая на гендерные отличия, у лиц наблюдается относительный баланс аэробных и анаэробных ассоциаций, крайне редко определялись грибковые поражения 1,2%, что соответствует критерию «динамического равновесия». У больных с альвеолитом без ХЗВО (II группа), происходило смещение микробиологических показателей к процессу воспаления, который характеризовался дисбалансом по сравнению с III группой. У больных с альвеолитом на фоне ХЗВО (I группа) в сравнении со II группой выявлено в 1,6 раза больше микроорганизмов, что свидетельствует о снижении резистентности организма на фоне общесоматической патологии [76].

Следующей задачей нашего исследования стало изучение в РЖ уровней лизоцима и провоспалительных цитокинов у больных при серозном альвеолите. В настоящее время, самым неинвазивным методом исследования является РЖ,

концентрация которой, может определять и выявлять патологические процессы при многих заболеваниях, в том числе и при стоматологической патологии.

Изучение состава провоспалительных цитокинов в РЖ, как локальных медиаторов, может быть более значимым, чем в периферической крови. Наиболее важным неспецифическим фактором защиты полости рта является лизоцим (мурамидаза) и его показатель, нельзя рассматривать отдельно от микрофлоры, поскольку эти два компонента, составляют вместе так называемую первую линию обороны от чужеродных агентов, т.е. составляют неспецифическую резистентность организма.

Установлено, что уровень в РЖ лиц III группы составил: IL-1 β – 13,9 \pm 0,4 мг/мл, IL-6 –16,9 \pm 1,1 мг/мл, TNFa - 31,3 \pm 2,2 мг/мл и лизоцима 7,6 \pm 0,10 мг/мл ($p < 0,01$). Гендерный фактор и возраст не оказывают влияния на концентрацию лизоцима, что подтверждено однофакторным дисперсионным анализом ($p = 0,46$, $p = 0,16$). Однако, концентрация лизоцима имеет разнонаправленную связь с микробной обсеменённостью и не связана с числом микроорганизмов (где $R_{sp} = -0,03$), а связана с числом гемолитических форм микроорганизмов ($R_{sp} = 0,735$). Концентрация лизоцима не связана с аэробными представителями микромира ($R_{sp} = -0,042$, $p > 0,05$), чего нельзя сказать о представителях семейства анаэробных микроорганизмов ($R_{sp} = 0,21$, $p > 0,05$).

Уровень цитокинов у лиц III группы зависит от микробной обсеменённости ($p < 0,01$), что подчёркивает связь микрофлоры с местным иммунитетом. Уровень IL1 β ($p = 0,145$) напрямую зависит от общего числа микроорганизмов и не связан с числом гемолитических форм микроорганизмов на 1мм² слизистой оболочки десны, где установлена его отрицательная связь ($R_{sp} = -0,744$).

Показатели IL6 ($R_{sp} = -0,149$) и TNFa ($R_{sp} = -0,048$) не связаны с микробной обсеменённостью, а с их гемолитическими формами соответственно выявлена отрицательная средней степени корреляционная зависимость ($R_{sp} = -0,751$) и ($R_{sp} = -0,763$). Возможно, происходящие изменения можно интерпретировать как

частичное угнетение одного из звеньев иммунного ответа (по IL1 β и лизоциму), в данном случае на уровне синтеза медиаторов.

При оценке степени влияния на содержание цитокинов в РЖ отдельных микроорганизмов, у лиц III группы установлены разнонаправленные корреляционные связи. На число микробных ассоциаций как аэробного ($R_{sp}=0,087$), так и анаэробного типа ($R_{sp}=0,008$), оказывает влияние концентрация IL-1 β ($p>0,05$). Концентрация TNF- α оказывает влияние ($p>0,05$) только на аэробных представителей ($R_{sp}=0,078$, $p>0,05$), и не связана с представителями анаэробной флоры ($R_{sp}=-0,067$, $p>0,05$). Уровень IL-6 не связан как с аэробами ($R_{sp}=-0,101$, $p>0,05$), так и с анаэробами ($R_{sp}=-0,171$, $p>0,05$).

При оценке цитокинового статуса у больных с альвеолитом I и II группы, по сравнению с III группой, параметры сети цитокинов и фермента муромидазы оказались достоверными и установлены в 100% случаев. Так у больных I группы в сравнении со II группой, установлено, что у 35 летних больных по сравнению с 45 – летним возрастом, продолжительность альвеолита может увеличиваться на 2-4 дня, а влияние хронических заболеваний внутренних органов, определяет показатели цитокиновой сети, которые достигают значительных достоверных различий и статистически значимо увеличиваются.

Данные регрессионного анализа, также указывают на прямую зависимость гендерного фактора, возраста, длительности протекания альвеолита и влияния хронических заболеваний внутренних органов на концентрацию всех отдельно изученных показателей.

Состояние дисбаланса цитокиновой сети при серозном альвеолите зависит от наличия ассоциаций как аэробного, так и анаэробного типа, поскольку одни виды микроорганизмов могут оказывать угнетающее действие, а другие наоборот-стимулировать выброс различных цитокинов. Проведенный однофакторный дисперсионный анализ подтверждает четкое влияние микробной обсеменённости на интегральное состояние каждого из изученных показателей цитокинов и

лизоцима. Кроме того, от выраженности воспалительного процесса достоверно зависят установленные показатели $R_{sp}=0,078 - 0,087(p<0,01)$

Проводя сравнительную оценку больных I группы со II группой в сравнении с контрольной, установлены достоверные отличия по всем изучаемым показателям в РЖ.

Так индексные показатели в III группе составили: IL-1 β – 13,9 \pm 0,4 мг/мл, IL-6 – 16,9 \pm 1,1 мг/мл, TNF α – 31,3 \pm 2,2 мг/мл и лизоцима 7,6 \pm 0,10 мг/мл, при этом показатели во II группе смещались и указывали на наличие воспалительного процесса, IL-1 β – 305,9 \pm 1,40 мг/мл, IL-6 – 40,0 \pm 0,30 мг/мл, TNF α – 347,6 \pm 6,50 мг/мл и лизоцима 6,3 \pm 0,10 мг/мл. Самая высокая корреляция цифровых показателей была отмечена в I группе IL-1 β – 320,7 \pm 5,70 мг/мл, IL-6 – 58,9 \pm 0,60 мг/мл, TNF α – 253,9 \pm 5,30 мг/мл и лизоцима 6,5 \pm 0,02 мг/мл ($p<0,05$). При сопоставлении больных I и II групп по индексным показателям III группы, выявлены 100% достоверные отличия ($p>0,05$) [129].

Данные, полученные в ходе работы, перекликаются с данными Юдиной, Н.А. и соавт. [103] и Ху Сн. и соавт. [159], выявивших гиперпродукцию цитокинового статуса.

Повышение продукции TNF α было отмечено и в достаточно многочисленных работах как отечественных, так и зарубежных авторов [103,17,67,107,209], в которой проводился анализ иммунометаболических показателей у больных различными воспалительными заболеваниями полости рта. В то же время, в отдельных работах указывают на отсутствие системного повышения концентраций TNF α при генерализованном пародонтите [6].

Таким образом, у больных с серозным альвеолитом возрастают в РЖ концентрации цитокинов, которые повышаются с увеличением возраста и продолжительности заболевания и зависят от присутствия в лунке удаленного зуба [129] аэробных, «факультативно-анаэробных и анаэробных ассоциаций, что свидетельствует об участии системы цитокинов и лизоцима в патогенетических построениях» [127] при серозном альвеолите.

Следующей задачей нашего исследования, стала оценка взаимосвязей микробной обсеменённости с изученными цитокинами у больных с серозным альвеолитом. В ходе работы установлено, что ассоциации аэробов и анаэробов в лунке удаленного зуба оказывают влияние на состояние цитокиновой сети и по данным дисперсионного анализа TNFa в РЖ происходит смещение индексных показателей, что взаимосвязано с микробной обсеменённостью представителей анаэробного микромира ($F=19,1$, $p<0,01$) [28].

Регрессионный же анализ показывает, что прямой связи с ассоциациями аэробов не установлено, чего нельзя сказать о представителях анаэробов - связь существует с показателем в РЖ TNFa ($R_{sp}=0,28$, $p=0,03$). Следовательно, выработка такого противовоспалительного цитокина как TNFa, связана с микробной обсеменённостью в лунке удалённого зуба. Все остальные интерлейкины влияют разнонаправлено. Кроме того, уровень цитокинов в РЖ изменяется и с повышением возраста больных IL1 β ($R_{sp}=0,59$, $p <0,01$), IL6 ($R_{sp}=0,36$, $p <0,001$), TNFa ($R_{sp}=0,50$, $p <0,01$) [28].

Повышение концентраций цитокинов определяется вегетированием как аэробного, так и анаэробного микромира, как раз тех представителей, которые в состоянии эубиоза отсутствуют. Уровень секреции TNFa у больных с альвеолитом взаимосвязан со всеми 9 выделенными из лунки зуба микроорганизмами [28].

У больных II группы, в процессе статистического анализа выявлено отсутствие связи ($p>0,05$) представителей аэробной флоры с показателями IL-1 β ($R_{sp}=-0,162$) и TNF-a ($R_{sp}=-0,105$) и анаэробной с IL-6 ($R_{sp}=-0,036$).

Однако установлена прямая зависимость представителей анаэробной флоры с IL-1 β ($R_{sp}=0,045$), TNF-a ($R_{sp}=0,092$) и аэробами по IL-6 ($R_{sp}=0,044$), что является статистически значимым результатом ($p>0,05$).

Противоположная картина наблюдается в отношении больных I (основной) группы, где по данным многофакторного дисперсионного анализа установлены разнонаправленные корреляционные связи. Концентрация IL-6 не оказывает

влияния как на аэробы ($R_{sp}=-0,160$), так и анаэробы ($R_{sp}=-0,127$) - ($p>0,05$). Микробная обсеменённость как аэробного ($R_{sp}=0,125$), так и анаэробного микромира ($R_{sp}=0,132$) влияет на концентрацию IL-1 β ($p>0,05$). Секреция TNF-а напрямую зависит от представителей анаэробной флоры ($R_{sp}=0,118$) и не зависит от представителей аэробной флоры ($R_{sp}=-0,067$). Уровень цитокинов в РЖ различный и его повышение определяется вегетированием грибов рода кандиды, коринебактерий, протей, стафилококков, стрептококков и энтерококков ($p>0,001$), т.е. указанные выше микроорганизмы, возможно являются наиболее агрессивными по отношению к синтезу изученных цитокинов за счет влияния хронических заболеваний внутренних органов, что собственно и приводит к более выраженному воспалительному процессу [28].

У больных I группы, показатели IL-1 β и TNF-а связаны со всеми 9 выделенными микроорганизмами [28]. На концентрацию цитокинов оказывают влияние аэробы (стафилококки, стрептококки и энтерококки), а среди анаэробов – актиномицеты, пептострептококки и фузобактерии, которые являются в сочетании друг с другом мощным тандемом для развития воспалительного процесса не только в лунке удаленного зуба, но и ухудшения клинической картины фоновой патологии (желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной). Обнаружено, что хронические заболевания внутренних органов влияют на развитие серозного альвеолита и в большей степени, это касается пациентов с наличием патологии ЖКТ ($33,7\%\pm 5,0\%$) и патологии ССС ($21,3\%\pm 4,3\%$). Данную зависимость можно объяснить несколькими факторами, первый из которых, конечно же, микробная обсеменённость и те представители микромира, которые нарушают дисбаланс полости рта. Транзиторные представители микромира, сталкиваясь с микроорганизмами полости рта, находят для своего существования более удобные условия, что способствует их дальнейшему росту с увеличением удельного веса и соответствующим угнетающим действием на представителей, которые вегетируют в полости рта, что подтверждено последними исследованиями по изучению *Helicobacter pylori*,

«при повышении контаминации (Нр) в полости рта в 100 % случаев развивается кариес при интенсивности 13,6 + 1,4 зуба. Продуцируемые Нр протеазы и аммиак вызывают распад белково связанных сиаловых кислот и снижают активность лизоцима, ухудшая, таким образом, реологические и защитные свойства слюны. В последующем нарушение самоочищения зубов приводит к накоплению зубного налета, где ферментативная активность условно-патогенной микрофлоры ведет к деполимеризации и деминерализации эмали зубов» [19] что в последствии может привести и к экстракции зубов. Представителю *Helicobacter pylori* [19] уделяется значительное внимание, поскольку он является достаточно мощным патогеном при патологии ЖКТ (33,7%±5,0%), что доказывает необходимость у такой категории больных комплексного профессионального подхода к лечению, как со стороны стоматолога, так и совместной работы гастроэнтеролога.

Выявленная в процессе исследования дисрегуляция в системе провоспалительных цитокинов, возможно связана с наличием тейхоевых кислот, которые и определяют антигенное строение грамположительных микроорганизмов, к которым как раз и относятся стафилококки, стрептококки и энтерококки [28].

Совершенно безучастными в отношении цитокиновой сети у больных I (основной) группы остались аэрококки, вейлонеллы, кишечная палочка, моракселлы, псевдомонас, фекальный щелчеобразователь, бактероиды и другие представители анаэробной флоры. На наш взгляд речь идёт о том, что медиаторы воспаления, которыми является цитокины, есть медиаторы иммунного ответа, активация которых зависит от количества и качества поступающих антигенов, а выделенные микроорганизмы есть не просто антигены, а своего рода комплекс антигенов различного качества, т.е. структуры [28].

Вторым немаловажным фактором является патология ССС, которая выявлена и диагностирована у пациентов врачами смежных специальностей и которым по показаниям были назначены антиагреганты (кардиомагнил, годасал, агренокс, клопигрант, коплавикс и пр. др). В большинстве случаев, пациентам

такой категории назначают Кардиомагнил или Кардиаск Магний, составляющей которого является ацетилсалициловая кислота и магния гидроксид. Необходимо напомнить, что в основе агрегационного механизма действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) лежит необратимая ингибция циклооксигеназы (ЦОГ-1), в результате чего, блокируется синтез тромбксана A_2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Считают, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях. АСК обладает также противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим эффектом. Магния гидроксид, входящий в состав Кардиомагнила, защищает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от воздействия ацетилсалициловой кислоты, которая оказывает раздражающее действие на слизистую ЖКТ. И, конечно же, немаловажным фактором является то, что данный препарат, является фактором риска развития кровотечения, которое на этапе удаления зуба имеет самое прямое значение к развитию альвеолита.

Пациенты, у которых в анамнезе было наличие ХЗВО в применяемых схемах лечения, использовали лекарственные препараты, которые в той или иной степени опосредованно способствовали и влияли на фибринолиз сгустка крови и, за счет их применения отмечалось снижение нормальной и увеличение патогенной микрофлоры, а также отмечалась низкая антибактериальная резистентность организма пациента.

Таким образом, у больных I (основной) группы, с наличием в анамнезе хронических заболеваний внутренних органов, весь спектр выделенных микроорганизмов из лунки зуба, неоднозначно оказывает влияние на изученные цитокины. Значительная часть грамм отрицательных микроорганизмов стимулируют TNF-а, поскольку липополисахарид (ЛПС) грамположительных бактерий (протей, стафилококки, стрептококки, актиномицеты), являясь их антигеном, может неоднозначно стимулировать разные медиаторы иммунного ответа. Усиленное размножение актиномицетов (9,3%), относящихся к

кариесогенным бактериям, приводит к одновременному размножению другой анаэробной флоры, что собственно и приводит данный процесс в состояние дисбиоза [28].

По данным, полученным в результате исследования, установлено, что уровень лизоцима в РЖ у больных с альвеолитом как I, так и II групп по сравнению с индикаторными показателями лиц III группы меньше 1,8 раза. Снижение концентрации лизоцима свидетельствует о снижении фактора неспецифической защиты и связано с увеличением вегетирования патогенной флоры, характеризующейся расширением и увеличением ареала обитания разнообразных микроорганизмов, не являющихся представителями аутофлоры, которые в свою очередь, могут приводить к усугублению воспалительного процесса, что подтверждено проведенным дисперсионным и регрессионным анализами [28].

Понимание полученных результатов, обосновывает предложенную схему лечения серозного альвеолита, которая оказывает влияние на восстановление дисбиотических и дизрегуляторных изменений, с последующей оценкой эффективности.

В разработанную схему лечения включен антисептический препарат «Октенисепт®» (в разведении 1:1), способный оказывать угнетающее действие на патогенную флору, с последующим введением в лунку «лекарственной пасты на основе кальция гидроксиапатита, алюминия гидроокиси, магния трисиликата, тавегил, раствора метронидазола без её замены» [76]. Предложенная комбинаторная «схема снижает степень воспаления, благоприятствует заживлению лунки удаленного зуба, уменьшает сроки лечения за счет доказанного микробиологическими исследованиями выраженного бактерицидного и противогрибкового действия» [68].

Больные I группы в «количестве 60 человек, были разделены на 2 рандомизированные подгруппы: I (А) - основная подгруппа – больные, у которых

в процессе лечения использовался «Октенисепт®» и разработанная [123]. лекарственная паста и I (B) – сравнения-больные со стандартной методикой.

Результаты проведенного лечения оценивались на основании клинико-лабораторных исследований, проводимых до лечения, после, а также через 5 и 10 дней [76].

Анализ результатов полученных в динамике лечения, свидетельствует о положительных результатах в подгруппе I (A). Под термином «значительное улучшение», понимали исчезновение жалоб пациентов (неприятного запаха изо рта, чувство дискомфорта, боли, отёка, гиперемии, температуры, нормализации сна и аппетита) [76].

У больных I (A) подгруппы, удельный вес значительного улучшения составил $10,0\% \pm 5,5\%$, что статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у больных I (B) подгруппы -принимавших стандартное лечение [76].

Состояние «улучшения» на пятые сутки, у больных подгруппы I (A), было отмечено у 27 из 30 пациентов и составило $90,0\% \pm 5,5\%$, ($p < 0,01$).

В подгруппе I (B), состояние улучшения было зафиксировано только у 12 больных, что составило $40,0\% \pm 8,9\%$ [76].

Состояние «незначительного улучшения» и «отсутствия изменений или ухудшение состояния» зафиксировано только у больных подгруппы I (B) т.е. с использованием традиционного лечения, которое характеризовалось «незначительным улучшением» и выявлено у 6 больных (жалобы на гиперемию и боли при пальпации, отёка, лунка грязно-серого цвета, повешением температуры тела, увеличенными подчелюстными лимфатическими узлами, запахом изо рта, затруднённым глотанием, нарушением сна и аппетита), что составило $20,2\% \pm 7,3\%$, отсутствием изменений которое выявлено у 12 больных, что составило $40,0\% \pm 8,9\%$ ($p < 0,001$) [76].

Анализ результатов микробного пейзажа лунки удалённого зуба до лечения, позволил выявить особенности дисбиотических изменений, которые свидетельствуют и более высоком проценте заселения данной экониши

различными микроорганизмами, оказывающими влияние на ход заживления лунки зуба.

При анализе удельного веса выделенных из лунки удалённого зуба микроорганизмов у больных основной подгруппы I (A) и подгруппы I (B), было выявлено, что предложенная и внедрённая схема лечения через 5 дней в основной группе имеет количественные и качественные расхождения [76].

Обсеменённость лунки удаленного зуба в I (A) подгруппе характеризовалась снижением удельного веса представителей аэробной флоры, грибов рода *Candida* $7,7\% \pm 2,5\%$, коринебактерий $10,3\% \pm 2,8\%$, превотелл $18,8\% \pm 3,6\%$, стафилококков $22,2\% \pm 3,8\%$, стрептококков $33,3\% \pm 4,4\%$, энтерококков $7,7\% \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$). Снижается удельный вес анаэробной флоры, а именно: актиномицет $36,6\% \pm 7,5\%$, пептострептококков $46,3\% \pm 7,8\%$, а также фузобактерий $17,1\% \pm 5,7\%$ ($p < 0,05$). Тогда как в группе I (B) из лунки удалённого зуба продолжал нарастать удельный вес превотелл $17,2\% \pm 2,7\%$, стрептококков $37,5\% \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), на фоне незначительного снижения энтерококков $8,9\% \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$), который является предвестником развития гнойно-воспалительного процесса [76].

Анализ результатов, выделенных из лунки удалённого зуба микроорганизмов [76] в подгруппе I (B) показал, незначительное снижение видимого результата в сравнении с подгруппой I (A). Хотя мы прекрасно понимаем, что восстановление данного состояния - процесс длительный. При изучении результатов фактора неспецифической резистентности – лизоцима у больных I (A) и I (B) подгрупп «после комплексного лечения» [3], установлено, что у больных I (A) подгруппы концентрация лизоцима улучшилась и приближалась к аналогичному показателю как у лиц III (контрольной) группы.

Состояние динамики провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у больных I (A) и I (B) подгрупп после комплексного лечения, также имела достоверные отличия по сравнению с индикаторными показателями у лиц III (контрольной) группы.

На 10 день у больных подгруппы I (A) под влиянием проведенной терапии восстанавливаются концентрации системы цитокинов практически до величин, регистрируемых у лиц III (контрольной) группы. В подгруппе I (B), получавшей традиционное лечение, полного восстановления цитокинового дисбаланса в сравнении с показателями I (A) подгруппы на пятые сутки выявлено не было, однако незначительная положительная динамика все же наблюдалась.

Анализ результатов лечения через 5 дней у больных I (A) подгруппы показал значительное улучшение клинической картины, что составило $60,0\% \pm 8,9\%$ (это 18 больных из 30), чего нельзя сказать о больных I (B) подгруппы с традиционным лечением $3,3\% \pm 3,2\%$ (1 пациент из 30) ($p < 0,01$).

Однако, говоря о термине «улучшение», то оно было зафиксировано как в I (A) подгруппе ($40,0\% \pm 0,19\%$), так и во I (B) подгруппе ($60,0\% \pm 0,19\%$) и по уровню значимости статистических различий составило $p = 0,19$ [27].

Полученные результаты «незначительное улучшение» в I (A) и I (B) подгруппах отсутствовали $p = 1,0$, однако отсутствие изменений или ухудшение состояния (состояние удовлетворительное, умеренный отёк мягких тканей, температура тела присутствовала и коррегировала в пределах от 37, до 37,3С, увеличение подчелюстных лимфатических узлов, запах изо рта, глотание и жевание нарушены, лунка зуба имела тенденцию вялотекущего заживления, при пальпации дискомфорт) было зафиксировано у 11 больных в I (B) подгруппе с традиционным методом лечения, что составило $36,7\%$ ($p < 0,05$) [27].

Оценивая результаты микробиологического статуса в динамике влияния проведенной терапии через 10 дней, у больных подгруппы I (A), показала стойкое улучшение микробиологического пейзажа, свидетельствующего о явном восстановлении эубиотического равновесия. Так, удельный вес персистирующих резидентов у больных подгруппы [186] I (A) составил: Candida ($7,0\% \pm 3,01\%$), коринебактерий ($11,3\% \pm 3,81\%$), протей ($18,3\% \pm 4,61\%$), стафилококков ($23,9\% \pm 5,10\%$), стрептококков [152] ($31,0\% \pm 5,51\%$), энтерококков ($8,5\% \pm 3,30\%$),

что свидетельствует о существенных изменениях в положительную сторону ($p < 0,05$) [76].

Следует отметить, что и представители анаэробной флоры, имеют положительную динамику актиномицеты ($40,0\% \pm 8,9\%$), пептострептококки ($50,0\% \pm 9,1\%$), фузобактерии ($10,0\% \pm 5,5\%$) ($p < 0,05$) [42].

В I (B) подгруппе, были отмечены количественные и качественные изменения, увеличилось число больных с видовым полиморфизмом за счёт резидентных обитателей: так *Candida* к великому сожалению значительно увеличилось ($10,7\% \pm 2,80\%$), стрептококки ($36,9\% \pm 4,41\%$), фузобактерии ($17,9\% \pm 4,70\%$) ($p < 0,05$) [42].

По результатам фермента муромидазы через 10 дней после лечения в подгруппах I (A) в сравнении с I (B), была положительная динамика, которая отмечена у больных подгруппы I (A), поскольку полученные данные практически соответствовали результатам, полученным в процессе забора РЖ у практически здоровых людей III группа. У больных подгруппы I (B), такого результата не было отмечено, что даёт нам возможность свидетельствовать, что традиционная терапия по эффективности ниже, поскольку не способствует более эффективному восстановлению нарушенного показателя неспецифической резистентности [126].

Оценивая эффективность лечебных мероприятий в двух подгруппах через 10 дней, установлено, что у больных подгруппы I (A) достигнуто значительное улучшение в 29 наблюдениях ($96,7\% \pm 3,30\%$), чего нельзя сказать о больных подгруппы I (B), [42] где результат значительно ниже ($p < 0,05$)

Подводя итоги лечения и проводя сравнительную оценку характера удельного веса микроорганизмов в лунке удалённого зуба, в подгруппе I (A) через 10 дней после лечения, установлено, что показатели ассоциаций аэробов ($70,3\% \pm 4,5\%$) $p = 0,391$, так и ассоциации анаэробов ($29,7\% \pm 4,5\%$) $p = 0,391$ статистически значимо отличаются [205] от показателей пациентов подгруппы I (B) [27].

Таким образом, на основании изучения микробной обсеменённости лунки удалённого зуба, факторов неспецифической резистентности в подгруппе I (A) в сравнении с I (B), после комплексного лечения в динамике установлено, что больным с использованием разработанного метода эффективность лечения в раннем периоде констатировалась «значительным улучшением» и была зафиксирована у 10% случаев и в последующие сроки «улучшением» у 90% случаев [27].

Через 5 дней лечения у больных подгруппы I (A) отмечены следующие изменения - «значительное улучшение» в 60% случаев и «улучшение» в 40 % случаев. Через 10 дней «значительное улучшение» преобладало в 97% случаев и 3 % характеризовалось «улучшением» [27].

У больных I (B) подгруппы с традиционным лечением, клиническая картина характеризовалась следующими изменениями: после лечения «улучшение» констатировалось в 40% наблюдений, «незначительное улучшение» в 20 %, «отсутствие изменений или ухудшение» в 40% наблюдений [27].

Через 5 дней в подгруппе I (B) «улучшение» отмечено в 3 % наблюдений, «улучшение» в 60% наблюдений и «отсутствие изменений или ухудшение» в 37% наблюдений. Оценивая картину в динамике через 10 дней, установлено, что «улучшение» зафиксировано в 63% случаев и «отсутствие изменений или ухудшение» в 37% случаев [27].

Таким образом, принимая во внимание полученные результаты исследования, целью которых явилось оптимизация комплексного лечения серозного альвеолита – на основании изучения микробной обсеменённости лунки удалённого зуба и установлению взаимосвязи с провоспалительными цитокинами и лизоцимом, выявлены новые закономерности этиопатогенеза серозного альвеолита. На основании полученных результатов, разработана комбинаторность применения антисептического препарата «Октенисепт®», который способен оказывать угнетающее действие на патогенную флору в сочетании с разработанной лекарственной пастой, которая способствует восстановлению

дисбиотических и дизрегуляторных изменений и позволяющая повысить эффективность лечения больных с серозным альвеолитом на фоне хронических заболеваний внутренних органов.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено клинико-теоретическое обоснование по изучению особенностей течения альвеолита, у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов, предложена оптимизированная схема, посредством применения препаратов антимикробного действия, способствующих восстановлению дисбиотических и дизрегуляторных изменений.

1. Альвеолиты встречаются преимущественно у лиц молодого возраста от 30 до 45 лет. Причинами ургентной и плановой стоматологической хирургической помощи по экстракции зубов являются: осложнёния кариеса – 75,9%; заболевания тканей пародонта - 22,6%; травма – 1,5%. Клинические проявления альвеолита различны: серозный альвеолит диагностирован в 68,9% случаев, гнойная форма у 11%, гнойно-некротическая форма у 5,4% и гипертрофическая (хроническая) форма у 14,7%. Причинами удаления зубов и, впоследствии, дальнейшего развития альвеолита явились: хронические формы периодонтита – 48,5%, хронические формы пародонтита – 24%, обострение хронического периодонтита – 22,6% и 4,9% составили другие причины.

2. У женщин серозная форма альвеолита значительно выше 61,7%, чем у мужчин – 38,3%, что обусловлено меняющимся гормональным фоном женского организма и возрастными гормональными изменениями, характеризующиеся повышением уровня женских половых гормонов, которые и влияют на фибринолиз сгустка крови.

2. Микробный пейзаж лунки удалённого зуба при серозном альвеолите с наличием хронических заболеваний внутренних органов представлен вегетацией грибов рода *Candida* (9,7%), *Corynebacterium* (8,9%), *Proteus* (16,1%), *Streptococcus* (36,4%), *Stafylococcus* (19,7%), *Fusobacterium* (90%), *Peptostreptococcus* (74%), *Actinomyces* (73%), *Enterococcus* (9,3%), *Actinomucess* (30,8%), *Bacteroides* (18,3%). У больных с серозным альвеолитом но без наличия хронических заболеваний внутренних органов данные представители микромира были статистически значимо ниже ($p < 0,01$).

3. В патогенезе серозного альвеолита имеет место увеличение в ротовой жидкости в 1,8 раза IL-1, IL-6, TNF-а и снижение 1,1 раза лизоцима ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении системы местного звена иммунитета, как одного из ранних проявлений индикаторных признаков воспалительного процесса.

4. Установлено, что показатели цитокинов зависят от выраженности клинических проявлений серозного альвеолита и напрямую зависят от продолжительности заболевания, возраста и наличия хронических заболеваний внутренних органов ($p < 0,001$).

5. Состояние цитокиновой сети у больных с серозным альвеолитом связано с разнообразием микрофлоры в лунке удалённого зуба, от чего и зависит синтез IL-1, IL-6, TNF-а и лизоцима, с которыми связано вегетирование грибов рода *Candida*, *Corynebacterium*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* ($p < 0,001$).

6. Патогенез серозного альвеолита у больных с хроническими заболеваниями внутренних органов, обусловлен тесными взаимосвязями гиперсинтеза цитокинов и угнетением концентрации лизоцима. Использование в комплексе лечебных мероприятий мощного антисептического препарата «Октенисепт®» с последующим введением в лунку лекарственной пасты оправдано, для оказания коррегирующего влияния на изученные звенья патогенеза.

7. Доказано, что предложенная схема лечения серозного альвеолита у больных с хроническими заболеваниями внутренних органов, позволяет повысить эффективность лечения: купирование болевого синдрома (в течение суток), снятие воспалительного процесса (2-3 суток), сокращение сроков лечения с момента обращения (до 5 дней), что приводит к сокращению сроков пребывания на больничном листе нетрудоспособности ($p < 0,001$). Предложенная схема способствует угнетению патогенной флоры, снижению в ротовой жидкости исходных повышенных концентраций IL-1, IL-6, TNF-а, увеличению уровня лизоцима, что в конечном итоге восстанавливает дисбиотические и дизрегуляторные изменения у данной категории больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Во время приёма необходимо обращать внимание на физиологические ежемесячные процессы, происходящие в женском организме. Поэтому, плановую санацию необходимо проводить с учетом биологического баланса женского организма. Исключение составляют urgentные состояния.

2. Для ранней диагностики серозного альвеолита, помимо клинических и дополнительных методов исследования, желательно использовать и лабораторные показатели ротовой жидкости (IL-1, IL-6, TNF-а и лизоцима), которые наиболее чётко выявляют и отражают степень развития воспалительного процесса.

3. С целью минимизации рисков, перед операцией удаления зуба, во избежании проникновения в лунку зуба патогенной флоры, необходимо проводить профессиональную гигиену полости рта и при возможности максимальную санацию, для предотвращения развития возможных осложнений.

4. Пациентам с серозным альвеолитом для предотвращения болевого симптома и дальнейшего развития воспалительного процесса целесообразно использовать предложенный оптимизированный метод комплексного лечения серозного альвеолита, посредством применения «Октенисепт®» и лекарственной пасты, которые способствуют восстановлению дисбиотических и дисрегуляторных изменений, что позволит сократить сроки пребывания больных на больничном листе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ХЗВО	хронические заболевания внутренних органов
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ССС	сердечно-сосудистая система
Аа	ассоциации аэробов
Аан	ассоциации анаэробов
ДБ	десневая борозда
КТ	компьютерная томография
IL	интерлейкин
РЖ	ротовая жидкость
Rsp	коэффициент корреляции Спирмена (при альтернативном распределении признаков)
χ^2	критерий Хи-квадрат Пирсона
F	значение критерия Фишера (с учётом поправки Йейтса)
p	уровень значимости критерия
W	критерий Шапиро-Уилка
T	значение критерия Стьюдента
Wи T	критерий Вилкоксона
M	стандартная ошибка анализируемого признака (ошибка среднего значения)
M	выборочное значение
95% CI	доверительный интервал (95%)
%	показатель частоты встречаемости
$X \pm m$	стандартная ошибка анализируемого признака

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдышев, Т. К. Особенности клинических проявлений и современные подходы к лечению луночковых болей и альвеолитов после удаления зубов / Т. К. Абдышев // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2015. – Т. 15, № 11. – С. 6–10.
2. Абдышев, Т. К. Ретроспективное изучение причин развития альвеолита / Т. К. Абдышев, А. М. Ешиев // Молодой ученый. – 2015. – № 11 (91). – С. 615–618.
3. Абдышев, Т. К. Современный подход к совершенствованию методик в комплексном лечении постэкстракционных альвеолитов : специальность «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Абдышев Талант Кубатбекович; Кыргызско-Российский славянский университет имени Б.Н. Ельцина. – Бишкек, 2018 – 128с.
4. Алёшина, Г. М. Антимикробные катионные пептиды и белки врожденного иммунитета как эффекторные и регуляторные молекулы защитных функций организма : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология», 03.01.04 «Биохимия» : диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Алёшина Галина Матвеевна; Институт экспериментальной медицины. – Санкт-Петербург, 2019. – 283 с.
5. Антикоагулянты // Википедия : [site]. – [Б.м.], 2022. – Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B0%D0%B3%D1%83%D0%BB%D1%8F%D0%BD%D1%82%D1%8B> (дата обращения: 09.09.2024).
6. Ассоциация между провоспалительными цитокинами и хроническим генерализованным пародонтитом у больных сахарным диабетом 2 типа / О. Ю. Балицкая, Ю. И. Бондаренко, И. В. Антонишин, Г. Г. Габор // АТJ.– 2019. – № 4. – С. 19–24.
7. Бахарева, Е. Г. Лазерные технологии в стоматологии / Е. Г. Бахарева, О. А. Халтурина, В. А. Лемешкина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, вып. 4. – С. 483.

8. Бахмудов, Б. Р. Частота и динамика развития альвеолита в течение года / Б. Р. Бахмудов // Стоматология. – 1992. – Т. 71, № 3-6. – С. 37–38.

9. Беланов, Г. Н. Комплексное лечение больных альвеолитами с использованием биогенных материалов с антимикробным покрытием : специальность 14.00.21 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Беланов Геннадий Николаевич; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2009. – 185 с.

10. Бернадский, Ю. И. Основы хирургической стоматологии / Ю. И. Бернадский. – Киев: Здоровье, 2000. – 418 с.

11. Биологические аспекты применения тромбоцитарной аутоплазмы при хирургических вмешательствах в полости рта / Е. А. Дурново, И. В. Шаленкова, А. И. Корсакова [и др.] // Dental Forum. – 2020. – №4(79). – С. 24–26.

12. Богатов, В. В. Исследование комбинированной методики лечения с помощью лекарственного средства на основе антибиотика «Грамицидин С» и низковольтного лазерного излучения на динамику болевого синдрома при альвеолите челюстей / В. В. Богатов, Е. С. Кулаева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №3. – С. 124–131.

13. Богатов, В. В. Лазеры в челюстно-лицевой и пластической хирургии / В. В. Богатов // Стоматология. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 37–39.

14. Бодрова, Р. А. Репаративный эффект аэроионотерапии у стоматологических больных / Р. А. Бодрова, Р. В. Борисюк, В. Ю. Борисюк // Материалы VI Всероссийского научного форума. – Москва: РеаСпоМед, 2006. – С. 19–20.

15. Бодрова, Р. А. Восстановительное лечение слизистой оболочки лунки после удаления зуба / Р. А. Бодрова, Р. В. Борисюк, В. Ю. Борисюк // Тезисы докладов научно-практической конференции молодых ученых. – Казань, 2006. – С. 216–217.

16. Бондаренко, В. М. Общий анализ представлений о патогенных и условно патогенных бактериях / В. М. Бондаренко // Микробиология. – 1997. –

№ 4. – С. 20–25.

17. Борисенко, А. В. Порухення місцевого імунітету та цитокінового статусу у хворих на генералізований пародонтит / А. В. Борисенко, Ю. Г. Коленко, Т. О. Тімохіна // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 1. – С. 34–37.

18. Буйлин, В. А. Применение лазерно-светодиодной излучающей матрицы МЛС-1 «Эффект» в терапии различных заболеваний / В. А. Буйлин. – Москва : НГОТЦ «Техника», 2001. – 56 с.

19. Варванина, С. Э. Оптимизация диагностики и лечения пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта, ассоциированными с *Helicobacter Pylori*, до и после эрадикации : специальность 14.00.21 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Варванина Светлана Эмилевна; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2016. – 187 с.

20. Верлоцкий, А. Е. Осложнения во время и после удаления зубов. Заживление раны после удаления зуба / А. Е. Верлоцкий // Хирургическая стоматология: практическое руководство. – Москва, 1960. – С. 126–131; 145–164.

21. Верлоцкий, А. Е. Удаление зубов и заживление экстракционной раны / А. Е. Верлоцкий. – Москва, 1950. – 116 с.

22. Влияние местных антисептиков и противовоспалительных средств на функциональную активность богатой тромбоцитами плазмы при комплексной терапии пародонтита / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, Т. В. Вавилова [и др.] // Пародонтология. – 2008. – №1 (46). – С. 61–64.

23. Володина, З. С. Влияние света низкоинтенсивного лазерного излучения на процессы воспаления и регенерации слизистой оболочки в эксперименте / З. С. Володина, А. А. Прохончуков // Стоматология. – 1991. – № 2. – С. 6–9.

24. Горкунова, А. Р. Изменение биохимических показателей ротовой жидкости при вторичной адентии на фоне хронического генерализованного

пародонтита / А. Р. Горкунова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – С. 318.

25. Григорьянц, Л. А. Профилактика и лечение осложнений, связанных с удалением нижнего третьего моляра при его ретенции / Л. А. Григорьянц, В. А. Белова, В. А. Бадалян // Стоматология. – 1997. – № 3. – С. 41–43.

26. Грудянов, А. И. Влияние перфторана на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность слюны у больных с пародонтитом / А. И. Грудянов, П. В. Чухахин // Стоматология. – 2005. – Т. 84, № 1. – С. 16–19.

27. Деньгина, Е. Б. Динамика цитокинового статуса в комплексной терапии серозного альвеолита / Е. Б. Деньгина, И. В. Чайковская, Е. В. Комаревская // Медицинская наука в эру цифровой трансформации : сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. – Курск, 2021. – С. 162–165.

28. Деньгина, Е. Б. Изучение микрофлоры и цитокинового статуса как факторов этиопатогенеза альвеолита / Е. Б. Деньгина, И. В. Чайковская // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2021. – № 4 (34). – С. 7–11.

29. Деньгина, Е. Б. Использование аналоговых препаратов в комбинированных схемах лечения одной из форм альвеолита / Е. Б. Деньгина, И. В. Чайковская, И. В. Бугорков // Стоматология: проблемы, поиски, решения : 12-я Республиканская междисциплинарная научно-образовательная сессия им. проф. Г.И. Донского. – Донецк, 2023.

30. Деньгина, Е. Б. Использование аналоговых препаратов в комплексном лечении альвеолита / Е. Б. Деньгина, И. В. Чайковская // Инновационная стоматология : Достижения и задачи : научно-практическая конференция с международным участием (в on-line режиме). – Донецк, 2023.

31. Деньгина, Е. Б. Микробная обсеменённость при серозном альвеолите / Е. Б. Деньгина, И. В. Чайковская // Стоматология: проблемы, поиски, решения: 9-

я Республиканская междисциплинарная научно-образовательная сессия им. проф. Г.И. Донского. – Донецк, 2022.

32. Деньгина, Е. Б. Основные концепции развития альвеолита / Е. Б. деньгига // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2022. – № 1 (35). – С. 11–16.

33. Деньгина, Е. Б. Характер микробной обсеменённости при серозном альвеолите / Е. Б. Деньгина, И. В. Чайковская // Стоматология: проблемы, поиски, решения :13-я Республиканская междисциплинарная научно-образовательная сессия им. проф. Г. И. Донского. – Донецк, 2023.

34. Дерябин, Е. И. Лазерное излучение и некогерентная инфракрасная терапия при лечении переломов нижней челюсти / Е. И. Дерябин // Стоматология. – 2001. – Т. 80, № 6. – С. 35–38.

35. Дисбиоз кишечника и дерматозы: диагностика и лечение сочетанной патологии : электронное учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей й: непрерывное профессиональное образование врачей / А. А. Стремоухов; под ред. И. Н. Денисова. - Версия 1.1. - Москва: Русский врач, 2009. - 1 электрон. опт. диск: зв. цв.; 12 см. - (Терапия/ Асоц. врачей общ. практики (семейных врачей) Российской Федерации, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования Московская мед. акад. имени И. М. Сеченова, Каф. общ. врачебной практики).

36. Ешиев, А. М. Применение препаратов тахокомб и декасан при лечении альвеолитов / А. М. Ешиев, Т. К. Абдышев // Инновации в науке: сборник статей по материалам XLIX международной научно-практической конференции. – Новосибирск : СибАК, 2015. – С. 12.

37. Жаназаров, Г. Ж. Применение препарата «Йокс» в профилактике и лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Г. Ж. Жаназаров // Медицинский журнал «Астана». – 2011. – № 4 (66). – С. 186.

38. Жидкова, Г. А. Профилактика и лечение альвеолитов (клинико-микробиологическое исследование): специальность 14.00.21 «Стоматология» :

автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Жидкова Галина Анисимовна; Киевский медицинский университет им. А. А. Богомольца. – Киев, 1988. – 24 с.

39. Заявка на патент, РФ, МПК. Способ лечения альвеолита / Деньгина Е. Б., Чайковская И. В. – № 2024121291; Заявл. 26.07.2024.

40. Знаменская, Л. Ф. Препараты ингибирования фактора некроза опухоли альфа в терапии больных псориазом / Л. Ф. Знаменская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 6. – С. 7–15.

41. Иванов, Ю. В. Врачебные ошибки в стоматологии и возможность их предупреждения в практике врача / Ю. В. Иванов, Н. А. Фролов, А. Л. Кириллов // Сборник статей XII международной конференции / под общ. ред. В. А. Козлова. – Санкт-Петербург : МАЛО, 2007. – С. 216–217.

42. Изучение влияния схемы лечения на микробную обсеменённость слизистой оболочки лунки удаленного зуба при серозном альвеолите / Е. В. Комаревская, И. В. Чайковская, Е. Б. Деньгина [и др.] // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2022. – № 2 (36). – С. 28–33.

43. Инкарбеков, Ж. Б. Применение материала «Стимулосс» при лечении альвеолитов / Ж. Б. Инкарбеков, А. А. Мугалбаева // Вестник национального медицинского университета. – 2011. – № 4. – С. 242–243.

44. Иорданишвили, А. К. Экспертиза и ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при затруднённом прорезывании зубов мудрости и осложнениях учебное пособие / А. К. Иорданишвили, Г. А. Васильченко. – Санкт-Петербург : Нордмедиздат, 2011. – 14 с.

45. Использование информационной системы «УРАН» для управления качеством лабораторных исследований / В. Я. Уманский, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобrivцев, С. В. Пищулина // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 87–91.

46. Карданова, К. Х. Профилактика и лечение осложнений после операции удаления зуба у пациентов с различным уровнем гигиены полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Карданова Карина Хасанбиевна; Ставропольская государственная медицинская академия. – Ставрополь, 2011. – 165 с.
47. Каттоев, Б. Б. Факторы риска развития альвеолита / Б. Б. Каттоев, Б. Э. Исаков, У. К. Курамаева // Евразийский союз ученых. Серия: медицинские, биологические и химические науки.– 2023. – № 9 (110). – С. 32–34.
48. Клинико-лабораторное исследование антибактериальной эффективности озонотерапии и светодиодного излучения при лечении альвеолита и остеомиелита челюсти / Ю. И. Чергештов, В. Н. Царев, А. Г. Волков [и др.] // Клиническая стоматология. – 2015. – № 4 (76) – С. 36–41.
49. Клинико-микробиологическое исследование действия озонотерапии и светодиодного излучения красного диапазона (630 нм) на микрофлору лунки удаленного зуба при альвеолите и ограниченном остеомиелите челюстей / Ю. И. Чергештов, В. Н. Царев, А. Г. Волков [и др.] // Стоматология. – 2016. – № 4 (95). – С. 11–15.
50. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности использования микротупферов-коллагеновых конусов в профилактике постэкстракционных осложнений / Н. И. Яковенко, Ю. Л. Васильев, Э. В. Величко [и др.] // Клиническая стоматология. – 2019. – № 4. – С. 74–77.
51. Клиническая апробация различных антибактериальных и гемостатических средств для остановки кровотечения и профилактики воспаления после удаления зуба / Э. А. Дыгов, Э. А. Дегтярь, А. В. Арутюнов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 1 (150). – С. 66–69.
52. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе альвеолит: Утверждены Постановлением № 8 Совета Ассоциации Общественных Объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 25

сентября 2018 года. – Москва, 2018. – 30 с. – Режим доступа: <https://e-stomatology.ru/director/protokols/alveolit.docx> (дата обращения: 09.09.2024).

53. Компендиум. Лекарственные препараты [Site]. – Режим доступа: <https://compendium.com.ua/info/3517/ekteritsid-sup-sup/> (дата обращения: 09.09.2024).

54. Коротких, Н. Г. Клинико-морфологические аспекты диагностики и лечения альвеолитов / Н. Г. Коротких, М. В. Шалаева, О. Ю. Шалаев // Труды V съезда СТАР. – Москва, 1999. – С. 260–263.

55. Кузнецова, Н. Н. Влияние дифференцированной местной терапии на заживление лунки зуба при альвеолите : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кузнецова Наталья Николаевна; ГОУВПО «ПермскаяГМА». – Пермь, 2005. – 16 с.

56. Кулаева, Е. С. Лечение альвеолита с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения и современных фармакологических препаратов : специальность 14.00.21 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кулаева Екатерина Сергеевна; Тверской государственный медицинский университет. – Тверь, 2020. – 149 с.

57. Кулаков, А. А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: Национальное руководство / А. А. Кулаков, Т. Г. Робустова, А. И. Неробеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 852 с.

58. Маланчук, В. А. Клинические особенности остеомиелита челюстей у больных с наркотической зависимостью / В. А. Маланчук, А. В. Копчак, И. С. Бродецкий // Український медичний альманах. – 2007. – № 4 (60). – С. 111–117.

59. Маланчук, Д. А. Озонотерапия и светодиодное излучение различных длин волн в комплексном лечении альвеолита и остеомиелита челюстей (ограниченного) : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Маланчук Данила Сергеевич; ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический

университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2017. – 132 с.

60. Медведев, Ю. А. Иммуномедиаторы: биологические свойства и вопросы лечебно-диагностического применения: методическое пособие / Ю. А. Медведев, Е. В. Бобкова, Р. М. Хайруллина. – Уфа, 1997. – 16 с.

61. Микробиоценоз лунок удаленных зубов у пациентов с альвеолитом / С. В. Тарасенко, Е. В. Ипполитов, В. Н. Царев [и др.] // Голова и шея. – 2022. – Т.10, № 2 (прил. 2). – С. 14–16.

62. Микрофлора человека, микрофлора полости рта / И. В. Чайковская, В. В. Мишин, Л. З. Гриценко [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины – 2006. – Т. 15, № 1. – С. 115–118.

63. Мирзакулова, У. Р. Результаты лечения альвеолита лунки зуба с применением пасты "Альвожил" / У. Р. Мирзакулова, Г. А. Агибаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – 2019. – № 1. – С. 251–254.

64. Мозговая, Л. А. Эффективность лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием инфракрасного лазерного света / Л. А. Мозговая, Д. В. Шмидт, А. Ю. Новиков // Стоматология. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 11–16.

65. Музыкин, М. И. Периоститы челюстей и их лечение / М. И. Музыкин, А. К. Иорданишвили, Г. А. Рыжак. – Санкт-Петербург: Издательство "Человек", 2015. – 112 с.

66. Муравьев, Н. Н. Применение композиции коллагена с линкомицином при лечении пациентов с альвеолитом : специальность 3.1.7 «Стоматология», 1.5.11. «Микробиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Муравьев Николай Николаевич; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – Москва, 2022. – 209 с.

67. Назарова, Н. Ш. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном парадонтите / Н. Ш. Назарова, Н. Р. Рахманова // Достижения науки и образования. – 2020. – № 6 (60). – С. 35–40.

68. Нонева, Н. О. Обоснование применения новых антисептических средств для профилактики и лечения альвеолита : специальность 14.00.21 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Нонева Наталья Олеговна; Одесский государственный медицинский университет. – Одесса, 2009. – 137 с.

69. Октенисепт. Словарь медицинских терминов. – Режим доступа:<http://www.medlinks.ru/dictionaries.php> (дата обращения: 14.01.2025).

70. Опыт применения озонотерапии при лечении пародонтита у музыкантов-инструменталистов / А. В. Кислицына, А. Г. Волков, Н. Ж. Дикопова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – Т. 94, № 4. – С. 31–34.

71. Организация и проведение диспансеризации в амбулаторно-поликлинических условиях пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / А. К. Иорданишвили, Е. А. Хромова, М. А. Окунев [и др.] // Институт стоматологии. – 2016. – № 2 (71). – С. 20–23.

72. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

73. Основы стоматологии : учебное пособие для подготовки к практическим занятиям по дисциплине «Стоматология» для студентов лечебного и медико-профилактического факультетов / А.В. Силин, Е.В. Кирсанова, Э.Д. Сурдина [и др.] ; ГОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. – Санкт-Петербург, 2015. – 191 с.

74. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях

Советской армии и Военно-Морского флота / под редакцией Е.В. Гембицкого. – Ленинград : ЦВМУ МО СССР, 1987. – 62 с.

75. Оценка цитокинового статуса у пациентов с альвеолитом / И. В. Чайковская, Е. Б. Деньгина, Е. В. Комаревская [и др.] // Клиническая стоматология. – 2024. – № 4. – С. 166–171.

76. Оценка эффективности лечебных мероприятий на микробную обсемененность слизистой оболочки лунки удаленного зуба при серозном альвеолите / Е. В. Комаревская, И. В., Чайковская, Е.Б. Деньгина [и др.] // Стоматология славянских государств : сборник трудов XV Международной научно-практической конференции, посвященной 30-летию компании "ВладМиВа" / под редакцией А. В. Цимбалистова, Н. А. Авхачевой, Г. Г. Пахлеваяна. – Белгород, 2022. – С. 97–100.

77. Павлов, Б. Л. Частота альвеолита после операции удаления зуба / Б. Л. Павлов, Т. Г. Гапаненко // Стоматология. – 1990. – Т. 69, № 5. – С. 81–82.

78. Панин, А. М. Воспалительные заболевания лица, челюстей и их осложнения / А. М. Панин. – Москва, 2011. – 192 с.

79. Патент № 12777, Україна, МПК (2006) В 22D7/10(2006/01). Спосіб діагностики запальних процесів у порожнині рота / Чайковська І. В., Прилуцкий А. С., Майлян Э. А. – № 200511790; Заявл. 07.04.05; Опубл. 15.02. 06, Бюл. № 2.

80. Патент № 9409, Україна, МПК (2005) А 61В10/00. Пристрій для забору матеріалу на мікробіологічне дослідження з пародонтальних кишень / Чайковська І.В., Грищенко Л.З., Мішин В.В. – № 200503228; заявл. 07.04. 05; опубл. 15.02.06; Бюл. № 2.

81. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под редакцией В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

82. Петрикас, Г. А. Альвеолит и сравнительная оценка его лечения различными методами: специальность 14.0.21 «Стоматология»: автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петрикас Галина Алексеевна; Калинин. гос. мед. ин-т. – Калинин, 1984. – 22 с.

83. Повышение эффективности ортопедического лечения больных с вторичной адентией посредством использования критериев оценки частичных съёмных пластиночных протезов / И. В. Бугорков, И.В. Чайковская, Д.В. Бутук [и др.] // Инновационные технологии в практике врача-стоматолога : республиканская научно-практическая конференция с международным участием в online режиме. – Киев, 2023. – Режим доступа:<https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2023/03/18.pdf> (дата обращения: 14.01.2025).

84. Поздеев, О. К. Медицинская микробиология / О. К. Поздеев ; под редакцией академика РАМН В. И. Покровского. – Москва : Гэотар-мед, 2002. – 768 с.

85. Пономарев, А. А. Закономерности строения верхней и нижней челюстей в норме, при различных видах ретенции и отсутствии зубов мудрости : специальности 14.03.01 «Анатомия человека», 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Пономарев Александр Анатольевич; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2018. – 271 с.

86. Пономаренко, А. М. Про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”: методичні вказівки / А. М. Пономаренко. – Киев, 2007. – 109 с.

87. Правосудова, Н. А. Микробиология полости рта: учебно-методическое пособие / Н. А. Правосудова, В. Л. Мельников. – Пенза, 2013. – 89 с.

88. Прилуцкий, А. С. Правила забора и подготовки проб слюны для исследования цитокинов / А. С. Прилуцкий, И. В. Чайковская, Э. А. Майлян // Імунологія та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 109.

89. Профилактика альвеолита у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / А. К. Иорданишвили, Н. В. Коровин, Н. В. Лысков [и др.]

// Российская стоматология. – 2017. – Т.10, №2. – С. 25–29.

90. Профилактика и лечение альвеолита / Н. Т. Родионов, Е. П. Андреева, С. В. Доброродова, Т. П. Столетняя // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 65–68.

91. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в хирургической стоматологии: учебное пособие / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев, Е. Н. Сердюк, А. А. Ласточкин. – Москва, 2003. – 40 с.

92. Рационализаторское предложение № 6572. Способ лечения серозного альвеолита / Чайковская И. В., Деньгина Е. Б., Павленко М. Ю. – Заявл. 08.06.2022.

93. Робустова, Т. Г. Одонтогенные воспалительные заболевания / Т. Г. Робустова. – Москва, 2006. – 664 с.

94. Рузин, Г. П. Возможные ошибки в практике амбулаторного хирурга-стоматолога / Г. П. Рузин, Ю. Ф. Григорчук // Стоматолог. – 2002. – № 1. – С. 11–13.

95. Сабо, Е. Амбулаторная хирургия зубов и полости рта / Е. Сабо. – Будапешт: Академии Наук Венгрии, 1977. – 300 с.

96. Связь заболеваний внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Л.А. Шестакова [и др.] // Стоматология. – 2014. – № 3. – С. 25–27.

97. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 256 с.

98. Сирак, С. В. Лечение альвеолита с использованием антибактериальных и гемостатических средств / С. В. Сирак, А. А. Слетов, К. Х. Карданова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 22, № 2. – С. 42–43.

99. Соболева, А. А. Особенности течения хронического генерализованного пародонтита у женщин с постменопаузальным остеопорозом : специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук / Соболева Анна Александровна; Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. – Донецк, 2022. – 179 с.

100. Современная концепция поляризации макрофагов и ее значение для пародонтологии (обзор литературы) / В. А. Румянцев, Ш. Л. Шиманский, Е. И. Будашова [и др.] // Пародонтология. – 2018. – Т. 23, № 3 (88). – С. 64–69.

101. Современные методы профилактики и лечения альвеолита челюстей / С. В. Тарасенко, Е. В. Ипполитов, Н. В. Муравьев, Е. Ю. Дьячкова // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24, № 5. – С. 337–343. DOI: <http://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-5-337-343>

102. Сравнительная оценка эффективности средств для лечения альвеолита / А. К. Иорданишвили, А. А. Пономарёв, М. И. Музыкин [и др.] // Институт стоматологии. – 2017. – № 1 (74). – С. 51–53.

103. Степень и характер иммунометаболических нарушений у больных с воспалительными заболеваниями пародонта и острым одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области / Н. А. Юдина, О. В. Ирышкова, М. А. Лунев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5-2. – С. 397–400.

104. Стоматология : учебник / под редакцией Т. Г. Робустовой. – Москва : ОАО "Издательство "Медицина", 2008. – 816 с.

105. Струев, И. В. Гистоморфологическая характеристика слюнных желез у потребителей наркотиков-опиатов / И. В. Струев, В. М. Семенюк, А. П. Торопов // Клиническая стоматология. – 2005. – № 1. – С. 96–97.

106. Сучилина, М. И. Взаимосвязь анатомии области расположения и особенностей формирования третьего моляра нижней челюсти с частотой развития альвеолита его лунки / М. И. Сучилина, И. Г. Алёшкин, И. Ж. Семинский // Наука молодых (EruditioJuvenium). – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 225–236. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022102225-236>

107. Таминдарова, Р. Р. Обоснование использования мелоксикама в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии

обострения / Р. Р. Таминдарова, Г. И. Ронь, Л. И. Самигуллина // Проблемы стоматологии. – 2017. – №2. – С. 22–27.

108. Тарасенко, С. В. Оценка клинических, микробиологических и иммунологических показателей эффективности применения коллагеновой губки с антимикробными и иммунологическими свойствами / С. В. Тарасенко, Н. В. Муравьев, А. А. Арутюнян [и др.] // Пародонтология. – 2021; 26 (4). – С. 335–342.

109. Тимофеев, А. А. Клиническое течение одонтогенных воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей у больных наркоманией / А. А. Тимофеев, А. В. Дакал, Е. Н. Кишковская // Современная стоматология. – 2009. – № 1. – С. 94–98.

110. Тимофеев, А. А. Основы челюстно-лицевой хирургии / А. А. Тимофеев. – Москва : МИА, 2007. – 182 с.

111. Тимофеев, А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А. А. Тимофеев. – Киев : 000 «Червона Рута-Туре», 2002. – 1024 с.

112. Токмакова, С. И. Особенности стоматологического статуса больных опийной наркоманией / С. И. Токмакова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 130–135.

113. Трифонов, Б. В. Эволюция методов лечения альвеолитов челюстей / Б. В. Трифонов, И. В. Овчинников // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 16-1 (111). – С. 161–164.

114. Турнаева, Е. А. Современный взгляд на лечение постэкстракционного альвеолита в хирургической стоматологической практике / Е. А. Турнаева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 1. – С. 38.

115. Улитковский, С. Б. Гигиена полости рта при состояниях после хирургических вмешательств в полости рта / С. Б. Улитковский // Новое в

стоматологии. – 2000. – № 9. – С. 63.

116. Улучшение результатов лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в челюстно-лицевой хирургии / С. В. Минаев, О. Р. Ибрагимов, В. А. Зеленский, Н. В. Минаева // Военно-медицинский журнал. – 2007. – № 11. – С. 52–58.

117. Физиотерапия при лечении альвеолита и ограниченного остеомиелита челюстей / Н. Ж. Дикопова, А. Г. Волков, В. Ф. Прикулс [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. – Т. 96, № 1. – С. 11–21.

118. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. – 3-е изд. – Москва: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.

119. Чайковська, І. В. Методика підготовки проб слини для визначення факторанекроза пухлини-а та інтерлекіну-8 / І. В. Чайковська, О. С. Прилуцький, Е. А. Майлян // Імунологія та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 48–51.

120. Чайковская, И. В. Видовое разнообразие микробной флоры у здоровых пациентов / И. В. Чайковская, Е. Б. Деньгина, И. П. Шелякова // Научно-практический журнал «Университетская клиника». – 2021. – Приложение 2: Материалы V Международного Медицинского форума Донбасса «Наука побеждает болезнь». – С. 135.

121. Чайковская, И. В. Динамика дисрегуляторных систем в комплексной терапии серозного альвеолита / И. В. Чайковская, Е. Б. Деньгина // Стоматология: проблемы, поиски, решения : 9 Республиканская междисциплинарная научно-образовательная сессия им. проф. Г.И. Донского. – Донецк, 2021.

122. Чайковская, И. В. Изучение взаимосвязи микробной обсеменённости и провоспалительных цитокинов у пациентов с серозным альвеолитом / И. В. Чайковская, Е. Б. Деньгина // Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты : XII Международная научно-практическая интернет-конференция. – Чита-Семей,

2021.

123. Чайковская, И. В. Изучение гуморальной защиты при генерализованном пародонтите у инсулинзависимых пациентов / И. В. Чайковская, В. К. Забродняя // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 106–112.

124. Чайковская, И. В. Изучение микробной обсеменённости у пациентов при серозном альвеолите / И. В. Чайковская, Е. Б. Деньгина // Научно-практический журнал «Университетская клиника». – 2021. – Приложение 2. Материалы V Международного Медицинского форума Донбасса «Наука побеждает болезнь» 12-13 ноября 2021. – С. 134–135.

125. Чайковская, И. В. Использование антисептического препарата при лечении альвеолита / И. В. Чайковская, Е. Б. Деньгина, Е. В. Комаревская // Стоматология: проблемы, поиски, решения : 11-я Республиканская междисциплинарная научно-образовательная сессия проф. Г.И. Донского, 16.04.2021. – Донецк, 2021.

126. Чайковская, И. В. Использование гидрогелевой композиции при серозном альвеолите / И. В. Чайковская, Е. Б. Деньгина, Е. В. Комаревская // Научно-практический журнал «Университетская клиника». – 2022. – Приложение 2. Материалы V Международного Медицинского форума Донбасса «Наука побеждает болезнь», 15-16 декабря 2022 г. – С. 389.

127. Чайковская, И. В. Применение системной энзимотерапии в комплексном лечении генерализованного пародонтита / И. В. Чайковская, Е. В. Комаревская // Університетська клініка. – 2010. – Т. 6, № 12. – С. 37–40.

128. Чайковская, И. В. Состояние микрофлоры слизистой оболочки полости рта у пациентов, резистентных к пародонтальной патологии / И. В. Чайковская // Торсуевские чтения. – 2019. – № 1(26). – С. 30–33.

129. Чайковская, И. В. Состояние системы цитокинов у пациентов с альвеолитом / И. В. Чайковская, Е. Б. Деньгина // XIV Международная научно-практическая конференция «Стоматология Славянских государств» : сборник

статей. – Белгород, 2021. – С. 80–82.

130. Чайковская, И. В. Характеристика микробной обсеменённости у пациентов с альвеолитом / И. В. Чайковская, Е. Б. Деньгина // Инновационные подходы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний : республиканская научно-практическая конференция с международным участием (в on-line режиме). – Донецк, 2021.

131. Чайковская, И. В. Цитокины, основные свойства и биологическое действие / И. В. Чайковская // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. статей. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, т. 4. – С. 180–185.

132. Чергештов, Ю. И. Клинико-биохимическая оценка лечения одонтогенного альвеолита челюстей с применением озонотерапии и светодиодного лазера / Ю. И. Чергештов, Т. П. Вавилова, Д. А. Маланчук // Институт стоматологии. – 2016. – № 1 (70). – С. 74–75.

133. Шурыгина, О. В. Использование культуры клеток аллогенных фибробластов в комплексном лечении альвеолита : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шурыгина Ольга Викторовна; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2006. – 20 с.

134. Экология микроорганизмов человека / О. В. Бухарин, А. В. Вальшев, Ф. Г. Гильмутдинова [и др.]. – Екатеринбург г: УРО РАН, 2006. – 480 с.

135. Экспериментальное обоснование и клиническое применение ER,CR:YSGG-лазера в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / В. Н. Царев, Г. М. Барер, И. В. Тарасенко [и др.] // Рос. стоматологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 15–18.

136. Эктерицид // Вебаптека.ру : [site]. – Режим доступа: <https://www.webapteka.ru/drugbase/name7761.html> (дата обращения: 09.09.2024)

137. Эффективность применения хлоргексидинсодержащих антисептиков при лечении одонтогенного альвеолита / Б. С. Жаналина, А. А.

Сисеналиев, Н. С. Дрманов [и др.] // Велес. – 2018. – № 2-1 (56). – С. 74–78.

138. Эффективность хирургической повязки из «Целоформа» для профилактики и лечения альвеолитов / Г. А. Ахмадуллина, О. В. Нестеров, С. С. Ксембаев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 1. – С. 37–41.

139. Ющук, Н. Д. Антибиотики и противоинфекционный иммунитет / Н. Д. Ющук, И. П. Балмасова, В. Н. Царев. – Москва: Практическая медицина, 2012. – 232 с.

140. A double-blind randomized study evaluating the effect of intra-alveolar chlorhexidine gel on alveolar osteitis after removal of mandibular third molars / N. Freudenthal, M. Sternudd, L. Jansson [et al.] // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2015. – Vol. 73. – P. 600–605.

141. A systematic review on effect of single-dose preoperative antibiotics at surgical osteotomy extraction of lower third molars / K. B. Marcussen, A. S. Laulund, H. L. Jørgensen [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2016. – Vol. 74. – P. 693–703.

142. A randomized clinical trial compared the effect of intra-alveolar 0.2 % chlorhexidine bio-adhesive gel versus 0.12% chlorhexidine rinse in reducing alveolar osteitis following molar teeth extractions / N. A. Abu-Mostafa, A. Alqahtani, M. Abu-Hasn [et al.] // Med Oral. Patol. Oral Cir. Bucal. – 2015. – Vol. 20. – e82–e87.

143. Abiko, Y. Defensins in saliva and the salivary glands / Y. Abiko, M. Nishimura, T. Kaku // Med. Electron Microsc. – 2003. – Vol. 36, N 4. – P. 247–252.

144. Accidents and complications associated to third molar surgeries performed by dentistry students / M. R. Azenha, R. B. Kato, R. B. L. Bueno [et al.] // Oral Maxillofac. Surg. – 2014. – Vol. 18, N 4. – P. 459–464. doi: 10.1007/s10006-013-0439-

145. Alexander, R. E. Dental extraction wound management: a case against medicating postextraction sockets / R. E. Alexander // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2000. – Vol. 58, N 5. – P. 538–551.
146. Ali, K. Alveolar osteitis: What's in a name? / K. Ali // *Br. Dent. J.* – 2016. – Vol. 221, N 11. – P. 535.
147. Amaratunga, N. A. A clinical study of dry socket in Sri Lanka / N. A. Amaratunga, C. M. Senaratne // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 1988. – Vol. 26, N 5. – P. 410–418.
148. Antibacterial Activity of Leukocyte and Platelet-Rich Plasma: An In Vitro Study / A. Cieślík-Bielecka, T. Bold, G. Ziółkowski [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – №2018. – Article No 9471723.
149. Azarpazhooh, A. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature / A. Azarpazhooh, H. Limeback // *J. Dent.* – 2008. – Vol.36, N 2. – P. 104–116.
150. Bee in flussung der Wundheilung beichronischen Beinulzeradurchein lokales Octenidin-dihydrochloridhaltiges Wundantiseptikum / W. Vanscheidt, M. Bär, T. W. May [et al.] // *Siebert. J. Hyg. Med.* – 2005. – Bd. 30, N 5.
151. Bienek, D. R. Risk assessment and sensitivity meta-analysis of alveolar osteitis occurrence in oral contraceptive users / D. R. Bienek, J. J. Filliben // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2016. – Vol. 147, № 6. – P. 394–404.
152. Blum, I. R. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, etiopathogenesis and management / I. R. Blum // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2002. – Vol. 31. – P. 309–317.
153. Chlorhexidine for prevention of alveolar osteitis: a randomised clinical trial / D. Halabi, J. Escobar, C. Alvarado [et al.] // *J. Appl. Oral.Sci.* – 2018. – Vol. 26. – e20170245.
154. Clinical evaluation of an ointment with 10% metronidazole and 2% lidocaine in the treatment of alveolitis / L. J. Silva, W. R. Poi, S. R. Panzarini [et al.] // *Minerva Stomatologica*. – 2006. – Vol. 55, № 7-8. – P. 431–436.

155. Comparison of the effects of platelet-rich plasma or growth factor-rich plasma on intestinal anastomosis healing in pigs / G. Gusto, C. Vercelli, S. Iussich [et al.] // *BMC Vet. Res.* – 2017. – Vol.13, N 1. – P. 188.
156. Corso, M. D. Use of autologous leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) membrane in post avulsion sites: an overview of Choukroun's PRF / M. D. Corso M. Toffler, D. Ehrenfest // *J. Implant. Adv. Clin. Dent.* – 2010. – Vol. 1. – P. 27–35.
157. Crawford, J. Y. Drysocket / J. Y. Crawford // *Dental Cosmos.* – 1896. – Vol. 38. – P. 929–931.
158. Current recommendations for treatment of dry socket-a review / S. Kiran, V. Naik, R. Vijay [et al.] // *J. Adv. Med. Dent. Sci Res.* – 2014. – N 2. – P. 108–113.
159. Cytokines and Inflammatory Mediators for Monitoring the Status of Periodontitis / X. Chunjiao M. Yi, M. N. Cheung [et al.] // *Journal of Dentistry and Oral Biology.* – 2020. – Vol. 5, Issue 1. – Art. 1157.
160. Dettenkofer, M. Effect of skin disinfection with Octenidine dihydrochloride on insertion site colonization of intravascular catheters / M. Dettenkofer // *Infection.* – 2002. – Vol.30. – P. 282–285.
161. Dettenkofer, M. Skin disinfection with Octenidine dihydrochloride for central venous catheter placement and care – a randomized controlled trial / M. Dettenkofer // *16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1 – 4 April 2006. – Nice, 2006. – Abstract 0147.*
162. Does smoking increase the incidence of postoperative complications in simple exodontia? / M. C. Bortoluzzi, D. L. Capella, T. Barbieri [et al.] // *Dent. J.* – 2012. – Vol. 62, N 2. – P. 106–108.
163. Effect of concentrated growth factors on frequency of alveolar Osteitis following partially-erupted mandibular third molar surgery: a randomized controlled clinical study / B. Ö. Koyuncu, G. Işık, M. Ö. Yüce [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2020. – Vol. 20. – P. 222. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01210-7>
164. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following

mandibular third molar surgery: a double-blinded randomized clinical trial / M. Eshghpour, P. Dastmalchi, A. Hossein Nekooei [et al.] // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2014. – Vol. 72. – P. 1463–1467.

165. Effect of ultrasonic scaling on salivary lactate dehydrogenase / V. A. De la Pena, P. Diz Dios, I. Rodríguez-Nuñez [et al.] // *Am. J. Dent.* – 2005. – Vol. 18, N 2. – P. 113–115.

166. Efficacy of Alvogyl (Combination of Iodoform + Butylparaminobenzoate) and Zinc Oxide Eugenol for Dry Socket / N. B. Supe, S. H. Choudhary, S. M. Yamyar [et al.] // *Ann. Maxillofac. Surg.* – 2018. – Vol.8, N 2. – P. 193–199.

167. Efficacy of different methods used for dry socket management: A systematic review / M. Taberner-Vallverdú, M. Nazir, M. Á. Sánchez-Garcés, C. Gay-Escoda // *Med. Oral. Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2015. – Vol. 20, N 5. – e633– e639.

168. Efficacy of intraalveolar chlorhexidine gel in reducing frequency of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery / A. Babar, M. Wasim Ibrahim, N. J. Baig [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2012. – Vol. 22. – P. 91–94.

169. Evaluation of the Need for Antibiotic Prophylaxis During Routine Intraalveolar Dental Extractions in Healthy Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial / S. Sidana, Y. Mistry, A. Gandevivala, N. Motwani // *J. Evid. Based. Dent. Pract.* – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 184–189. doi: 10.1016/j.jebdp.2017.04.007

170. Fine, D. H. Lactoferrin iron levels are reduced in saliva of patients with localized aggressive periodontitis / D. H. Fine, D. Furgang, F. Beydouin // *J. Periodontol.* – 2002. – Vol. 73, N 6. – P. 624–630.

171. Frequency of Dry Socket in Patients coming to dental out-patients' Department, Saidusharif hospital, SWAT / M. Khan, S. Ali, I. Ijaz [et al.] // *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci.* – 2020. – Vol. 9, N 8. – P. 94-99.

172. Harke, H.-P. Efficacy of an Antiseptic against MRSA / H.-P. Harke, P. Goroncy-Bermes // *Forschung Norderstedt Vorstellunganlasslich : 3rd International Conference of the Hospital Infection Society, 4-8 Sept. 1994.–London, UK, 1994.*

173. Influence of local tetracycline on the microbiota of alveolar osteitis in rats / J. M. Bosco, S. R. de Oliveira, A. F. Bosco [et al.] // *Braz. Dent. J.* – 2008. – Vol. 19. – P. 119–123.
174. Inhibition of alveolar osteitis in mandibular tooth extraction sites using platelet-rich plasma / J. L. Rutkowski, J. W. Fennell, J. C. Kern [et al.] // *J. Oral. Implantol.* – 2007. – Vol. 33. – P. 116–121.
175. Karnure, M. Review on conventional and novel techniques for treatment of alveolar osteitis / M. Karnure, N. Munot // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2012. – N 6. – P. 13–17.
176. Liu, Q. The molecular mechanisms of TLR-signaling cooperation in cytokine regulation / Q. Liu, J. L. Ding // *Immunol. Cell Biol.* – 2016. – Vol. 94, N 6. – P. 538–542. doi: 10.1038/icb.2016.18
177. MacGregor, A. J. Aetiology of dry socket: a clinical investigation / A. J. MacGregor // *British Journal of Oral Surgery.* – 1968. – Vol. 6, № 1. – P. 49–58.
178. Mamoun, J. S. Dry Socket Etiology, Diagnosis and Clinical Treatment / John S. Mamoun // *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* – 2018. – Vol. 44, N 2. – P. 52–58.
179. Mandibular Ameloblastoma. A Review of the Literature and Presentation of Six Cases / D. Torres-Lagareds, P. Infante-Cossío, J. M. Hernández-Guisado, J. L. Gutiérrez-Pérez // *Medicina oral, patologia oral y cirugiabucal.* – 2005. – Vol. 10, N 3. – P. 231–238.
180. Metin, M. Comparison of two chlorhexidine rinse protocols on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted third molars / M. Metin, M. Tek, I. Sener // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2006. – Vol. 7. – P. 79–86.
181. Miller, C. S. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study / C. S. Miller, C. P. King Jr., M. C. Langub // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2006. – Vol. 137, N 3. – P. 322–329.
182. Molla, E. S. Natural scaffold formation after Er: Cr: YSGG laser irradiation: case report of a laser-assisted extraction / E. S. Molla // *J. Oral Laser Applications.* – 2007. – Vol. 7. – P. 247–254.

183. Momeni, H. Evaluation of relative distribution and risk factors in patients with dry socket referring to Yazd dental clinics / H. Momeni, S. Shahnaseri, Z. Hamzeheil // *Dental research journal*. – 2011. – Vol. 8, suppl. 1. – S84–S87.
184. Muhammad, A. S. Pathogenesis and management of dry socket (alveolar osteitis) / A. S. Muhammad // *Pak. Oral Dent. J.* – 2010. – Vol. 38. – P. 323–326.
185. Ngeow, W. C. The clinical significance of the retromolar canal and foramen in dentistry / W. C. Ngeow, W. L. Chai // *Clinical Anatomy*. – 2021. – Vol. 34, № 4. – P. 512–521. doi: 10.1002/ca.23577
186. Nitzan, D. Fibrinolytic activity of oral anaerobic bacteria / D. Nitzan, J. F. Sperry, T. D. Wilkins // *Archives of Oral Biology*. – 1978. – Vol. 23, № 6. – P. 465–470.
187. Ogata, Y. A higher incidence of dry socket may be related to the use of oral contraceptives after impacted mandibular third-molar extraction / Y. Ogata, Y. Hur // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2016. – Vol. 147, № 10. – P. 840–842.
188. Ozmeric, N. Salivary arginase in patients with adult periodontitis / N. Ozmeric, S. Elgun, A. Uraz // *Clin. Oral. Investig.* – 2000. – Vol. 4, N 1. – P. 21–24.
189. Park, A. W. Pathogenic microbes of the oral environment / A. W. Park, H. B. Yaacob // *J. Nihon Univ. Sch. Dent.* – 1994. – Vol. 36. – P. 1–33.
190. Penarrocha, M. Oral hygiene and postoperative pain after mandibular third molar surgery / M. Penarrocha, J. M. Sanchis, U. Saezl // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics*. – 2001. – Vol. 92, Issue 3. – P. 260–264.
191. Platelet-rich Plasma and Incidence of Alveolar Osteitis in High-risk Patients Undergoing Extractions of Mandibular Molars: A Case-control Study / N. Prataap, P. M. Sunil, C. B. Sudeep [et al.] // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2017. – Vol. 9, Suppl. 1. – S173–S179.
192. Postoperative complications following dental extractions at the School of Dentistry, University of Otago / D. C. Tong, H. H. Al-Hassiny, A. B. Ain, J. M. Broadbent // *The New Zealand Dental Journal*. – 2014. – Vol. 110, № 2. – P. 51–55.

193. Postsurgical evaluation of dry socket formation after surgical removal of impacted mandibular third molar — A prospective study / V. Kumar, M. Chaudhary, S. Singh [et al.] // *Open Journal of Stomatology*. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 292–298. doi: 10.4236/ojst.2012.24051
194. Prevention of alveolar osteitis with azithromycin in women according to use of tobacco and oral contraceptives / A. Bascones-Martinez, I. Reche, F. Manso [et al.] // *Quintessence Int.* – 2007. – Vol. 38, N 4. – P. 295–300.
195. Requena-Calla, S. Effectiveness of intra-alveolar chlorhexidine gel in reducing dry socket following surgical extraction of lower third molar. A pilot study / S. Requena-Calla, I. Funes-Rumiche // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2016. – Vol. 8, N 2. – e160- e163. doi: 10.4317/jced.52444
196. Ren, Y. F. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: ameta-analysis of randomized controlled clinical trials / Y. F. Ren, H. S. Malmstrom // *J. Oral. Maxillofacial. Surg.* – 2007. – Vol. 65, N 10. – P. 1909–1921.
197. Salivary aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase: possible markers in periodontal diseases? / A. Totan, M. Greabu, C. Totan, T. Spinu // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44, N 5. – P. 612–615.
198. Salivary IgA subclasses and bacteria-reactive IgA in patients with aggressive periodontitis / S. J. Hagewald, J.-P. Bernimoulin, E. Köttgen, A. Kage // *J. Periodontal Res.* – 2002. – Vol. 37, N 5. – P. 333–339.
199. Slots, J. Effective, safe, practical and affordable periodontal therapy: where are we going, and are we there yet? / J. Slots, M. G. Jorgensen // *Periodontology*. – 2002. – Vol. 28. – P. 298–312.
200. Sordyl, C. M. The microbial flora associated withst baleen dose ousimplants / C. M. Sordyl, A. M. Simons, J. A. Molinars // *J. Oral Implantol.* – 1999. – Vol. 21, N 1. – P. 19–22.
201. Study of dextranomer granules in treatment of alveolar osteitis / S. Majati, D. Kulkarni, S. Kotrashetti [et al.] // *JIOH*. – 2010. – Vol. 2, N 3. – P. 99–103.

202. Sweet, J. B. Smoking and localized osteitis / J. B. Sweet, D. P. Butler // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2011. – Vol. 69, N 12. – P. 29–45.
203. Takahashi, Y. Differences in whole salivary total protein concentration and protein fractions among the groups of dentulous subjects, edentulous subjects and periodontitis patients / Y. Takahashi, A. Shiba, K. Shiba // *Nihon HotetsuShika Gakkai Zasshi.* – 2004. – Vol. 48, N 5. – P. 723–732.
204. Teshome, A. The efficacy of chlorhexidine gel in the prevention of alveolar osteitis after mandibular third molar extraction: a systematic review and metaanalysis / A. Teshome // *BMC Oral Health.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 82.
205. The efficacy of a topical anesthetic gel in the relief of pain associated with localized alveolar osteitis / C. C. Burgoyne, J. A. Giglio, S. E. Reese [et al.] // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2010. – Vol.68, N 1. – P. 144–148.
206. This is the state of the world's health, in numbers // *World Economic Forum.* – Davos, 2018. – URL: <https://europeansting.com/2018/06/13/this-is-the-state-of-the-worlds-health-in-numbers/amp/> (accessed: 09.10.2024)
207. Thomson, P. D. Immunology, microbiology, and the recalcitrant wound / P. D. Thomson // *Ostomy Wound Manage.* – 2000. – Vol. 46. – P. 77–82.
208. Todorovic, T. Use of saliva as a diagnostic fluid in dentistry / T. Todorovic // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2005. – Vol. 133, N 7-8. – P. 372–378.
209. Tumor necrosis factor-alpha in gingival crevicular fluid as a diagnostic marker for periodontal diseases: a systematic review / D. F. Madureira, I. L. De Abreu Lima, G. C. Costa [et al.] // *J. Evid. Based Dent. Pract.* – 2018. – Vol. 18. – P. 315–331.
210. Use of 2 % 2- phenoxyethanol and 0.1 % Octenidine as antiseptic in premature newborn infants of 23-26 weeks gestation / C. Buhner, S. Bahr, J. Siebert [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2002. – Vol. 51, N 4. – P. 305–307. doi: 10.1053/jhin.2002.1249
211. Van Glenn, A. Erbium lasers in dentistry / A. Van. Glenn // *Dent. Clin. N. Am.* – 2004. – Vol. 48. – P. 1017–1059. doi: 10.1016/j.cden.2004.06.001
212. Vanscheidt, W. Dubois. Klinische Studie zur Beurteilung der local enund

systemischen Vertraglichkeit des Antiseptikums „Phisosept“ der Sterling Winthrop Laboratorien– 1989 / W. Vanscheidt // RaportPH 87005 CPCAD. – 2005.

213. What Are the Types and Frequencies of Complications Associated With Mandibular Third Molar Coronectomy? A Follow-Up Study / G. Monaco, G. de Santis, Giuseppe Pulpito [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2015. – Vol. 73, N 7. – P. 1246–1253.